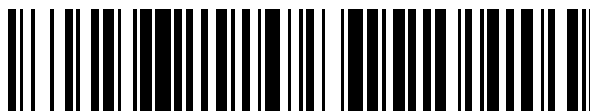


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 690**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

C07D 453/04 (2006.01)

C12Q 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009** **E 09822784 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2349263**

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

30 Prioridad:

23.10.2008 US 107830 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2014

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210 , US**

72 Inventor/es:

**BINCH, HAYLEY;
FANNING, LEV, T., D.;
HURLEY, DENNIS;
SHETH, URVI;
SILINA, ALINA;
YANG, XIAOQING;
BOTFIELD, MARTYN;
GROOTENHUIS, PETER, D.J.;
VAN GOOR, FREDRICK y
NUMA, MEHDI, MICHEL DJAMEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 483 690 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

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR"), composiciones de los mismos, y métodos con los mismos. La presente invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades que usan moduladores de CFTR.

10 Antecedentes de la invención

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

Un miembro de la familia de transportadores de casete de ATP asociado normalmente con enfermedades es el canal de aniones mediado por cAMP/ATP, CFTR. CFTR se expresa en diversos tipos celulares, que incluyen células epiteliales de secreción 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 células epiteliales, el funcionamiento de CFTR normal es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el organismo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta 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 regulan la actividad del canal y el tránsito celular.

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

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

El análisis de la secuencia del gen de CFTR de cromosomas de FQ ha puesto de manifiesto diversas mutaciones causantes de enfermedad (Cutting, G. R. *et al.* (1990) *Nature* 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. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos de América* 87: 8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una supresión de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR, y se denomina comúnmente $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación aparece en aproximadamente un 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La supresión del resto 508 en el $\Delta F508$ -CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de que la proteína mutante salga del retículo endoplásmico, y que transite hacia la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es bastante menor del observado en células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además del tránsito alterado, la mutación da como resultado una apertura y cierre de canales defectuosa. En conjunto, el número reducido de canales en la membrana

y la apertura y cierre defectuosos conducen a un transporte de aniones reducido a través de 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 las cantidades reducidas de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo silvestre. (Dalemans *et al.* (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Denning *et al.*, mencionado anteriormente; Pasyk y Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). Además del $\Delta F508$ -CFTR, R117H-CFTR y G551D-CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedades en el CFTR que dan como resultado tránsito, síntesis y/o apertura y cierre de canales defectuosos se podrían regular positiva o negativamente para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión de la enfermedad y/o su gravedad.

Aunque el CFTR transporta diversas moléculas además de aniones, es evidente que este papel (el transporte de aniones, cloruro y bicarbonato) representa un elemento en un mecanismo importante de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de Na^+ epitelial, ENaC, el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral, que son responsables de la absorción de cloruro en la célula.

Estos elementos trabajan juntos para conseguir un transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectiva dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar 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 de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede abandonar pasivamente la célula a través de canales de Cl^- , dando como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y del CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante CFTR en el lado luminal. Debido a que probablemente el agua 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 de sodio y cloruro.

Se tiene la hipótesis de que el transporte de bicarbonato defectuoso debido a mutaciones en CFTR causa defectos en determinadas funciones secretoras. Véase, por ejemplo, "Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis", Paul M. Quinton, *Lancet* 2008; 372: 415-417.

Las mutaciones en CFTR que están asociadas con la disfunción moderada de CFTR también son evidentes en pacientes con afecciones que comparten determinadas manifestaciones de la enfermedad con FQ pero no satisfacen los criterios de diagnóstico para FQ. Éstos incluyen ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, pancreatitis crónica idiopática, bronquitis crónica, y rinosinusitis crónica. Otras enfermedades en las que se cree que CFTR mutante es un factor de riesgo junto con genes modificadores o factores ambientales incluyen colangitis esclerosante primaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, y asma.

También se ha demostrado que el humo del tabaco, la hipoxia y factores ambientales que inducen la señalización intoxica alteran la función de CFTR y pueden contribuir a determinadas formas de enfermedad respiratoria, tales como bronquitis crónica. Las enfermedades que se pueden deber a la función defectuosa de CFTR pero que no satisfacen los criterios diagnósticos para FQ se caracterizan como enfermedades relacionadas con CFTR.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por el CFTR. CFTR regula el flujo de cloruro y de bicarbonato a través de los epitelios de muchas células para controlar el movimiento de fluidos, solubilización de proteínas, viscosidad de la mucosa, y actividad enzimática. Los defectos en CFTR pueden causar el bloqueo de las vías respiratorias o de conductos en muchos órganos, incluyendo el hígado y el páncreas. Los potenciadores son compuestos que potencian la actividad de apertura y cierre del CFTR presente en la membrana celular. Cualquier enfermedad que implica el engrosamiento de la mucosa, regulación alterada de fluidos, aclaramiento de la mucosa alterado, o conductos bloqueados que conducen a la inflamación y destrucción de los tejidos podría ser un candidato a potenciador.

Éstas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, EPOC inducida por el tabaco, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, enfermedad del ojo seco, y Síndrome de Sjögren, enfermedad de reflujo gastroesofágico, cálculos biliares, prolapso rectal, y enfermedad inflamatoria intestinal. La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire es progresiva y no totalmente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a la hipersecreción de mucosidad, enfisema, y bronquiolitis. Los activadores del CFTR mutante o de tipo silvestre ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de mucosidad y aclaramiento mucociliar alterado que es común en la EPOC. Específicamente, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluidos en el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar la mucosa y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un mayor aclaramiento mucociliar y a una reducción de los síntomas asociados con EPOC. Además, mediante la prevención de la infección en curso y de la inflamación debida a un mayor aclaramiento de las vías respiratorias, los moduladores de CFTR pueden prevenir o ralentizar la destrucción del parénquima de las vías respiratorias que caracteriza al enfisema y reducir o invertir el aumento del número y tamaño de células de secreción de mucosidad que subyace la hipersecreción de mucosidad en enfermedades las vías

respiratorias. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de lágrimas y perfiles anómalos de lípidos, proteínas y mucina en la película lacrimal. Existen muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen edad, cirugía ocular de Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR aumentaría el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca a las glándulas productoras de humedad por todo el organismo, incluyendo el ojo, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, 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 un tránsito de proteínas defectuoso causa la enfermedad, para la que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad del CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a aliviar los síntomas asociados. Los individuos con fibrosis quística tienen episodios constantes de obstrucción intestinal mayores incidencias de prolapso rectal, cálculos biliares, enfermedad de reflujo gastroesofágico, neoplasias GI, y enfermedad intestinal inflamatoria, lo que indica que la función de CFTR puede desempeñar un papel importante en la prevención de dichas enfermedades.

Tal como se ha analizado anteriormente, se cree que la supresión del resto 508 en el $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento del RE defectuoso de CTR por la maquinaria del RE es la base subyacente, no solamente para la enfermedad de FQ, sino para una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en las que la maquinaria del RE puede funcionar defectuosamente son por pérdida de acoplamiento con la exportación del RE de las proteínas conduciendo a su degradación, o por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/plegadas erróneamente [Aridor M, *et al.*, *Nature Med.*, 5 (7), págs. 745-751 (1999); Shastry, B.S., *et al.*, *Neurochem. International*, 43, págs. 1-7 (2003); Rutishauser, J., *et al.*, *Swiss Med Wkly*, 132, págs. 211-222 (2002); Morello, JP *et al.*, *TIPS*, 21, págs. 466- 469 (2000); Bross P., *et al.*, *Human Mut.*, 14, págs. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de funcionamiento defectuoso del RE son fibrosis quística (debida al $\Delta F508$ -CFTR plegado erróneamente, tal como se ha analizado anteriormente), enfisema hereditario (debido a $\alpha 1$ -antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, tales como enfermedad de células 1/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosómico), Sandhof/Tay-Sachs (debido a β -Hexosaminidasas), Crigler-Najjar de tipo II (debido a la UDP-glucuronil-siálico-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 última clase de funcionamiento defectuoso del RE son la Glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la $\alpha 1$ -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 $\alpha 1$ -antiquimotripsina), 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 la enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubro palidoluisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la 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 lisosómico) y síndrome de Straussler-Scheinker (debido al defecto de procesamiento de Prp), infertilidad pancreatitis, insuficiencia pancreática, osteoporosis, osteopenia, Síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, Disquinesia Ciliar Primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar, y enfermedad hepática.

Otras enfermedades implicadas por una mutación en CFTR incluyen infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Véase, "CFTR-opathies: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations", Peader G. Noone y Michael R. Knowles, *Respir. Res.* 2001, 2: 328-332.

Además de la regulación positiva de la actividad del CFTR, la reducción de la secreción de aniones por moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte de agua epitelial

aumenta espectacularmente como resultado del transporte de cloruro activado por secretágonos. El mecanismo implica la elevación del AMPc y la estimulación del CFTR.

5 Aunque existen numerosas causas de diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, que se producen como resultado de un transporte de cloruro excesivo, son comunes a todas e incluyen deshidratación, acidosis, crecimiento alterado y muerte. Las diarreas agudas y crónicas representan un problema médico muy importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es tanto un factor importante en la malnutrición como la causa principal de muerte (5.000.000 muertes/año) en niños menores de cinco años de edad.

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

15 En consecuencia, existe una necesidad de potenciadores de CFTR potentes y selectivos de formas de tipo silvestre y mutante de CFTR humano. Estas formas de CFTR humano incluyen, pero no se limitan a, $\Delta F508$ del, G551D, R117H, 2789+5G->A.

20 Además, existe una necesidad de moduladores de la actividad de CFTR, y composiciones de los mismos, que se pueden usar para madurar actividad del CFTR en la membrana celular de un mamífero.

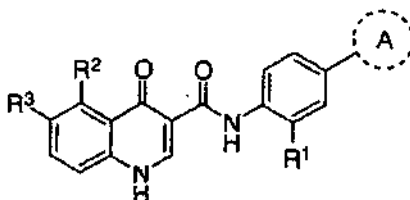
Existe una necesidad de métodos para tratar enfermedades causadas por mutación en CFTR usando dichos moduladores de actividad de CFTR.

25 Existe necesidad de métodos para modular la actividad de CFTR en una membrana celular de un mamífero *ex vivo*.

El documento WO 2006/002421 A2 se refiere a N-fenil quinolinona carboxamidas y a su uso médico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y pulmonares.

30 Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad de CFTR. Los compuestos tienen la Fórmula general (I):



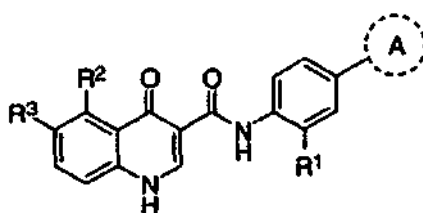
35 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 y A se describen generalmente y en clases y subclases que siguen a continuación.

40 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o para disminuir la gravedad de diversas enfermedades, trastornos, o afecciones asociadas con mutaciones en CFTR.

Descripción detallada de la invención

45 Descripción General de Compuestos de la Invención:

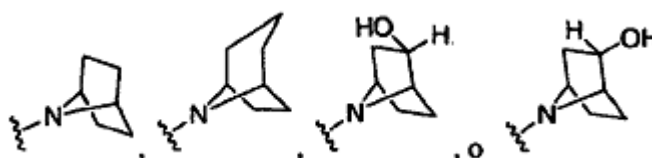
La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) útiles como moduladores de la actividad de CFTR:



(I);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona entre:



R¹ es -CF₃, -CN, o -C≡CCH₂N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno, -CH₃, -CF₃, -OH, o -CH₂OH;

R³ es hidrógeno, -CH₃, -OCH₃, o -CN;

con la condición de que tanto R² como R³ no sean simultáneamente hidrógeno.

Compuestos y Definiciones:

- Los compuestos de la presente invención incluyen por lo general a los que se han descrito anteriormente, y además se ilustran con las clases, subclases, y especies que se desvelan en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán un menos que se indique de otro modo.

La expresión "transportador de ABC" tal como se usa en el presente documento se refiere a 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 fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. La expresión "dominio de unión" tal como se usa en el presente documento se refiere a un dominio en el transportador de 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" tal como se usa en el presente documento se refiere a reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o a una mutación de los mismos capaz de actividad reguladora, que incluye, pero no se limita a, ΔF508 CFTR, R117H CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones de CFTR).

La expresión "que modula" tal como se usa en el presente documento se refiere a aumento o disminución mediante una cantidad mensurable.

La expresión "CFTR normal" o "función de CFTR normal" tal como se usa en el presente documento se refiere a CFTR de tipo silvestre sin alteración alguna debida a factores ambientales tales como tabaquismo, contaminación, o cualquier factor que produzca inflamación de los pulmones.

La expresión "CFTR reducido" o "función de CFTR reducido" tal como se usa en el presente documento se refiere a menos del CFTR normal o menos de la función de CFTR normal.

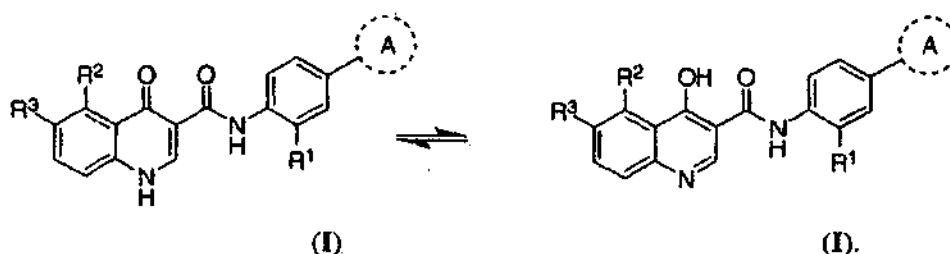
Para fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Manual de Química y Física, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science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

Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables químicamente factibles. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto

químicamente factible es uno que no se altera básicamente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

La expresión "grupo protector", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto polifuncional. En determinadas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, las características siguientes: a) reacciona selectivamente con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es estable a las reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y b) se puede retirar de forma selectiva con buen rendimiento por agentes que no atacan al grupo funcional regenerado. Los grupos protectores a modo de ejemplo se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, y otras ediciones de este libro.

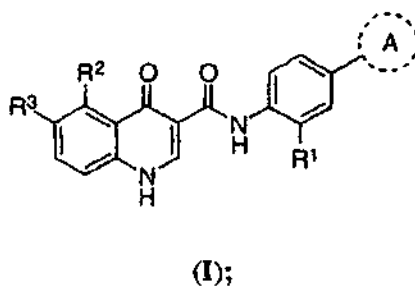
A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas y son métricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención; por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como tautómeros:



Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras que se representan en el presente documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Dichos compuestos, en particular los compuestos que contienen átomos de deuterio, pueden presentar propiedades metabólicas modificadas.

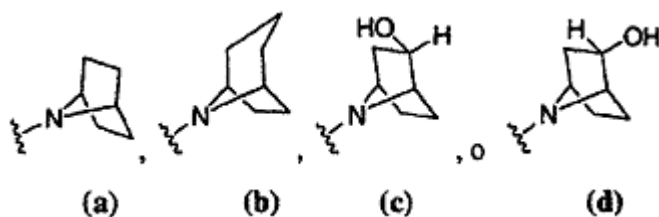
Descripción de Compuestos a modo de Ejemplo:

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



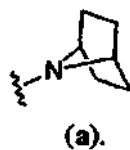
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

el anillo A se selecciona entre:



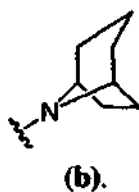
- 5 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;
 con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno.

En una realización, el anillo A es



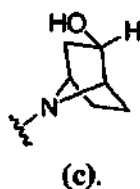
10

En una realización, el anillo A es



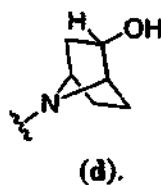
15

En otra realización, el anillo A es



20

Además, en otra realización el anillo A es



- 25 En una realización, R^1 es $-\text{CF}_3$.
 En otra realización, R^1 es $-\text{CN}$.
 En otra realización, R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
 En una realización, R^2 es $-\text{CH}_3$.
 30 En otra realización, R^2 es $-\text{CF}_3$.

En otra realización, R^2 es -OH.

En otra realización, R^2 es -CH₂OH.

5 En una realización, R^3 es -CH₃.

En una realización, R^3 es -OCH₃.

En otra realización, R^3 es -CN.

10 En una realización, R^2 es hidrógeno; y R^3 es -CH₃, -OCH₃, o -CN.

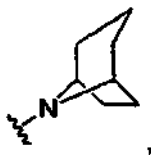
En otra realización, R^2 es -CH₃, -CF₃, -OH, o -CH₂OH; y R^3 es hidrógeno.

15 En varias realizaciones de la presente invención, el anillo A es



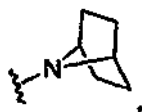
R^1 es -CF₃, R^2 es hidrógeno; y R^3 es -CH₃, -OCH₃, o -CN. En otras realizaciones, R^1 es -CN. Además, en otras realizaciones, R^1 es -C≡CCH₂N(CH₃)₂. En una realización, R^3 es -CH₃. O, R^3 es -OCH₃. O, R^3 es -CN.

20 En realizaciones adicionales de la presente invención, el anillo A es



25 R^1 es -CF₃, R^2 es -CH₃, -CF₃, -OH, o -CH₂OH, y R^3 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es -CN. Además, en otras realizaciones, R^1 es -C≡CCH₂N(CH₃)₂. En una realización, R^2 es -CH₃. O, R^2 es -CF₃. O, R^2 es -OH. O, R^2 es -CH₂OH.

30 En varias realizaciones de la presente invención, el anillo A es



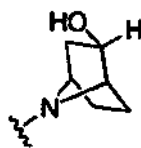
R^1 es -CF₃, R^2 es hidrógeno; y R^3 es -CH₃, -OCH₃, o -CN. En otras realizaciones, R^1 es -CN. Además, en otras realizaciones, R^1 es -C≡CCH₂N(CH₃)₂. En una realización, R^3 es -OCH₃. O, R^3 es -CH₃. O, R^3 es -CN.

35 En realizaciones adicionales de la presente invención, el anillo A es



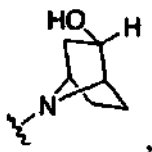
40 R^1 es -CF₃, R^2 es -CH₃, -CF₃, -OH, o -CH₂OH, y R^3 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es -CN. Además, en otras realizaciones, R^1 es -C≡CCH₂N(CH₃)₂. En una realización, R^2 es -CH₃. O, R^2 es -CF₃. O, R^2 es -OH. O, R^2 es -CH₂OH.

En varias realizaciones de la presente invención, el anillo A es



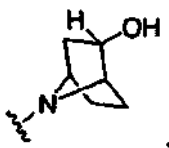
- 5 R^1 es $-\text{CF}_3$, R^2 es hidrógeno; y R^3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$. En otras realizaciones, R^1 es $-\text{CN}$. Además, en otras realizaciones, R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En una realización, R^3 es $-\text{CH}_3$. O, R^3 es $-\text{OCH}_3$. O, R^3 es $-\text{CN}$.

En realizaciones adicionales de la presente invención, el anillo A es



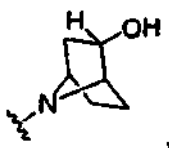
- 10 R^1 es $-\text{CF}_3$, R^2 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, y R^3 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es $-\text{CN}$. Además, en otras realizaciones, R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En una realización, R^2 es $-\text{CH}_3$. O, R^2 es $-\text{CF}_3$. O, R^2 es $-\text{OH}$. O, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

- 15 En varias realizaciones de la presente invención, el anillo A es



- 20 R^1 es $-\text{CF}_3$, R^2 es hidrógeno; y R^3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$. En otras realizaciones, R^1 es $-\text{CN}$. Además, en otras realizaciones, R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En una realización, R^3 es $-\text{CH}_3$. O, R^3 es $-\text{OCH}_3$. O, R^3 es $-\text{CN}$.

En realizaciones adicionales de la presente invención, el anillo A es



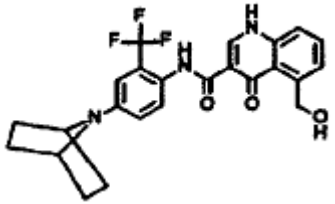
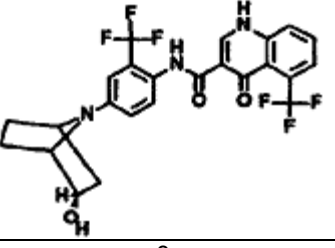
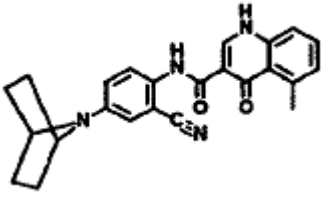
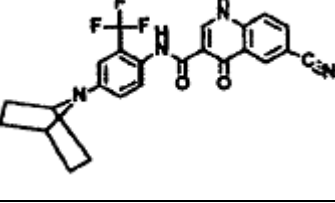
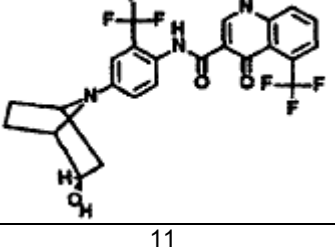
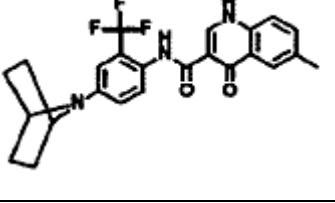
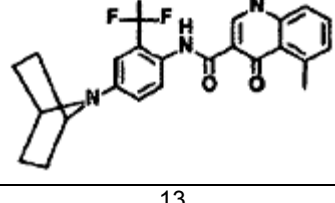
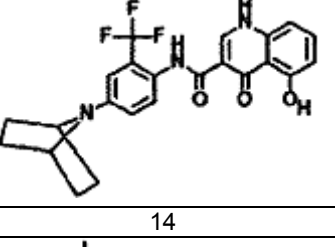
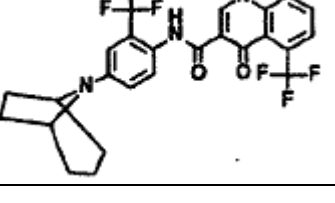
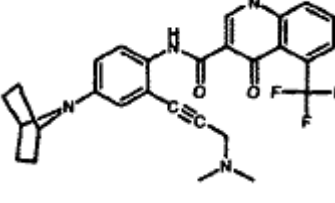
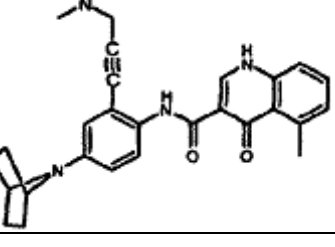
- 25 R^1 es $-\text{CF}_3$, R^2 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, y R^3 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es $-\text{CN}$. Además, en otras realizaciones, R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2(\text{CH}_3)_2$. En una realización, R^2 es $-\text{CH}_3$. O, R^2 es $-\text{CF}_3$. O, R^2 es $-\text{OH}$. O, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

- 30 Los compuestos representativos de la presente invención se exponen a continuación en la Tabla 1 que sigue a continuación.

Tabla 1

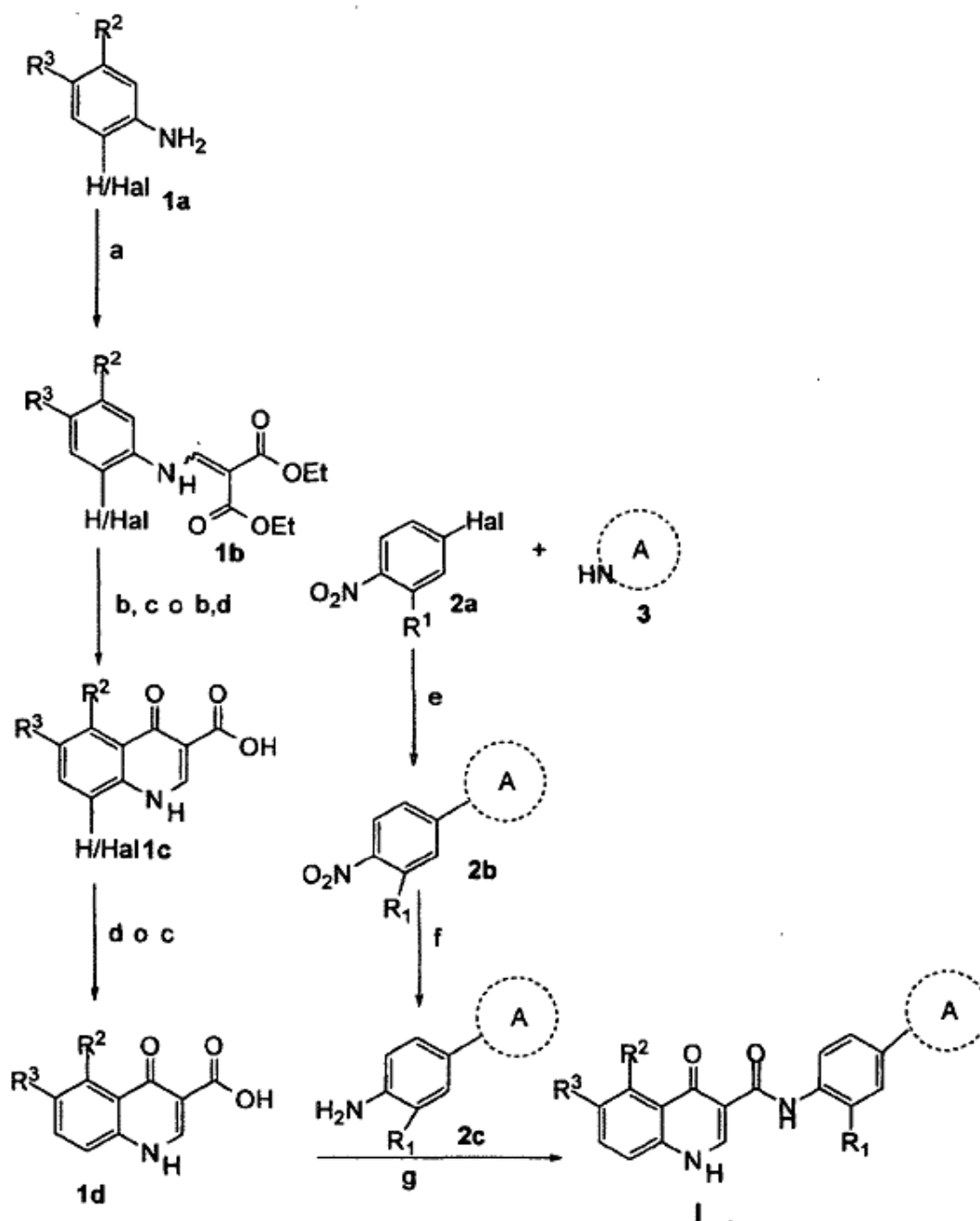
1	2	3
4	5	6

(continuación)

		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	
		

Esquemas de Síntesis General

- 5 Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente con métodos conocidos en la técnica, tal como se representa en el Esquema 1-3.

Esquema 1. Preparación de Compuestos de Fórmula (1).

a) $(\text{CO}_2\text{R})_2\text{CH}=\text{CH}(\text{OR})$, tolueno, calor; b) Dowtherm o difenil éter, reflujo, atmósfera de N_2 ; c) Retirada del grupo de bloqueo de halógeno si estuviera presente (por ejemplo, $-\text{Cl}$), Pd/C , H_2 , EtOH ; d) retirada del grupo protector R con base o ácido; e) CH_3CN , Et_3N , calor; f) Pd/C , H_2 , EtOH ; g) HATU, Et_3N , DMF o anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®), piridina, 2-metiltetrahidrofurano.

El Esquema 1 representa un enfoque convergente de la preparación de compuestos de Fórmula (I) a partir de los derivados de benceno sustituido **1a** y **2a**. En la última transformación, la formación de amidas a través de acoplamiento del ácido carboxílico **1d** con la amina **2c** para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) se puede conseguir usando hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina en *N,N*-dimetil formamida (DMF) o anhídrido cíclico del ácido propil sulfónico (T3P®) y piridina en 2-

metiltetrahydrofurano. El ácido carboxílico **1d** se prepara a partir del derivado de benceno sustituido correspondiente **1a** a través de una secuencia que comienza con la condensación mediada por calor de **1a** con un malonato apropiado $(\text{CO}_2\text{R})_2\text{CH}=\text{CH}(\text{OR})$, en el que R es un grupo alquilo tal como metilo, etilo, o similar, para proporcionar **1b**.

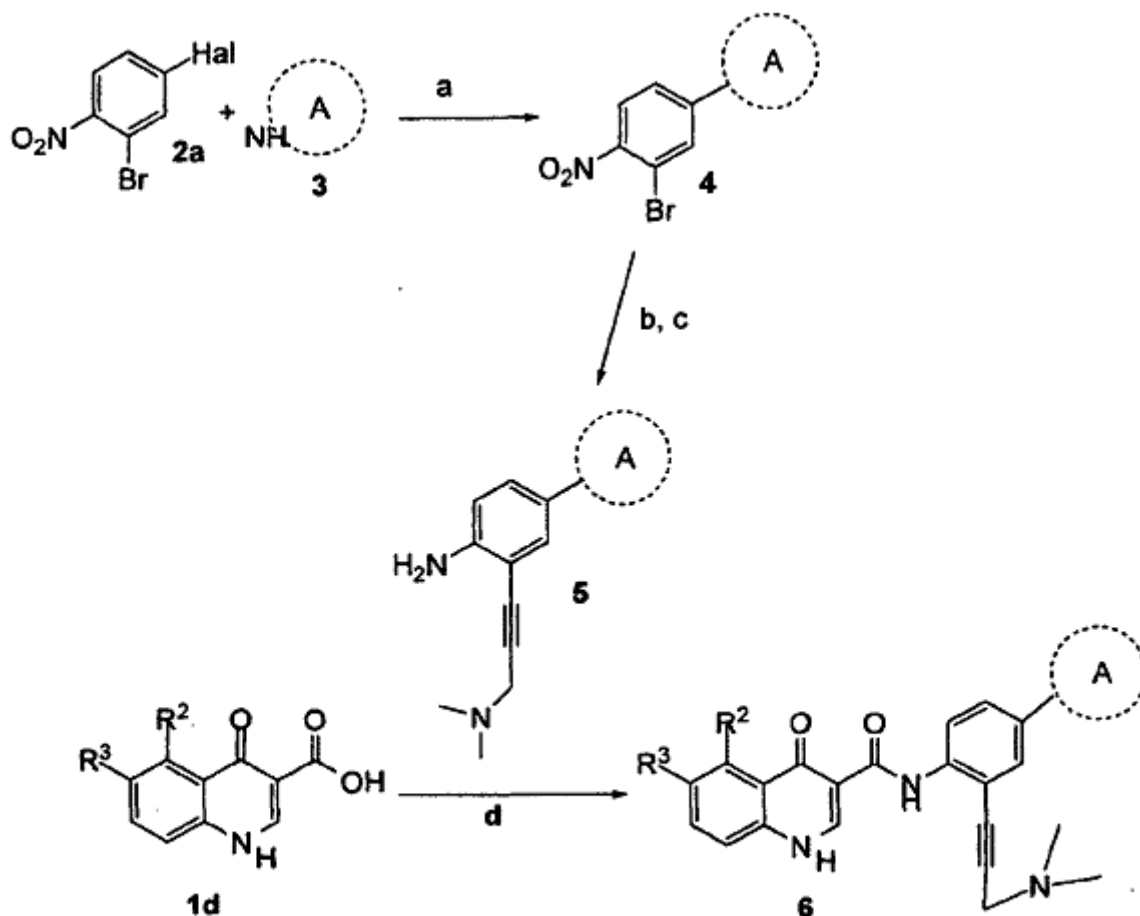
El compuesto **1b** se convierte en el ácido carboxílico **1d** a través de una secuencia de tres etapas que incluyen ciclación intramolecular después de calentamiento a reflujo en Dowtherm o difenil éter (etapa b), seguido de retirada (si fuera necesario) del grupo halo de bloqueo (etapa c) en condiciones de deshalogenación catalizada con paladio y saponificación catalizada con ácido o con base (etapa d). El orden de las etapas de desprotección y saponificación se puede invertir; es decir, la **etapa c** se puede producir antes de la etapa d, tal como se representa en el Esquema 1.

Haciendo referencia de nuevo al Esquema 1, el derivado de anilina **2c** se puede preparar a partir del nitrobenceno **2a** a través de una secuencia de tres etapas. Por lo tanto, el acoplamiento del nitrobenceno **2a** con una amina cíclica



3 tal como se define en el presente documento en presencia de trietilamina proporcionar compuesto **2b**. La reducción de **2b** catalizada con paladio proporciona la amina **2c**.

Esquema 2. Preparación de Compuestos de Fórmula (I)



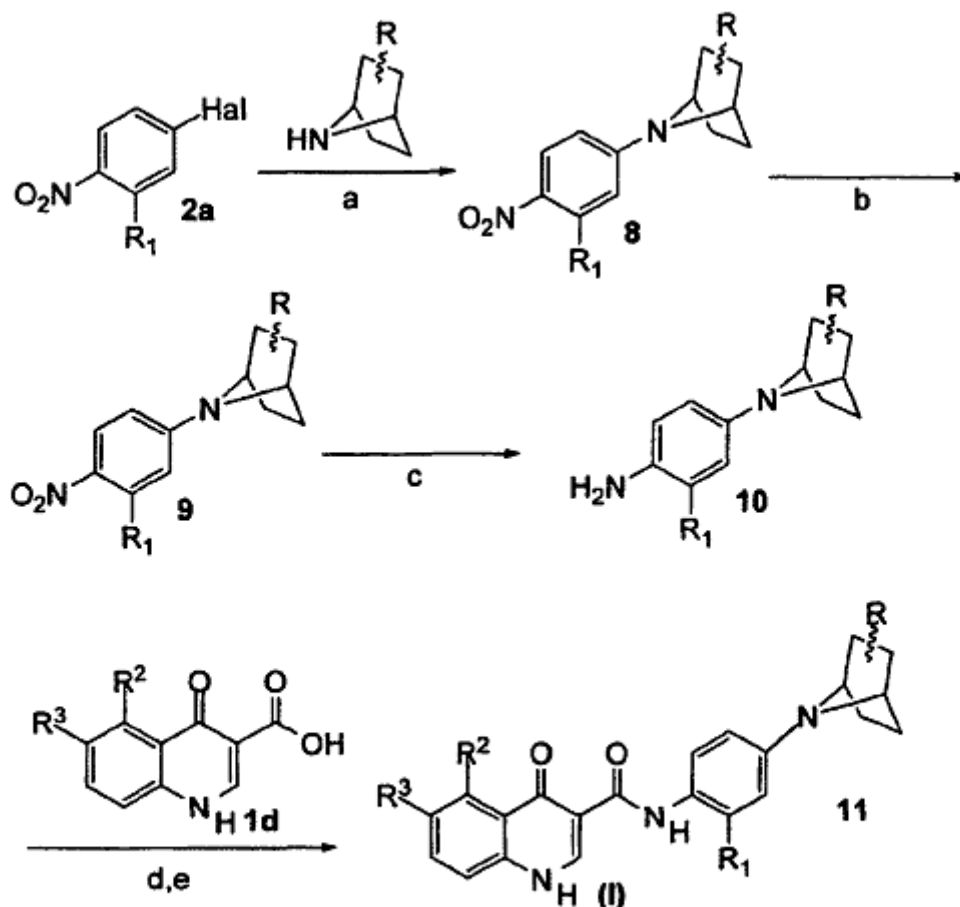
a) DMSO, K_2CO_3 , 80 °C; b) N,N-dimetilprop-2-in-1-amina, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, DMF, TEA, 80 °C; c) Fe, FeSO_4 , H_2O o Zn, AcOH, H_2O ; d) HATU, Et_3N , DMF o anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®), piridina, 2-metiltetrahydrofurano

El Esquema 2 representa la síntesis de compuestos de Fórmula (I) que portan una cadena lateral de propinil amina. Por lo tanto, el acoplamiento de nitrobenzeno **2a**, en el que Hal es bromuro, cloruro, o similar, con



3 tal como se define en el presente documento en presencia de carbonato potásico en DMSO proporciona el compuesto **4**. El acoplamiento del compuesto **4** catalizado con paladio con N,N-dimetilprop-2-in-1-amina, seguido de reducción catalizada con hierro o cinc del resto nitro, proporciona la amina **5**. El acoplamiento de la amina **5** con el ácido carboxílico **1d** proporciona el compuesto **6** que es un compuesto de Fórmula (I).

Esquema 3. Preparación de Compuestos de Fórmula (I) En los que R es H u OH



a) DMSO, K_2CO_3 , calor o CH_3CN , TEA, calor; b) PGX tal como TBDMSCl, base tal como imidazol, DMF; c) H_2 , Pd/C, EtOH; d) HATU, Et_3N , DMF o anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®), piridina, 2-metiltetrahydrofurano; e) desprotección de PG, tal como HCl, EtOH. PG = Grupo protector; X = grupo saliente.

El Esquema 3 representa la síntesis de un compuesto de Fórmula (I) en la que



3 es 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que soporta opcionalmente un grupo hidroxilo exo o endo en la posición 2. Los aductos (+)-endo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, (-)-endo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, (+)-exo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, y (-)-exo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol sustituidos con hidroxilo se pueden preparar

usando procedimientos tal como se describen en Fletcher, S.R., *et al.*, "Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Epibatidine", J. Org. Chem, 59, páginas 1771-1778 (1994). El 7-azabicyclo[2.2.1]heptano en sí mismo está disponible en el mercado en Tyger Scientific Inc. 324 Stokes Avenue Ewing, NJ, 08638 Estados Unidos de América.

Por lo tanto, del mismo modo que con las series de transformaciones que se resumen en los Esquemas 1 y 2, el acoplamiento del compuesto **2a** con el bicyclo[2.2.1] amina **7** proporciona el compuesto **8**. Si el grupo hidroxilo está presente en el compuesto **8**, puede ser necesario proteger el grupo hidroxilo con un grupo protector antes de transformaciones posteriores. Por lo tanto, el tratamiento del compuesto **8** con cloruro de terc-butil dimetilsilo usando condiciones conocidas proporciona el compuesto protegido **9** antes de reducción del resto nitro para proporcionar la amina **10**. La formación de amida con **1d** (compárese con el Esquema 3) y la retirada del grupo protector hidroxilo (si fuera necesario) proporciona el compuesto **11** que es un compuesto de Fórmula (I).

Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos tal como se describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. Además, en determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se observará que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o cuando sea apropiado, en forma de un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se observará que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable profármaco del mismo. De acuerdo con la presente invención, un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que después de la administración a un paciente con necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien 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, que se incorporan en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico.

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edisilato (etanodisulfonato), etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, 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}). La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Las sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio, cuaternario amonio, y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, tal como sea adecuado 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 mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o interactuando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, estando su uso está contemplado dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, 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 carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para sapositorio; 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 alginico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

Además en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una afección, enfermedad, o trastorno implicado con la mutación de CFTR. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una afección, enfermedad, o trastorno implicado con una deficiencia de la actividad de CFTR, método que comprende la administración de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) a un sujeto, preferentemente un mamífero, con necesidad del mismo.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades asociadas con la función de CFTR reducido debido a mutaciones en la codificación genética de CFTR o a factores ambientales (por ejemplo, humo). Estas enfermedades incluyen, fibrosis quística, bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), infertilidad femenina causada por ausencia congénita del útero y de la vagina (CAUV), pancreatitis crónica idiopática (ICP), pancreatitis idiopática recurrente, pancreatitis idiopática aguda, rinosinusitis crónica, colangitis esclerosante primaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, diabetes, ojo seco, estreñimiento, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedades óseas (por ejemplo, osteoporosis), y asma.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades asociadas con la función de CFTR normal. Estas enfermedades incluyen, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis que incluye pancreatitis crónica, pancreatitis recurrente, y pancreatitis aguda, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, enfermedad hepática, enfisema hereditario, cálculos biliares, enfermedad de reflujo gastroesofágico, neoplasias gastrointestinales, enfermedad intestinal inflamatoria, estreñimiento, diabetes, artritis, osteoporosis, y osteopenia.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades asociadas con la función de CFTR normal que incluye hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, 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 I, 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, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubro palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry Gerstmann, síndrome de Strausler-Scheinker, Síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, Disquinesia Ciliar Primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como Síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar, o enfermedad de Sjogren, que comprende la etapa que administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

De acuerdo con una realización preferente alternativa, la presente invención proporciona un método para tratar fibrosis quística que comprende la etapa que administrar a dicho mamífero una composición que comprende la etapa que 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 composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones tal como se ha mencionado anteriormente.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad que cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades, trastornos afecciones tal como se ha mencionado anteriormente.

En determinadas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o disminuir la gravedad de fibrosis quística en pacientes que presentan actividad residual de CFTR en la membrana apical de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad residual de CFTR en la superficie epitelial se puede detectar fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas convencionales electrofisiológicas, bioquímicas, o histoquímicas. Dichos métodos identifican la actividad de CFTR usando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, medida de las concentraciones de Cl⁻ en sudor o saliva, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para controlar la densidad de la superficie celular. Usando dichos métodos, la actividad residual de CFTR se puede detectar fácilmente en pacientes heterocigotos u homocigotos para distintas mutaciones, incluyendo a pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación más común, $\Delta F508$.

En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que tienen actividad residual de CFTR inducida o aumentada usando métodos farmacológicos o terapia genética. Dichos métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, induciendo de este modo a una actividad de CFTR ausente hasta ahora en un paciente o aumentando el nivel existente de actividad residual de CFTR en un paciente.

En una realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de determinados genéticos que presentan actividad residual de CFTR, por ejemplo, mutaciones de clase III (regulación o apertura y cierre alteradas), mutaciones de clase IV (conductancia alterada), o mutaciones de clase V (síntesis reducida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que presentan actividad residual de CFTR incluyen pacientes homocigotos para una de estas clases o heterocigotos con cualquier otra clase de mutación, que incluye mutaciones de clase I, mutaciones de clase II, o una mutación que carece de clasificación.

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

La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de las especies, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación" tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente separada de agente apropiado para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá, que el uso diario total que los costos y composiciones de la presente invención los decidirá el médico que prescribe dentro del alcance de juicio médico razonable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud en general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de

administración, y tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneos con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y a otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (tal como mediante polvos, pomadas, gotas o parches), por vía bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, 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 tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes 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 parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se usan aceites fijos, estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril 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 a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende de continuación 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 administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo 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 de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados 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 glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i)

lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando dichos excipientes tales como lactosa o azúcar 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 puede preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición de modo que liberen solamente el principio o principios activos, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando dichos excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

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

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, agentes para inhalación o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario tal como sea necesario. Dentro del alcance de la presente invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto en el organismo. Dichas formas de dosificación se preparan por disolución o dispersión del 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 para el control de la velocidad o por dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

La actividad de un compuesto usado en la presente invención como un modulador de CFTR se puede someter a ensayo de acuerdo con métodos que se describen generalmente en la técnica y en los Ejemplos en el presente documento.

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

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

En una realización, el agente adicional es un antibiótico. Los antibióticos a modo de ejemplo útiles en el presente documento incluyen tobramicina, incluyendo polvo para inhalar de tobramicina (TIP), azitromicina, aztreonam, incluyendo la forma en aerosol de aztreonam, amikacina, incluyendo formulaciones liposomales de la misma,

ciprofloxacina, incluyendo formulaciones de la misma adecuadas para administración por inhalación, levofloxacina, incluyendo formulaciones en aerosol de la misma, y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

- 5 En otra realización, el agente adicional es un mucolítico. Los mucolíticos a modo de ejemplo útiles en el presente documento incluyen Pulmozyme®.

En otra realización, el agente adicional es un broncodilatador. Los broncodilatadores a modo de ejemplo incluyen albuterol, sulfato de metaprotenerol, acetato de pirbuterol, salmeterol, o sulfato de tetrabulina.

- 10 En otra realización, el agente adicional es eficaz para restaurar el líquido superficial de las vías respiratorias del pulmón. Dichos agentes mejoran el movimiento de sal dentro y fuera de las celdas, lo que permite que la mucosidad en la vía respiratoria del pulmón se hidrate más y, por lo tanto, se aclare más fácilmente. Dichos agentes a modo de ejemplo incluyen solución salina hipertónica, denufosal tetrasodio (hidrogenofosfato de [[[3S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1-il)-3-hidroxiolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil]][(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-dihidroxiolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil]oxi-hidroxifosforil]), o bronquitol (formulación de manitol inhalado).

- 15 En otra realización, el agente adicional es un agente antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Dichos agentes a modo de ejemplo útiles en el presente documento incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), sildenafil, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxiclороquina, o simvastatina.

- 20 En otra realización, el agente adicional reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) directamente mediante el bloqueo del canal o indirectamente mediante modulación de proteasas que conducen a un aumento de la actividad de ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas de activación de canales). Dichos agentes a modo de ejemplo incluyen camostat (un inhibidor de proteasas de tipo tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolítico, y amilorida. Agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) se pueden encontrar, por ejemplo en la Publicación de PCT N° WO2009/074575.

- 25 Entre otras enfermedades que se describen en el presente documento, combinaciones de moduladores de CFTR, tales como compuestos de Fórmula I, y agentes que reducen la actividad de ENaC se usan para tratar el síndrome de Liddle, una afección inflamatoria o alérgica que incluye fibrosis quística, Disquinesia Ciliar Primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; víricas y bacterianas) y carcinoma de pulmón.

- 30 Las combinaciones de moduladores de CFTR, tales como compuestos de Fórmula I, y agentes que reducen la actividad de ENaC tales útiles para tratar enfermedades mediadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial y también incluyen enfermedades otras enfermedades diferentes de las enfermedades respiratorias que se asocian con la regulación de anómala de fluidos a través de un epitelio, implicando quizá a la fisiología anómala de los líquidos protectores de superficie en su superficie, por ejemplo, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Además, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón se podría usar para promover la diuresis y por lo tanto inducir un efecto hipotensor.

- 35 El asma incluye asma tanto intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de la infección bacteriana. Además, se debe entender que el tratamiento del asma incluye el tratamiento de sujetos, por ejemplo, en menos de 4 o 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancias y que se diagnostica no se pueden diagnosticar como "niños con sibilancias", una categoría de pacientes establecida como de preocupación médica principal y que en la actualidad se identifican a menudo como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia, esta afección asmática en particular se denomina "síndrome del niño sibilante"). La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se pondrá en evidencia mediante la frecuencia reducida o la gravedad del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora de la función pulmonar o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede poner de evidencia mediante la necesidad reducida de otra terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o a abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma, en particular, puede ser evidente en sujetos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y que se caracteriza por ataque de asma, por ejemplo, entre las obras de aproximadamente 4-6 am, es decir, normalmente en un punto temporal básicamente alejado de una terapia para el asma sintomática administrada previamente.

- 40 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como intensificación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia farmacológica, en particular, con otra terapia farmacológica inhalada. En algunas realizaciones, las combinaciones de moduladores de CFTR, tales como compuestos de Fórmula I, y agentes que reducen la actividad de ENaC son útiles para tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral,

crupal, crónica o fitinoidea.

En otra realización, el agente adicional es un modulador de CFTR distinto de un compuesto de fórmula I, es decir, un agente que tiene el efecto de modular la actividad de CFTR. Dichos agentes a modo de ejemplo incluyen ataluren ("PTC124®"; ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico), sinapultida, lancovutida, depelestat (un inhibidor de la elastasa neutrófila recombinante humana), cobiprostona (ácido 7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxooctahidro-ciclopenta[b]piran-5-il]heptanoico), o ácido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico. En otra realización, el agente adicional es el ácido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

En otra realización, el agente adicional es un agente nutricional. Dichos agentes a modo de ejemplo incluyen pancrelipasa (reemplazo de enzimas pancreáticas), que incluye Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (anteriormente Trizyte®), Aquadeks®, o inhalación de glutatión. En una realización, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que se administre normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en la composición es que se desvelan en la actualidad variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para el revestimiento 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 revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención tal como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Además en otro aspecto, la presente descripción incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención tal como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Los revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.099.562; N° 5.886.026; y N° 5.304.121. Por lo general, los revestimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetilidisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno vinil acetato, y mezclas de los mismos. Los revestimientos adicionalmente pueden estar opcionalmente cubiertos con una capa final adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la modulación de la actividad del CFTR en una muestra biológica (*in vitro*), método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de Fórmula (I) o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", tal 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 de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

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

Además, en otra realización, se proporciona un método para modular la actividad de un canal aniónico *in vivo*, que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de Fórmula (I). En realizaciones preferentes, el canal aniónico es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otras realizaciones preferentes, el canal aniónico es un canal de cloruro.

De acuerdo con la realización alternativa, la presente invención proporciona un método *in vitro* para aumentar el número de CFTR funcionar en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de Fórmula (I).

De acuerdo con otra realización preferente, la actividad del CFTR se mide mediante la medida del potencial de voltaje transmembrana. Los medios para medir el potencial de voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden usar cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tales como ensayo del potencial de membrana óptica u otros métodos electrofisiológicos.

El ensayo del potencial de membrana óptica usa sensores de FRET sensibles al voltaje que se describen en Gonzalez y Tsien (Véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69 (4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell

membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4 (4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el Lector de Sonda de Voltaje/Iones (VIPR) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, *et al.* (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4 (9): 431-439).

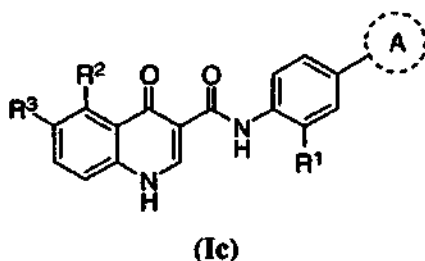
Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje, soluble en la membrana, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja más externa de la membrana plasmática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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un kit para uso en la medida de la actividad del CTFR 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 CTFR o un fragmento del mismo. En una realización, el kit puede comprender adicionalmente instrucciones para a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b) medir la actividad de dicho CTFR o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c) comparar la actividad del CTFR en presencia del compuesto adicional con la densidad del CTFR en presencia de una composición de Fórmula (I). En realizaciones preferentes, el kit se puede usar para medir la densidad de CFTR.

Para que la invención que se describe en el presente documento se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la presente invención de ninguna manera.

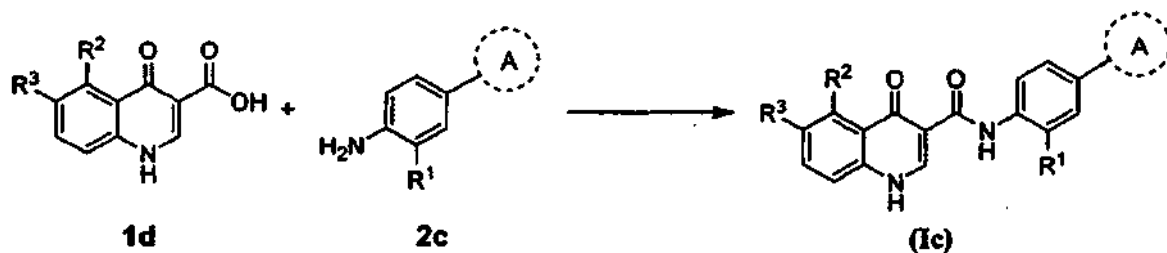
Procesos y Compuestos Intermedios para Preparar Compuestos de Fórmula (I)

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ic):



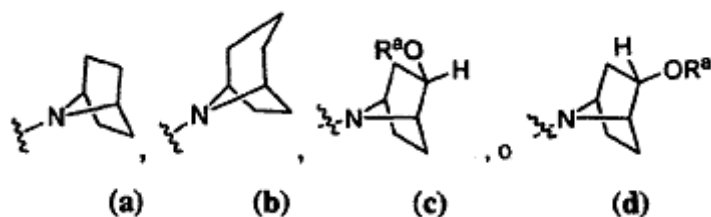
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el proceso comprende:

- (a) hacer reaccionar el ácido de fórmula **1d** con una amina de fórmula **2c** para proporcionar un compuesto de Fórmula (Ic)



en la que:

el Anillo A se selecciona entre:



en la que

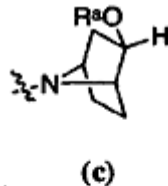
- 5 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$; con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y
 R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS),
10 *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

En una realización, la reacción del ácido de fórmula **1d** con la amina de fórmula **2c** se produce en un disolvente en presencia de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina o en un
15 disolvente en presencia de anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®) y piridina. Más particularmente, el disolvente comprende *N,N*-dimetil formamida, acetato de etilo, o 2-metiltetrahidrofurano.

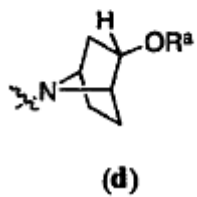
En otra realización, R^a es hidrógeno o TBDMS.

20 En otra realización, R^a es TBDMS.

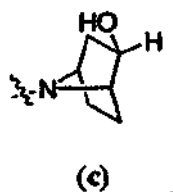
En otra realización, el proceso comprende una etapa de desprotección adicional; por ejemplo, cuando el anillo A es



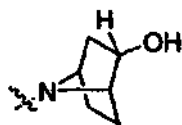
o



25 en el que R^a es un grupo protector de sililo, para generar un compuesto de Fórmula **(1c)**, en el que el anillo A es



30 o

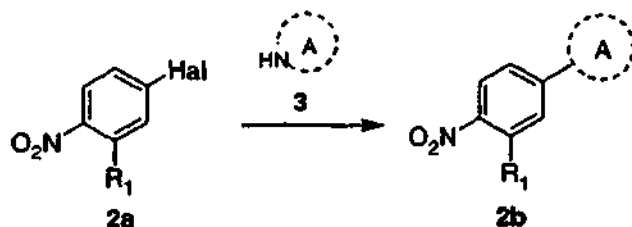


(d)

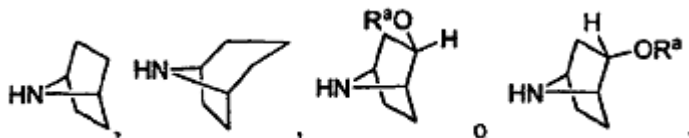
Por lo general, la retirada de un grupo protector de sililo requiere tratamiento con ácido tal como ácido acético o un ácido mineral diluido o similar, aunque se pueden usar otros reactivos, tales como una fuente de ión fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio).

En el proceso, la amina de fórmula **2c** se prepara a partir de un compuesto de fórmula **2a** que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **2a** con una amina de fórmula **3** para proporcionar el compuesto de fórmula **2b** en la que:

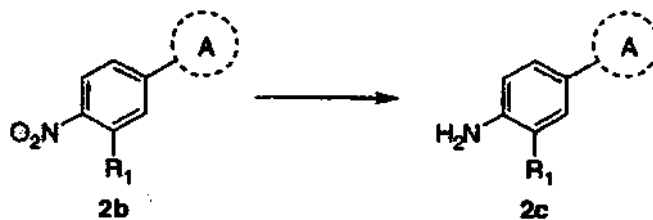


Hal es F, Cl, Br, o I; y la amina de fórmula 3 es



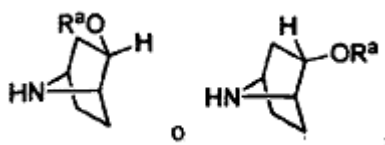
y

(b) reducir el compuesto de fórmula **2b** a la amina de fórmula **2c**.



En una realización del proceso para preparar la amina de fórmula **2c**, la amina de fórmula **3** en la etapa (a) se genera *in situ* a partir de las sal de amonio cuaternario correspondiente, tal como una sal de clorhidrato de amina, aunque también se pueden usar otras sales de amonio (por ejemplo, la sal de trifluoracetato).

En una realización de la etapa (a) para formar la amina de fórmula **2c**, cuando la amina de fórmula **3** es



R^a es hidrógeno o TBDMS. Más particularmente, R^a es TBDMS.

5 En otra realización, la etapa (a) se produce en un disolvente aprótico polar en presencia de una base de amina terciaria. Ejemplos de aminas terciarias que se pueden usar incluyen trietilamina, diisopropiletil amina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y piridina. Ejemplos de disolventes que se pueden usar incluyen N,N-dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo.

10 En una realización, la base de amina terciaria es trietilamina.

En otra realización, la etapa (a) se produce en acetonitrilo en presencia de trietilamina.

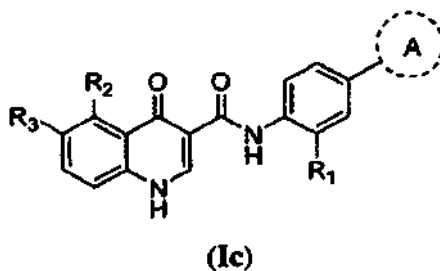
15 En otra realización, la temperatura de reacción en la etapa (a) está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C.

En otra realización, el tiempo de reacción para la etapa (a) está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 horas.

20 En una realización del proceso para preparar la amina de fórmula **2c**, la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar o una mezcla de disolventes próticos polares en presencia de un catalizador de paladio. Cuando el catalizador es el paladio, el disolvente en la etapa (b) por lo general es un disolvente prótico polar tal como un alcohol. Más particularmente, comprende metanol o etanol.

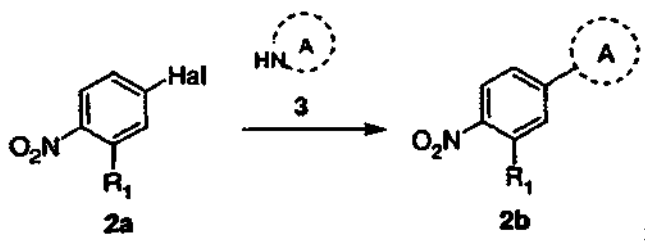
25 En otra realización, la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar, tal como agua, en presencia de Fe y FeSO_4 o Zn y AcOH.

30 Otro aspecto de la invención se refiere un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (**1c**):

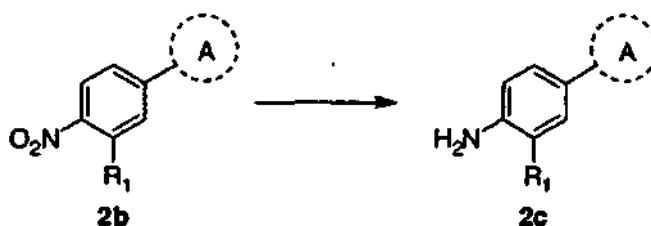


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de:

35 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **2a** con una amina de fórmula **3** para proporcionar un compuesto de fórmula **2b**

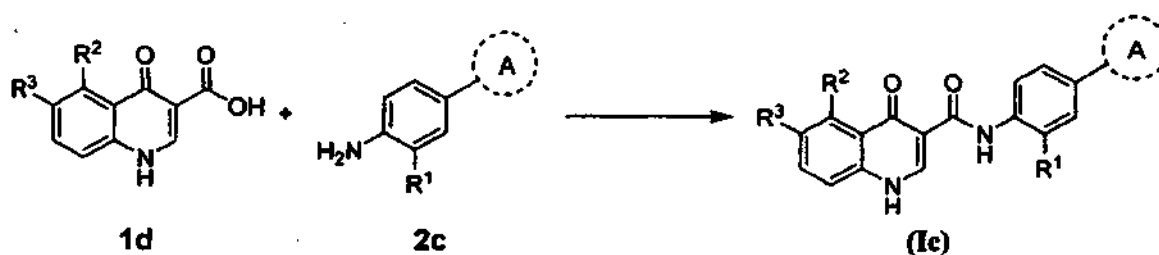


40 (b) convertir el compuesto de fórmula **2b** en la amina de fórmula **2c** a través de reducción

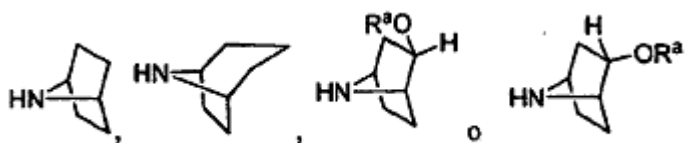


Y

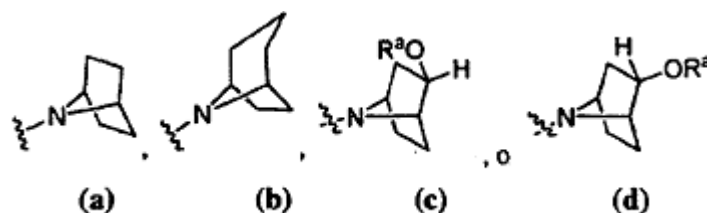
- 5 (c) hacer reaccionar la amina de fórmula **2c** con un ácido de fórmula **1d** para proporcionar un compuesto de Fórmula (**1c**)



- 10 en el que Hal es F, Cl, Br, o I;
la amina de fórmula 3 es



- 15 y
el anillo A se selecciona entre:

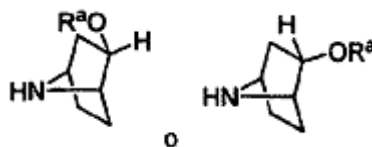


en la que

- 20 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;
 con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y
 25 R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

- 30 En una realización, la amina de fórmula **3** en la etapa (a) se genera *in situ* a partir de la sal de amonio cuaternario correspondiente, tal como una sal de clorhidrato de amina, aunque también se pueden usar otras sales de amonio (por ejemplo, la sal de trifluoroacetato).

En una realización de la etapa (a) para formar la amina de fórmula **2c**, cuando la amina de fórmula **3** es



, R^a es hidrógeno o TBDMS. Más particularmente, R^a es TBDMS.

En otra realización, la etapa (a) se produce en un disolvente aprótico polar en presencia de una base de amina terciaria. Los ejemplos de aminas terciarias que se pueden usar incluyen trietilamina, diisopropil etil amina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y piridina.

En una realización, la base de amina terciaria es trietilamina.

En otra realización, la etapa (a) se produce en acetonitrilo en presencia de trietilamina.

En otra realización, la temperatura de reacción en la etapa (a) está en que aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C.

En otra realización, el tiempo de reacción para la etapa (a) está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 horas.

En una realización del proceso para preparar la amina de fórmula **2c**, la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar o una mezcla de disolventes próticos polares en presencia de un catalizador de paladio. Cuando el catalizador es el paladio, el disolvente en la etapa (b) por lo general es un disolvente prótico polar tal como un alcohol. Más particularmente, el disolvente comprende metanol o etanol.

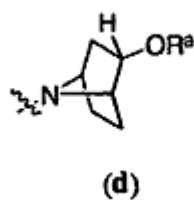
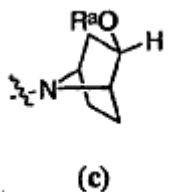
En otra realización, la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar, tal como agua, en presencia de Fe y FeSO₄ o Zn y AcOH.

En una realización de la etapa (c), la reacción del ácido de fórmula **1d** con la amina de fórmula **2c** se produce en un disolvente en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina o en un disolvente en presencia de anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®) y piridina. Más particularmente, el disolvente comprende N,N-dimetil formamida, acetato de etilo, o 2-metiltetrahydrofurano.

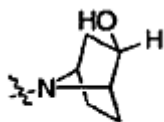
En otra realización, R^a es hidrógeno o TBDMS.

En otra realización, R^a es TBDMS.

En otra realización, el proceso comprende una etapa de desprotección adicional; por ejemplo, cuando el anillo A es

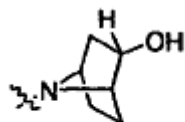


en el que R^a es un grupo protector de sililo, para generar un compuesto de Fórmula (I), en el que el anillo A es



(c) ,

o



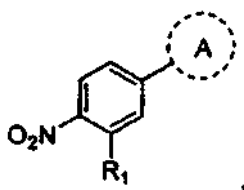
(d) ,

5

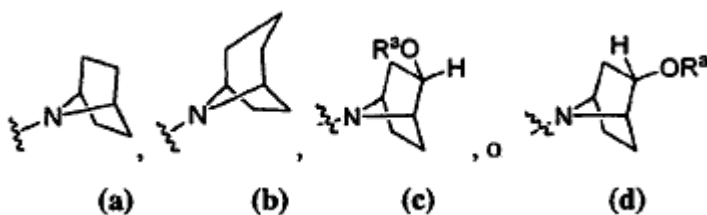
Por lo general, la retirada de un grupo protector de sililo requiere tratamiento con ácido tal como ácido acético o un ácido mineral diluido o similar, aunque se pueden usar otros reactivos, tales como una fuente de ión fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio).

10

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto que es



15 en el que el anillo A es



en el que

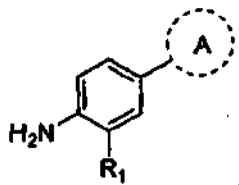
20

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y

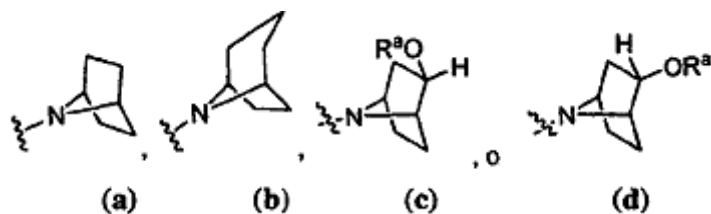
R^a es un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

25

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto que es



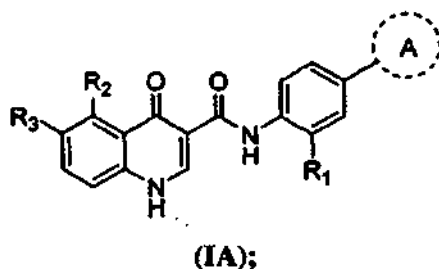
30 en el que el anillo A es



en la que

- 5 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y
 R^a es un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IA):

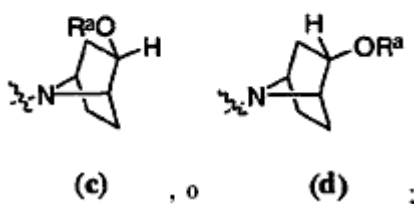


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

15



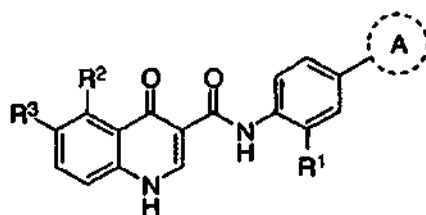
se selecciona entre



en la que

- 20 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;
 con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y
 25 R^a es un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

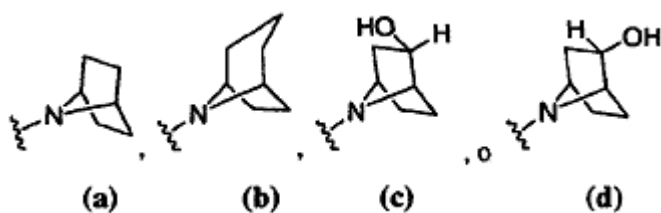
Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II)



(I);

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

5 el Anillo A se selecciona entre:



en la que

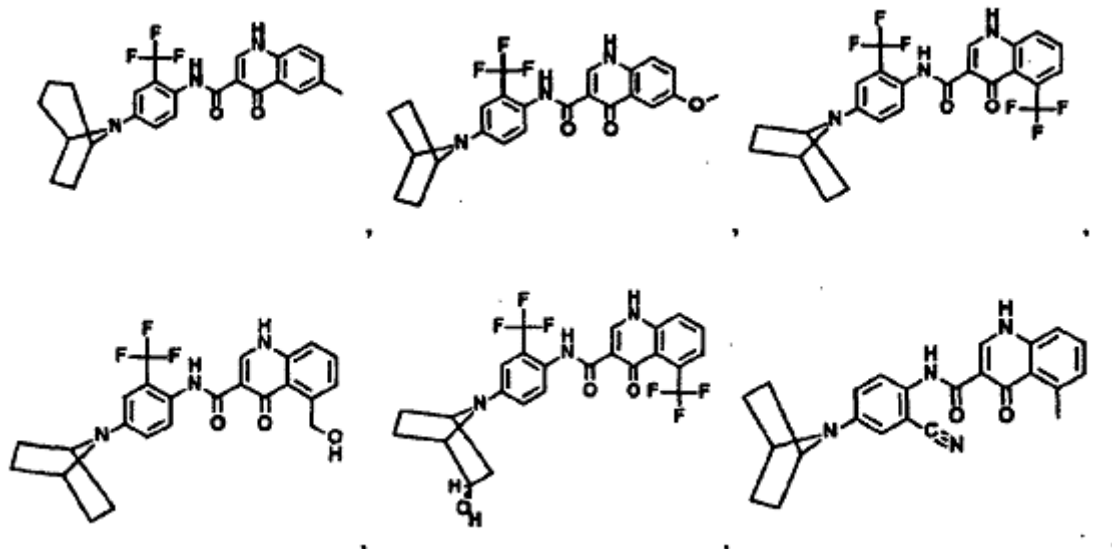
10 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

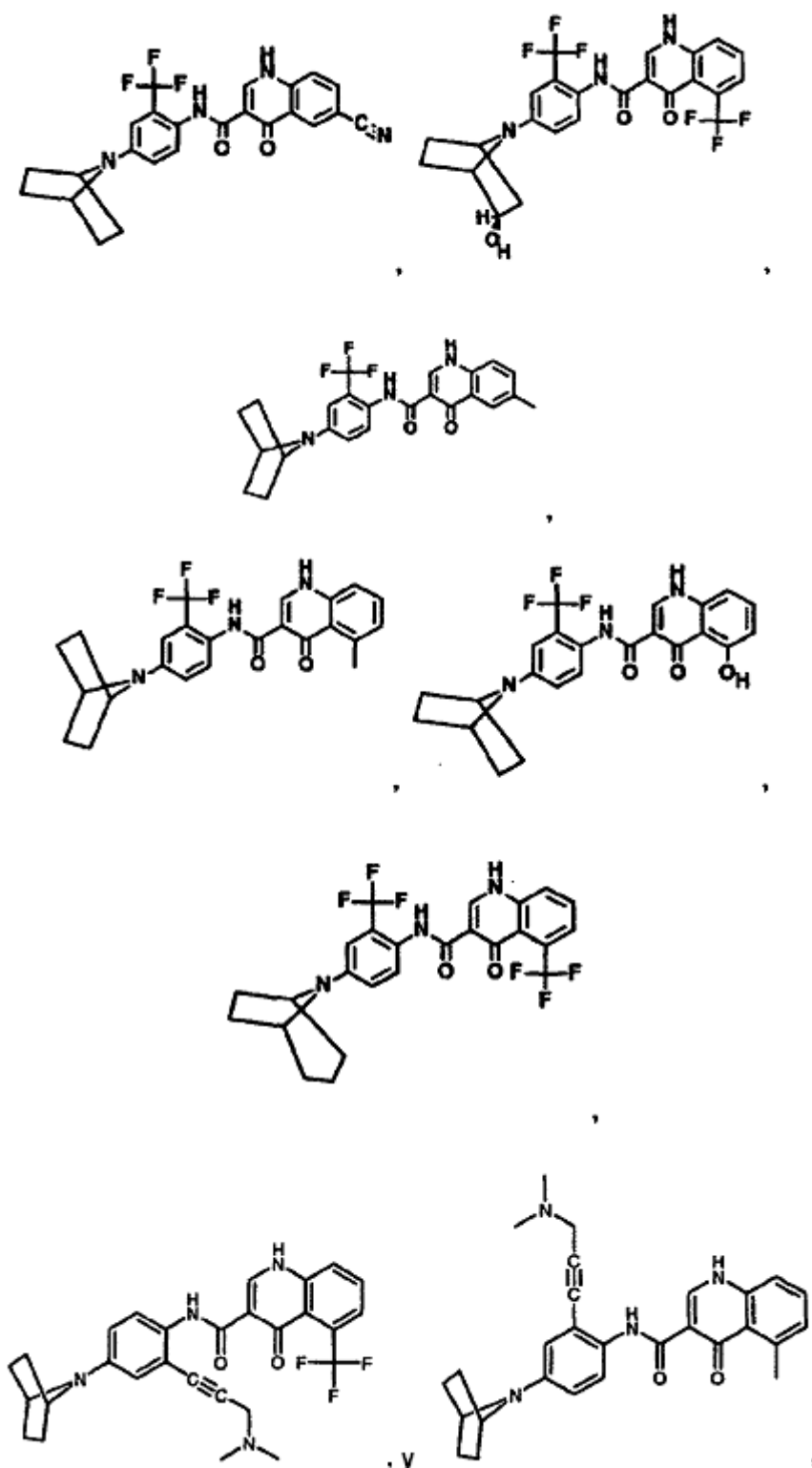
R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;

con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno; preparado mediante cualquiera

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





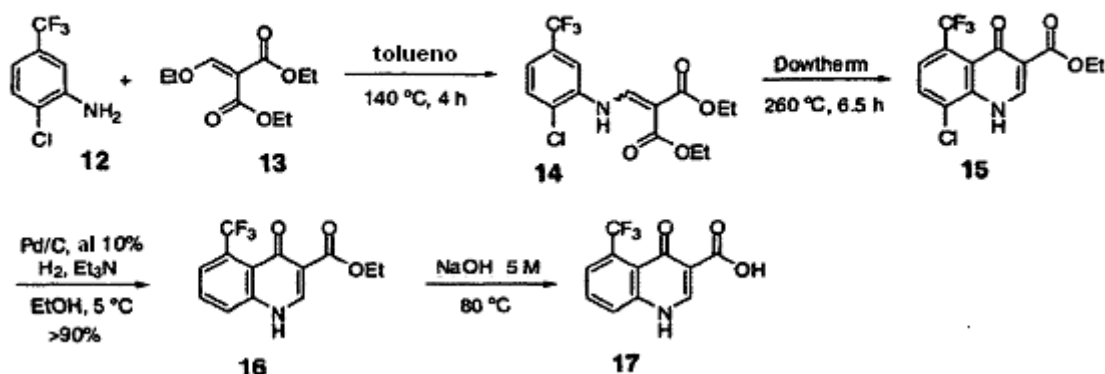
preparado mediante cualquiera de los procesos que se desvelan en el presente documento.

5

Ejemplos

Compuesto Intermedio 1: ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (17). La síntesis del compuesto del título se representa en el Esquema 4.

Esquema 4



Preparación de 2-((2-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)metilen)malonato de dietilo (14). 2-Cloro-5-(trifluorometil)anilina **12** (200 g, 1,023 mol), 2-(etoximetilen)malonato de dietilo **13** (276 g, 1,3 mol) y tolueno (100 ml) se combinaron en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 1 l, de tres bocas equipado con un condensador Dean-Stark. La solución se calentó con agitación a 140 °C y la temperatura se mantuvo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 70 °C y se añadió lentamente hexano (600 ml). La suspensión resultante se agitó y se permitió que calentara a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo al 10 % en hexano (2 x 400 ml) y a continuación se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (350 g, rendimiento de un 94 %) como el producto de condensación deseado de 2-((2-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)metilen) malonato de dietilo **14**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,5,8,4 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (m, 6H).

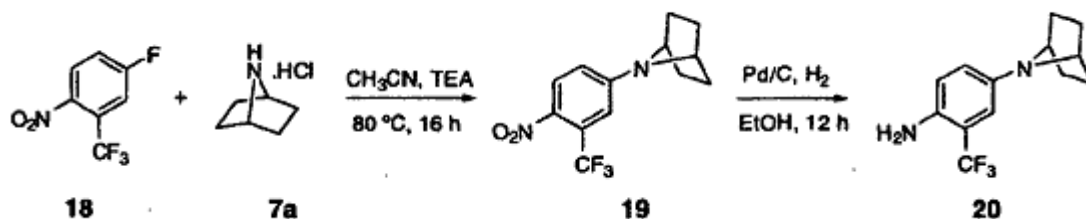
Preparación de 8-cloro-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (15). Un matraz de 1 l, de 3 bocas se cargó con Dowtherm® (200 ml, 8 ml/g), que se desgasificó a 200 °C durante 1 h. El disolvente se calentó a 260 °C y se cargo en porciones durante 10 min con 2-((2-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)metilen)malonato de dietilo **14** (25 g, 0,07 mol). La mezcla resultante se agitó a 260 °C durante 6,5 horas (h) y el producto secundario de etanol resultante se retiró por destilación. La mezcla se dejó enfriar lentamente a 80 °C. Se añadió hexano (150 ml) lentamente durante 30 minutos (min), seguido de una cantidad adicional de 200 ml de hexano añadidos en una porción. La suspensión se agitó hasta que hubo alcanzado temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con hexano (3 x 150 ml), y a continuación se secó al vacío para proporcionar 8-cloro-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo **15** en forma de un sólido de color castaño (13,9 g, rendimiento de un 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación de 4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo (16). Un matraz de 5 l, de 3 bocas se cargó con 8-cloro-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo **15** (100 g, 0,3 mol), etanol (1250 ml), 12,5 ml/g y trietilamina (220 ml, 1,6 mol). El recipiente se cargó a continuación con 10 g de Pd al 10 %/C (húmedo al 50 %) a 5 °C. La reacción se agitó vigorosamente en la atmósfera de hidrógeno durante 20 h a 5 °C, en otros al cual la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. El producto, 4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo **16**, en forma de una suspensión con Pd/C, se llevó directamente a la siguiente etapa.

Preparación de ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (17). 4-Oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo **16** (58 g, 0,2 mol, suspensión de reacción en bruto que contiene Pd/C) se suspendió en NaOH (814 ml de 5 M, 4,1 mol) en un matraz de 1 l con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C durante 18 h, seguido de asentamiento adicional a 100 °C durante 5 h. La reacción se filtró caliente a través de Celite compactado para retirar Pd/C y el Celite se aclaró con NaOH 1 N. El filtrado se acidificó a aproximadamente pH 1 para obtener un precipitado de color blanco, espeso. El precipitado se filtró y a continuación se aclaró con agua y acetonitrilo frío. A continuación, el sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico **17** en forma de un sólido de color blanco (48 g, rendimiento de un 92 %). RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 15,26 (s, 1H), 13,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H).

Compuesto Intermedio 2: 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (21). La síntesis del compuesto del título se representa en el Esquema 5.

Esquema 5

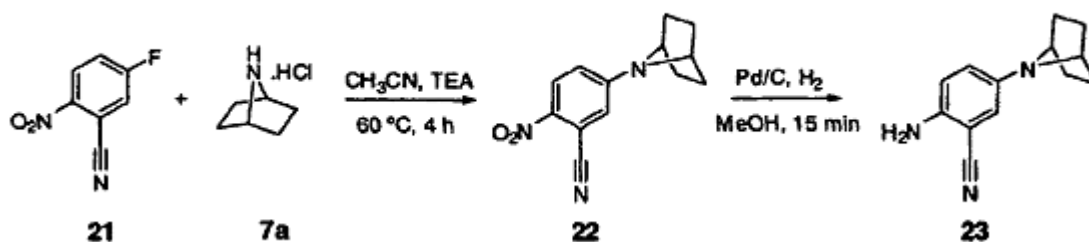


Preparación de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (20). A un matraz que contiene clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **7a** (4,6 g, 34,43 mmol, obtenido en Tyger Scientific Inc., 324 Stokes Avenue, Ewing, NJ, 08638 Estados Unidos de América, en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno **18** (6,0 g, 28,69 mmol) y trietilamina (8,7 g, 12,00 ml, 86,07 mmol) en acetonitrilo (50 ml). el matraz de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 % en hexanos) proporcionó 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **19** (7,2 g, rendimiento de un 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 1,69 - 1,67 (m, 4H), 1,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

Preparación de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (20). Un matraz cargado con 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **19** (7,07 g, 24,70 mmol) y Pd al 10 %/C (0,71 g, 6,64 mmol) se evacuó y a continuación se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió etanol (22 ml) y el matraz de reacción se equipó con un globo de hidrógeno. Después de agitar vigorosamente durante 12 h, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y Pd/C se retiró por filtración. El filtrado se concentró hasta un aceite de color oscuro a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-15 % en hexanos) para proporcionar 4-(7-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina **20** en forma de un sólido de color púrpura (5,76 g, rendimiento de un 91 %). RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,61 - 1,59 (m, 4H) and 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H).

Compuesto Intermedio 3: 2-amino-5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)benzonitrilo (23). La síntesis del compuesto del título se representa en el Esquema 6.

Esquema 6

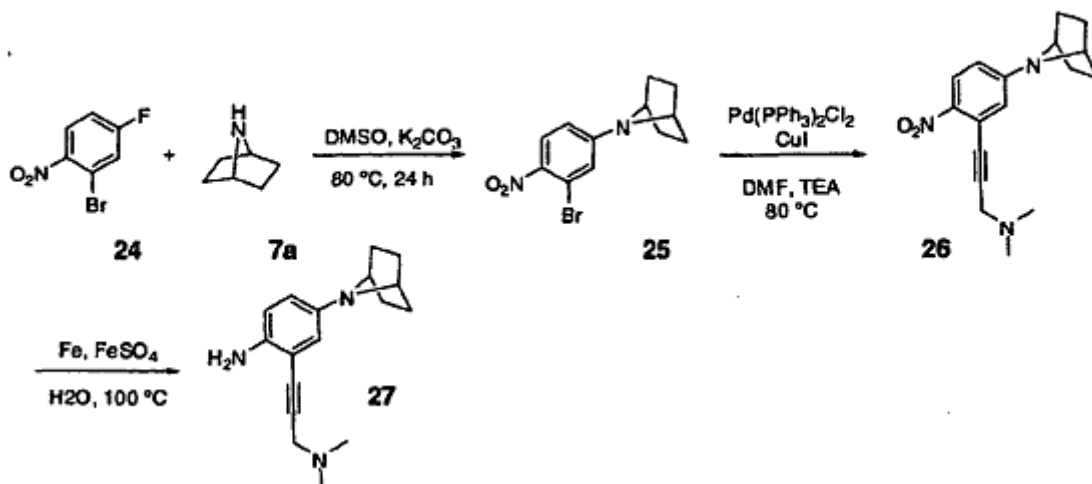


Preparación de 5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitrobenzonitrilo (22). A una solución de 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo **21** (160 mg, 0,96 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió lentamente clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **7a** (129 mg, 0,96 mmol) y trietilamina (244 mg, 335,7 µl, 2,41 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua, se acidificó con HCl 1 N a pH 1, y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitrobenzonitrilo **22** (205 mg, rendimiento de un 87 %). LCIMS *m/z* 244,3 [M+H]⁺, tiempo de retención 1,69 min (RP-C₁₈, CH₃CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min).

Preparación de 2-amino-5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)benzonitrilo (23). Un matraz cargado con 5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitrobenzonitrilo **22** (205 mg, 0,8427 mmol) y Pd al 10 %/C (41 mg, 0,39 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación se evacuó al vacío. Se añadió metanol (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y el matraz se equipó con un globo de hidrógeno. Después de agitar durante 15 min, el Pd/C se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 2-amino-5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)benzonitrilo **23** (170 mg, rendimiento de un 95 %). RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (dd, *J* = 2,8, 9,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H).

Compuesto Intermedio 4: 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)anilina (27). La síntesis del compuesto del título se representa en el Esquema 7.

Esquema 7



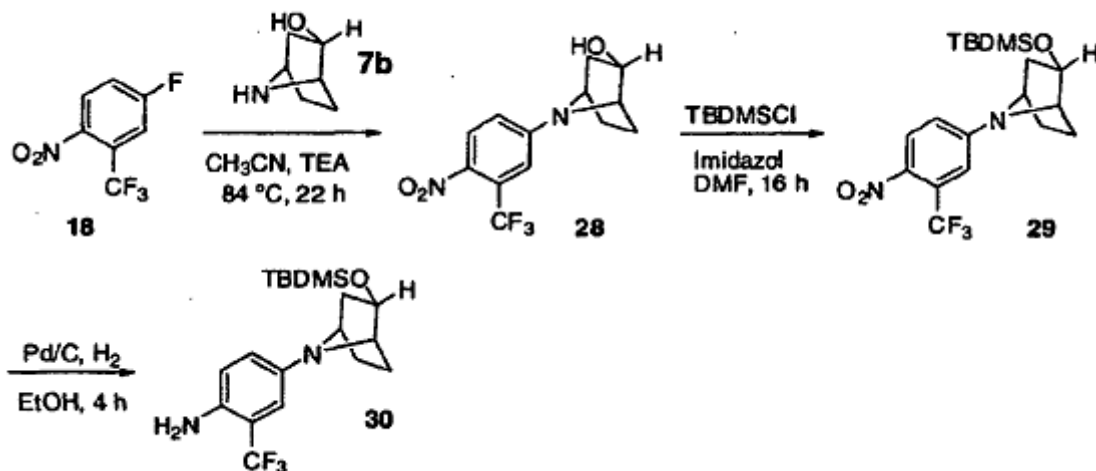
Preparación de 7-(3-bromo-4-nitrofenil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (25). A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-benceno **24** (1,1 g, 4,8 mmol) y K_2CO_3 (2,0 g, 14,3 mmol) en DMSO (8,400 ml) se añadió 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **7a** (765,4 mg, 5,7 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con agua para precipitar el producto. El sólido se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con HCl 1,0 N, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 7-(3-bromo-4-nitrofenil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **25** (1,1 g, rendimiento de un 78 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS m/z 299,1 $[M+H]^+$, tiempo de retención 1,97 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/ TFA al 0,05 % durante 3 min).

Preparación de 3-[5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitro-fenil]-N,N-dimetil-prop-2-in-1-amina (26). A 7-(3-bromo-4-nitro-fenil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **25** (500 mg, 1,683 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (59 mg, 0,08 mmol) y yoduro cuproso (9,616 mg, 1,708 μl , 0,05049 mmol) se añadió una solución de N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (420 mg, 538 μl , 5,05 mmol) en DMF desgasificada (5 ml) y trietilamina (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas en atmósfera de N_2 durante 10 min a 100 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico al 50 % (2 x 20 ml), agua, y salmuera. La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró, proporcionando un sólido de color rojo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 0-50 % en acetato de etilo) proporcionó 3-[5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitro-fenil]-N,N-dimetil-prop-2-in-1-amina **26** (400 mg, rendimiento de un 79 %). LC/MS m/z 300,5 $[M+H]^+$, tiempo de retención 1,11 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min).

Preparación de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-dimetilaminoprop-1-inil)anilina (27). 3-[5-(7-Azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-nitro-fenil]-N,N-dimetil-prop-2-in-1-amina **26** (340 mg, 1,14 mmol), hierro (634 mg, 11,36 mmol) y heptahidrato de sulfato ferroso (316 mg, 1,136 mmol) se suspendieron en agua (1 ml) y se calentó a reflujo durante 20 min. La reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (metanol al 0-5 % en diclorometano) para proporcionar 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-dimetilaminoprop-1-inil)anilina **27** (148 mg, rendimiento de un 48 %). LC/MS m/z 270,3 $[M+H]^+$, tiempo de retención 0,25 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min).

Compuesto Intermedio 5: **exo-4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (30).** La síntesis del compuesto del título se representa en el Esquema 8.

Esquema 8



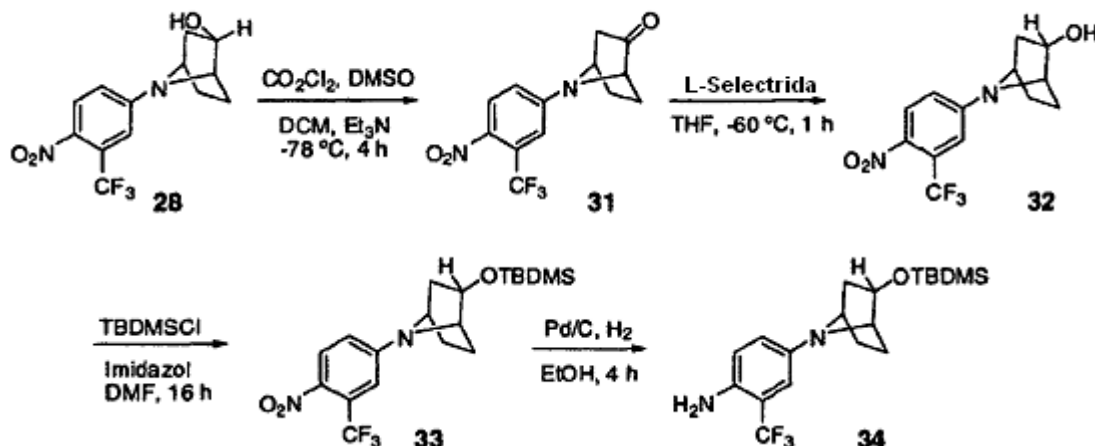
Preparación de *exo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1] heptan-5-ol (28). A un matraz que contiene *exo*-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol **7b** (0,86 g, 5,74 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno **18** (1 g, 4,78 mmol) y trietilamina (1,45 g, 2,0 ml, 14,35 mmol) en acetonitrilo (8 ml). La reacción se calentó a 84 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 22 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionó *exo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol **28** en forma de un sólido de color amarillo (0,67 g, rendimiento de un 46 %). LC/MS *m/z* 303,3 [M+H]⁺, tiempo de retención 1,51 min (RP-C₁₈, CH₃CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min).

Preparación de *exo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano **29.** Terc-butil-cloro-dimetil-silano (197 mg, 1,267 mmol) se añadió a una solución de 4H-imidazol (144 mg, 2,11 mmol) en DMF (0,5 ml). Cuando se detuvo el burbujeo de la solución, se añadió *exo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol **28** (255 mg, 0,84 mmol) en forma de una solución en DMF (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con éter dietílico, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 0-40 % en hexanos) proporcionó *exo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano **29** (318 mg, rendimiento de un 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO- d₆) δ 8,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 1,94 (dd, *J* = 6,4, 12,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,47 (m, 3H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 0,65 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Preparación de *exo*-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)anilina (30**).** Un matraz que contiene paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 30 mg, 0,28 mmol) se evacuó, se purgó con N₂, y se cargó con una solución de *exo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano **29** (301 mg, 0,72 mmol) en etanol (3 ml). El matraz se evacuó y a continuación se equipó con un globo de H₂ y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para producir *exo*-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)anilina **30** (268 mg, rendimiento de un 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 6,92 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,89 (m, 2H), 1,82 (dd, *J* = 7,1, 12,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 3H), 1,20 - 1,16 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Compuesto Intermedio 6: *endo*-4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (**34**). La preparación del compuesto del título se representa la en el Esquema 9.

Esquema 9



Preparación de 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ona (31). A una solución de dicloruro de oxalilo (165 mg, 113 μ l, 1,27 mmol) en diclorometano (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadió una solución de DMSO (199 mg, 180 μ l, 2,54 mmol) en diclorometano (0,7 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y a continuación una solución de *exo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol **28** (320 mg, 1,06 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante un periodo adicional de una hora a -78°C , y a continuación trietilamina (536 mg, 738 μ l, 5,30 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se repartió entre diclorometano y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez more con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) proporcionó 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ona **31** (266 mg, rendimiento de un 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400,0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,6, 9,1$ Hz, 1H), 4,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,44 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,23 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 1H).

Preparación de *endo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1] heptan-5-ol (32). A una solución de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ona **31** (261 mg, 0,87 mmol) en THF (11 ml) a -55°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de trisec-butil-borohidruro de litio (1,04 ml de 1 M, 1,04 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la mezcla de reacción se transfirió a un baño de agua enfriada con hielo y se continuó con la agitación. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (1,2 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/agua, se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionó *endo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1] heptan-5-ol **32** (222 mg, rendimiento de un 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400,0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,6, 9,1$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 3H), 1,09 (dd, $J = 3,5, 12,4$ Hz, 1H).

Preparación de *endo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano (33). Terc-butilclorodimetilsilano (168 mg, 1,08 mmol) se añadió a una solución de 4*H*-imidazol (122 mg, 1,80 mmol) en DMF (425,3 μ l). Cuando se detuvo el burbujeo de la solución, se añadió *endo*-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol **32** (217 mg, 0,72 mmol) en forma de una solución en DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con éter dietílico, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró hasta un aceite incoloro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano al 0-40 % en hexanos) proporcionó *endo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano **33** (251 mg, rendimiento de un 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400,0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,5, 9,1$ Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,29 - 4,26 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 3H), 1,08 (dd, $J = 3,2, 12,4$ Hz, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H).

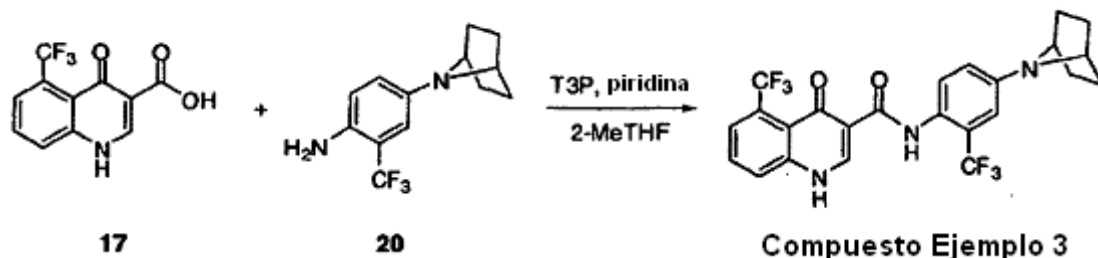
Preparación de *endo*-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)anilina (34). Un matraz que contiene paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 24 mg, 0,23 mmol) se evacuó y a continuación se purgó en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió una solución de *endo*-terc-butil-dimetil-[[7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]oxi]silano **33** (240 mg, 0,58 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se evacuó, a continuación se equipó con un globo de H_2 y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para producir *endo*-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-

azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)anilina **34** (222 mg, rendimiento de un 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400,0 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 4,06 - 4,03 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,55 - 1,53 (m, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 2H), 0,96 (dd, $J = 3,2, 12,2$ Hz, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Compuesto Ejemplo 3: N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida.

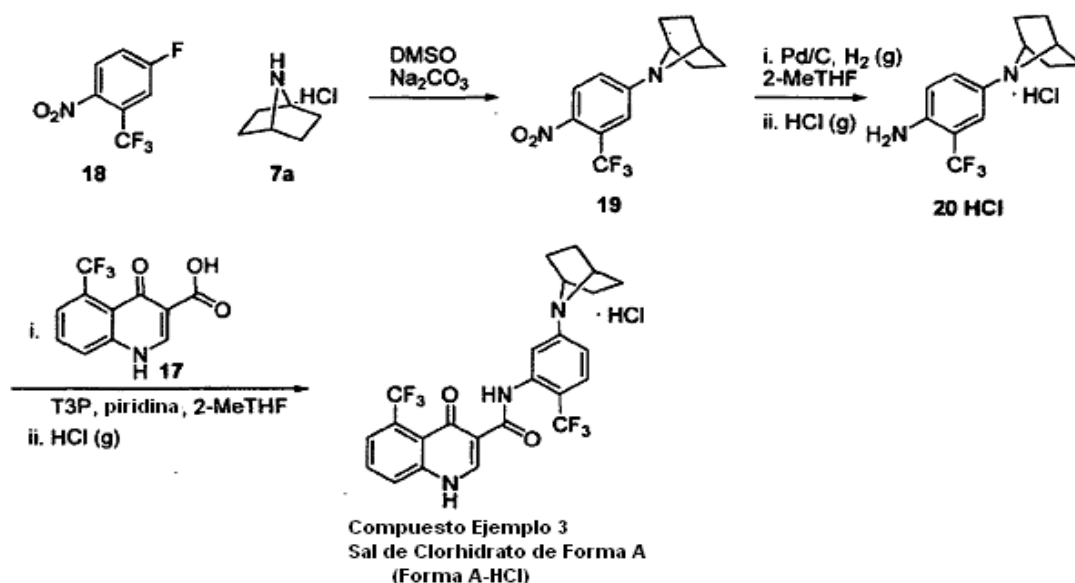
La preparación del compuesto del título se representa en el Esquema 10.

Esquema 10



A una solución de ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxílico **17** (9,1 g, 35,39 mmol) y 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina **20** (9,2 g, 35,74 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (91,00 ml) se añadió anhídrido cíclico del ácido propil fosónico (T3P, solución al 50 % en acetato de etilo, 52,68 ml, 88,48 mmol) y piridina (5,6 g, 5,73 ml, 70,78 mmol) a temperatura ambiente. El matraz de reacción se calentó a 65 °C durante 10 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se interrumpió con solución saturada de Na_2CO_3 (50 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un sólido de color marrón. El producto sólido en bruto se suspendió en acetato de etilo/éter dietílico (2:1), se recogió por filtración al vacío, y se lavó dos veces más con acetato de etilo/éter dietílico (2:1) para proporcionar el producto en forma de un polvo cristalino de color amarillo claro. El polvo se disolvió en caliente acetato de etilo y se absorbió sobre Celite. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano) proporcionó N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco (13,5 g, rendimiento de un 76 %). LC/MS m/z 496,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención 1,48 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min). RMN ^1H (400,0 MHz, DMSO- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,1, 7,4$ Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 3H), 7,22 (dd, 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H).

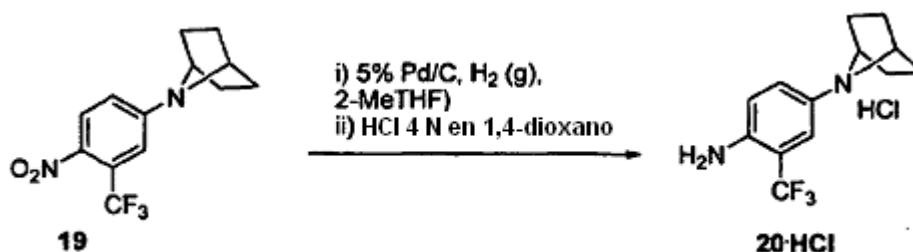
Sal de HCl en Forma A del Compuesto Ejemplo 3 clorhidrato de N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Forma A-HCl).



Preparación de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (19). 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (18) (901 g) se añadió en un recipiente con camisa de 30 l. Se añadieron carbonato sódico (959,1 g) y 5 l de dimetilsulfóxido (DMSO) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (7a) (633,4 g) al recipiente en porciones. La temperatura de la mezcla se elevó gradualmente hasta 55 °C, y la reacción se controló por HPLC. Cuando el sustrato era menor de un 1 % del AUC, la reacción se consideró completa. A continuación, la mezcla se diluyó con 10 vol. de 2-metiltetrahidrofurano y se lavó con 5,5 vol. de agua tres veces está que no quedaba DMSO en la fase acuosa tal como se determina por HPLC, para dar 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (19) en 2-metiltetrahidrofurano (rendimiento de aproximadamente un 95 %).

Preparación de sal de clorhidrato de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (20 HCl). Paladio sobre carbono (150 g, 5 % en p/p) se cargó en un Hidrogenador Büchi (20 l de capacidad) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (19) (1500 g) y 2-metiltetrahidrofurano (10,5 l, 7 vol). Se cargó gas hidrógeno en el hidrogenador cerrado a una presión de 50 kPa. Se aplicó un vacío durante aproximadamente 2 min, seguido de la introducción del gas hidrógeno a una presión de 50 kPa. Este proceso se repitió 2 veces. El gas hidrógeno se cargó a continuación de forma continua a la mezcla a una presión de 50 kPa. A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura entre 18 y 23 °C por enfriamiento de la camisa del recipiente. Se aplicó un vacío al recipiente cuando no se consumía más hidrógeno y cuando no se presentaba una exotermia adicional. A continuación, se cargó el gas nitrógeno en el recipiente a 50 kPa y se volvió a aplicar un vacío, seguido de una segunda carga de 50 kPa de gas nitrógeno. Cuando la HPLC de una alícuota filtrada mostró que no permanecía nada del 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (19) (por ejemplo, $\leq 0,5$ %), la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de recepción en una atmósfera de nitrógeno a través de un embudo de filtración usando un filtro de Celite. La torta de filtro de Celite se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (3 l, 2 vol). Los lavados y el filtrado se cargaron en un recipiente equipado con agitación, control de temperatura, y una atmósfera de nitrógeno. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 vol) continuamente durante 1 h en el recipiente a 20 °C. La mezcla se agitó durante un período adicional de 10 h (o durante una noche), se filtró, y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (2 vol) y se secó para generar 1519 g de la sal de clorhidrato de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)anilina (20·HCl) en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento de aproximadamente un 97 %).

Preparación alternativa de sal de clorhidrato de 7-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (20·HCl).

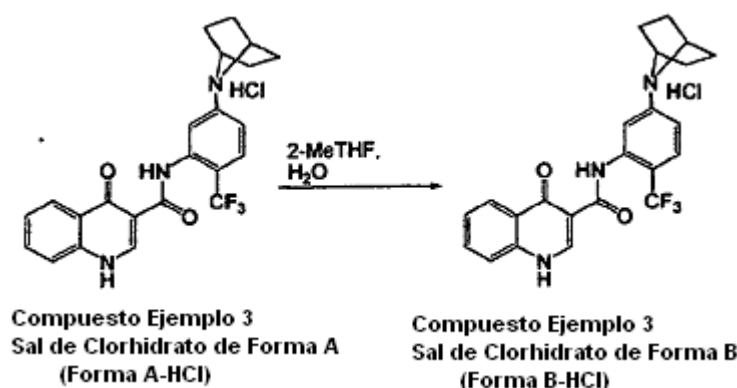


En un Hidrogenador Büchi (20 l de capacidad), se introdujo paladio sobre carbono (al 5 % en p/p) (150 g) en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **19** (1500 g) y 2-metil-tetrahidrofurano (10,5 l, 7 vol). Se cargó gas hidrógeno en el recipiente a una presión 50 kPa. Se aplicó brevemente un vacío (2 min), seguido de la introducción de gas hidrógeno a una presión de 50 kPa. Este proceso se repitió 2 veces más, y a continuación se cargó el gas hidrógeno al hidrogenador de forma continua a 50 kPa, y comenzó la agitación. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo de 18 a 23 °C por enfriamiento de la camisa del recipiente. Se aplicó un vacío al recipiente cuando no se consumía más gas hidrógeno y a continuación no se observaba ninguna exotermia adicional. A continuación, se cargó gas nitrógeno al recipiente, y se volvió a aplicar un vacío, seguido de una carga de gas nitrógeno a 50 kPa. La reacción se consideró completa cuando una HPLC de una alícuota filtrada mostró que no se detectaba 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano ($\leq 0,5$ %). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La suspensión restante se transfirió a un matraz de recepción en atmósfera de gas nitrógeno a través de un embudo de filtración que contiene filtro de Celite. La torta de Celite se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (3 l, 2 vol). El filtrado y las aguas de lavado se transfirieron a un recipiente equipado con un mecanismo de agitación, control de temperatura, y una atmósfera de gas nitrógeno. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 vol) continuamente durante 1 h al recipiente a 20 °C. La mezcla resultante se agitó durante un periodo adicional de 10 h, se filtró y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (2 vol) y se secó para generar 1519 g de clorhidrato de 7-[4-amino-3-(trifluorometil) fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**20·HCl**) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Clorhidrato de N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Forma A·HCl). 2-Metiltetrahidrofurano (0,57 l, 1,0 vol) se cargó en un recipiente de reactor con camisa de 30 l, seguido de la adición de la sal de clorhidrato de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-

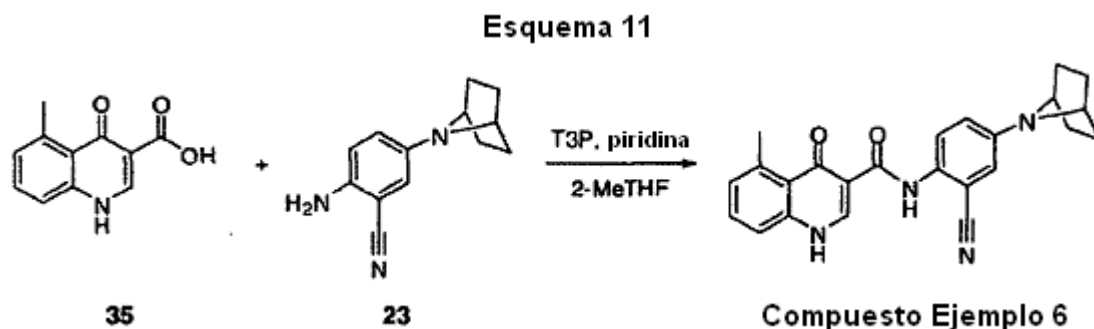
(trifluorometil)anilina (**20-HCl**) (791 g, 2,67 mol) y ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (**17**) (573 g, 2,23 mol) y un volumen adicional de 5,2 l (9,0 vol) de 2-metiltetrahydrofurano. Comenzada la agitación, y se añadió T3P en 2-metiltetrahydrofurano (2,84 kg, 4,46 mol) a la mezcla de reacción durante 15 min. A continuación, se añadió piridina (534,0 g, 546,0 ml, 6,68 mol) mediante un embudo de adición gota a gota durante 30 min. La mezcla se calentó a 45 °C durante aproximadamente 30 min y se agitó durante 12-15 h. El análisis de HPLC indicó que el ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico estaba presente en una cantidad inferior a un 2 %. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente. Se añadió 2-metiltetrahydrofurano (4 vol, 2,29 l) seguido de agua (6,9 vol, 4 l), mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 30 °C. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico al 10 % en p/p (5 vol) y por último con agua (7 vol). La mezcla se filtró finamente y se transfirió a otro recipiente seco. Se añadieron cristales de siembra de clorhidrato de *N*-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (**Forma A-HCl**) (3,281 g, 5,570 mmol) a partir de un lote anterior. Se burbujeó HCl (g) (10 equiv.) durante 2 h y la mezcla se agitó durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2-metiltetrahydrofurano (4 vol), seco por succión y se secó en horno a 60 °C pasta pesada constante que genera 868 g de clorhidrato de *N*-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (**Forma A-HCl**).

Sal de HCl en Forma B del Compuesto Ejemplo 3 clorhidrato de *N*-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (**Forma B-HCl**).



2-Metiltetrahydrofurano (100 ml) se cargó en un matraz de 3 bocas con una atmósfera de nitrógeno equipado con un agitador. La Forma A-HCl del Compuesto Ejemplo 3 (Ejemplo 3B, 55 g, 0,103 mol) se añadió al matraz, seguido de 349 ml de 2-metiltetrahydrofurano, y comenzó la agitación. Se añadieron 28 ml de agua al matraz y el matraz se calentó a una temperatura interna de 60 °C y se agitó durante 48 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío hasta que la torta de filtro estaba seca. La torta de filtro sólida se lavó con 2-metiltetrahydrofurano (4 vol) dos veces. La torta de filtro sólida permaneció en succión al vacío durante un periodo de aproximadamente 30 minutos y se transfirió a una bandeja de secado. La torta de filtro se secó hasta una pesada constante al vacío a 60 °C, para dar la Forma B-HCl del Compuesto Ejemplo 3 en forma de un sólido cristalino de color blanco (49 g) (rendimiento de aproximadamente un 90 %).

Compuesto Ejemplo 6: Preparación de *N*-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-cianofenil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida. La preparación del compuesto del título se representa en el Esquema 11.

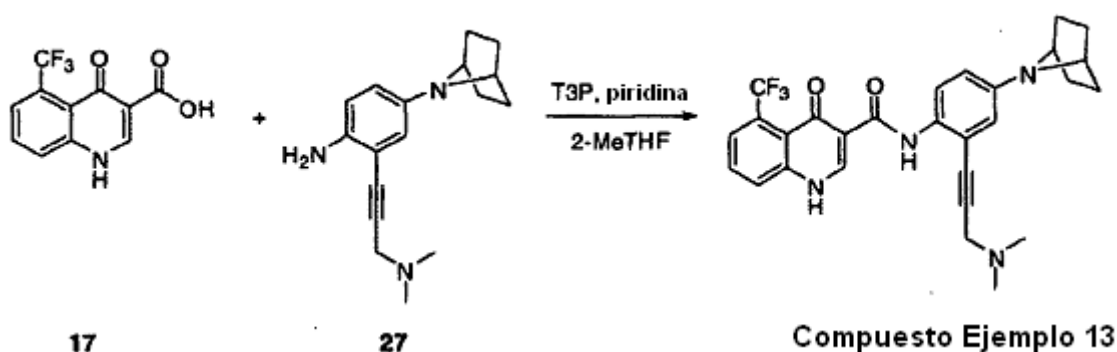


A una solución del ácido 5-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico **35** (162 mg, 0,80 mmol) y 2-amino-5-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)benzonitrilo **23** (170 mg, 0,80 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (1,5 ml) se añadió anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (solución al 50 % en acetato de etilo, 949,5 µl, 1,605 mmol) y piridina (126

mg, 129 μ l, 1,60 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 65 min con radiación de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y se interrumpió con solución saturada de Na_2CO_3 (6 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-35 % en diclorometano) proporcionó N-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-cianofenil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (157 mg, rendimiento de un 49 %). LC/MS m/z 399,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención 1,47 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min). RMN ^1H (400,0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,77 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 2,8, 9,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H).

Compuesto Ejemplo 13: N-[4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-dimetilaminoprop-1-inil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida. La preparación del compuesto del título se representa en el Esquema 12.

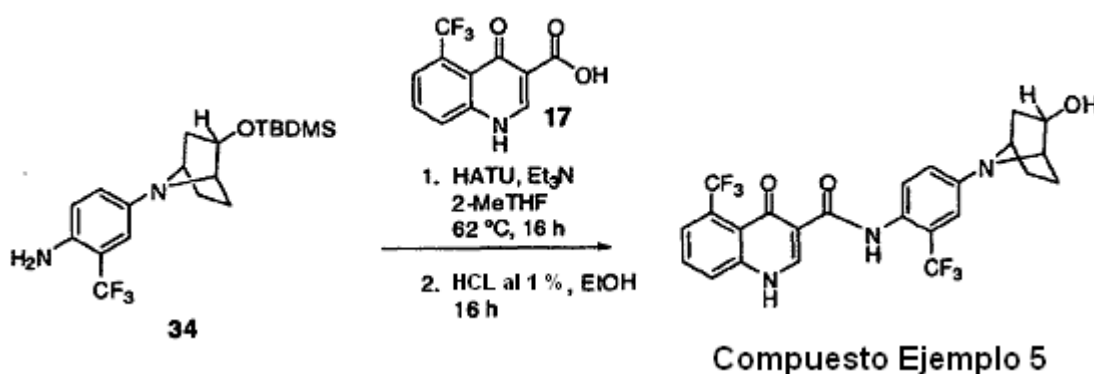
Esquema 12



A una solución del ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxílico **17** (19 mg, 0,07 mmol) y 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-dimetilaminoprop-1-inil)anilina **27** (20 mg, 0,07 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (190,9 μ l) se añadió T3P (118 mg, 0,19 mmol) y piridina (12 mg, 12 μ l, 0,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en radiación de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 0-99 %/TFA al 0,05 %) para dar N-[4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(3-dimetilaminoprop-1-inil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida (8 mg, rendimiento de un 17 %). LC/MS m/z 509,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención 1,06 min (RP- C_{18} , CH_3CN al 10-99 %/TFA al 0,05 % durante 3 min). RMN ^1H (400,0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 12,40 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,5$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,94 (s, 6H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H).

Compuesto Ejemplo 5: Endo-N-(4-[(5S)-5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida. La preparación del compuesto del título se representa en el Esquema 13.

Esquema 13



Preparación de *endo-N*-[4-[(5S)-5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida. A una solución del ácido 4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxílico 17 (148 mg, 0,58 mmol), Hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (306 mg, 0,81 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (2,2 ml) se añadió *endo*-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)anilina 34 (222 mg, 0,58 mmol) seguido de trietilamina (146 mg, 201 µl, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 62 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se repartió entre 2-metiltetrahydrofurano/agua, se separó y la fase acuosa se extrajo una vez más con 2-metiltetrahydrofurano, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en diclorometano) proporcionó *endo-N*-[4-[(5S)-5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida (285 mg, rendimiento de un 79 %). RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,2, 7,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,29 (m, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (d, *J* = 1,4 Hz, 6H).

Preparación de *endo-N*-[4-[(5S)-5-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida. *Endo-N*-[4-[(5S)-5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida (281 mg, 0,45 mmol) se disolvió en solución de HCl al 1 %/Etanol (2 ml de un 1 % en p/p) se permitió la agitación a temperatura ambiente durante 16 h, dando como resultado en un precipitado de color blanco. La reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró. El sólido recogido se disolvió en acetato de etilo/solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para producir *endo-N*-[4-[(5S)-5-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-5-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida (190 mg, 83 %). RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,2, 7,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 2H) and 1,03 (dd, *J* = 3,4, 12,3 Hz, 1H).

Los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1 se muestran a continuación:

Tabla 2

Compuesto Ejemplo Nº	LC/MS M+1	LC/RT ^a minutos	RMN
1	456,50	1,76	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 5H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 2H).
2	458,20	1,20	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,89 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 2,9, 9,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H).
3	496,0	1,48	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,08 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 2,1, 7,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 3H), 7,22 (dd, 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H).
4	458,50	1,22	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 3H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H).
5	512,50	1,55	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 2,2, 7,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 3H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H).
			4,16 - 4,13 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 2H) y 1,03 (dd, <i>J</i> = 3,4, 12,3 Hz, 1H).

6	399,30	1,47	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 4H).
7	453,0	1,62	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,28 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 4H).
8	512,10	1,35	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 7,3, 12,5 Hz, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 3H), 1,25 (m, 2H).
9	442,10	1,20	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,84 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 4H).
10	442,10	1,40	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 4H).
11	444,0	1,30	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,55 (s, 1H), 13,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,69 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 4H).
12	510,5	1,95	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,1, 7,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 5H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,31 (d, J = 11,6 Hz, 2H).
13	509,7	1,06	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,40 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,94 (s, 6H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 4H).
14	455,7	1,04	¹ H NMR (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,63 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,93 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 4H).
^a Tiempo de Retención			

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

Métodos ópticos de potencial de membrana para someter a ensayo propiedades de modulación de AF508-CFTR de compuestos

- 5 El ensayo usa colorantes fluorescentes para la detección del voltaje para medir los cambios en el potencial de membrana usando un lector de placa fluorescente (por ejemplo, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como una lectura para el aumento de ΔF508-CFTR funcional en células NIH 3T3. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente de ión cloruro en conjunto con la activación del canal mediante una sola etapa de adición de líquido después de que las células se hayan tratado previamente con compuestos y posteriormente cargado con un colorante para la detección del voltaje.
- 10

Identificación de Compuestos Potenciadores

Para identificar potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de adición doble. Este ensayo de HTS usa colorantes fluorescentes para la detección del voltaje para medir cambios en el potencial de membrana en el FLIPR III como una medida para aumentar la apertura y cierre (conductancia) de $\Delta F508$ CFTR en células NIH 3T3 de $\Delta F508$ CFTR corregidas con temperatura. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente de ión cloruro en conjunto con la activación del canal con forskolina en una sola etapa de adición de líquido usando un lector de placa fluorescente tal como FLIPR III después de que las células se hayan tratado previamente con compuestos potenciadores (o control de vehículo de DMSO) y posteriormente cargado con un colorante de redistribución.

Soluciones

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

Solución de baño sin cloruro: Las sales de cloruro en la Solución de Baño N° 1 se sustituyen con sales de gluconato.

Cultivo Celular

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR se usan para medidas ópticas del potencial de membrana. Las células se mantienen a 37 °C en CO_2 al 5 % y una humedad de un 90 % en medio de Eagle modificado con Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm^2 . Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a ~20.000/pocillo en placas revestidas con matrigel de 384 pocillos y se cultivaron durante 2 horas a 37 °C antes de su cultivo a 27 °C durante 24 horas para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o 37 °C con y sin compuestos durante 16 - 24 horas. Ensayos Electrofisiológicos para someter a ensayo las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de compuestos

Ensayo de Cámara de Ussing

Se realizaron experimentos de cámara de Ussing en células epiteliales polarizadas que expresaban $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Se aislaron epitelios de las vías respiratorias de no FQ y FQ a partir de tejido bronquial, se cultivaron tal como se ha descrito anteriormente (Galletta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., y Zegarra-Moran, O. (1998) In Vitro Cell. Dev. Biol. 34, 478-481), y se sembraron en filtros Costar® Snapwell™ que se revistieron previamente con medios acondicionados con NIH3T3. Después de cuatro días, los medios apicales se retiraron y las células se cultivaron en una superficie de contacto de aire líquido durante > 14 días antes de su uso. Esto dio como resultado una monocapa de células columnares totalmente diferenciadas que eran ciliadas, elementos que son característicos de epitelios de las vías respiratorias. HBE de no FQ se aislaron a partir de no fumadores que no presentaban ninguna enfermedad pulmonar conocida. Se aislaron FQ-HBE de pacientes homocigotos para $\Delta F508$ -CFTR.

HBE cultivadas en insertos de cultivo celular de Coster® Snapwell™ se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y la resistencia transepitelial y la corriente de cortocircuito en presencia de un gradiente de Cl^- de basolateral a apical (I_{sc}) se midieron usando un sistema de fijación de voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA). En resumen, se examinaron HBE en condiciones de registro de fijación de voltaje ($V_{\text{pronunciada}} = 0$ mV) a 37 °C. La solución basolateral contenía (en mM) NaCl 145, K_2HPO_4 0,83, KH_2PO_4 3,3, MgCl_2 1,2, CaCl_2 1,2, Glucosa 10, HEPES 10 (pH ajustado a 7,35 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) Gluconato de Na 145, MgCl_2 1,2, CaCl_2 1,2, glucosa 10, HEPES 10 (pH ajustado a 7,35 con NaOH).

Identificación de Compuestos Potenciadores

El protocolo habitual usaba un gradiente de concentración de Cl^- de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó solución de Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se reemplazó con gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gradiente de concentración de Cl^- grande a través del epitelio. Forskolina (10 μM) y todos los compuestos de ensayo se añadieron al lado apical de los insertos del cultivo celular. La eficacia de los supuestos potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR se comparó con los del potenciador conocido, genisteína.

Registros de Pinzamiento Zonal

La corriente total de Cl^- en células $\Delta F508$ -NIH3T3 se controló usando la configuración de registro de parche perforado tal como se ha descrito anteriormente (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., y Watsky, M. (1991) J. Neurosci. Methods 37, 15-26). Los registros de fijación de voltaje se realizaron a 22 °C usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La solución de la pipeta contenía (en mM) *N*-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl 150, MgCl_2 2, CaCl_2 2, EGTA 10, HEPES 10, y 240 $\mu\text{g/ml}$ de anfotericina-B (pH ajustado a

7,35 con HCl). El medio de cultivo extracelular contenía (en mM) NMDG-Cl 150, $MgCl_2$ 2, $CaCl_2$ 2, HEPES 10 (pH ajustado a 7,35 con HCl). La generación del pulso, adquisición de datos, y análisis se realizaron usando un PC equipado con una interfaz Digidata 1320 A/D en conjunto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Para activar $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron al baño forskolina 10 μM y genisteína 20 μM y la relación de corriente-voltaje se controló cada 30 segundos.

Identificación de Compuestos Potenciadores

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

Cultivo Celular

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan $\Delta F508$ -CFTR de forma estable se usan para los registros de células enteras. Las células se mantienen a 37 °C en CO_2 al 5 % y una humedad de un 90 % en medio de Eagle complementado con Dulbecco con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm^2 . Para los registros de células enteras, se sembraron 2.500 – 5.000 células en cubreobjetos de vidrio revestidos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 °C antes de usarlos para someter a ensayo la actividad de los potenciadores; y se incubó con o sin el compuesto de corrección a 37 °C para medir la actividad de los correctores.

Registros de canal único

La actividad de apertura y cierre de wt-CFTR y $\Delta F508$ -CFTR corregido con la temperatura expresados en células NIH3T3 se observó usando registros de parches de membrana extirpada de dentro a fuera tal como se han descrito anteriormente (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 - 528) usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). La pipeta contenía (en mM): NMDG 150, ácido aspártico 150, $CaCl_2$ 5, $MgCl_2$ 2, y HEPES 10 (pH ajustado a 7,35 con base Tris). El baño contenía (en mM): NMDG-Cl 150, $MgCl_2$ 2, EGTA 5, TES 10, y base Tris 14 (pH ajustado a 7,35 con HCl). Después de la escisión, CFTR tanto wt como $\Delta F508$ se activaron mediante la adición de Mg-ATP 1 mM, 75 nM de la subunidad catalítica de proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA; Promega Corp. Madison, WI), y NaF 10 mM para inhibir las proteína fosfatasa, que evitaban el deterioro. El potencial de la pipeta se mantuvo a 80 mV. La actividad del canal se analizó para parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aperturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de canal único, los datos registrados a partir de 120 segundos de la actividad de $\Delta F508$ -CFTR se filtraron "fuera de línea" a 100 Hz y a continuación se usaron para construir histogramas de amplitud de todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas usando el software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad abierta (P_o) se determinaron a partir de 120 segundos de actividad del canal. La P_o se determinó usando el software Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, en la que I = corriente media, i = amplitud de la corriente de canal único, y N = número de canales activos en el parche.

Cultivo Celular

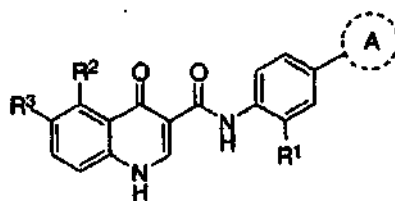
Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR se usan para registros de pinzamiento zonal de membrana escindida. Las células se mantienen a 37 °C en CO_2 al 5 % y una humedad de un 90 % medio de Eagle modificado con Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm^2 . Para registros de canal único, se sembraron 2.500 – 5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio revestidos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 °C antes de su uso.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores de casete de unión a ATP. Ejemplos de actividades y eficacias de los compuestos de Fórmula (I) se muestran a continuación en la Tabla 3. La actividad del compuesto se ilustra con "+++" si se media que la actividad era inferior a 2,0 μM , "++" si se media que la actividad era de 2 μM a 5,0 μM , "+" si se media que la actividad será superior a 5,0 μM , y "-" si los datos no estaban disponibles. La eficacia se ilustra con "+++" si se calculaba que la eficacia era superior a un 100 %, "++" si se calculaba que la eficacia era de un 100 % a un 25 %, "+" si se calculaba que la eficacia era inferior a un 25 %, y "-" si los datos no estaban disponibles. Se debería indicar que una eficacia de un 100 % es la respuesta máxima obtenida con 4-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)fenol.

Tabla 3

Compuesto del Ejemplo N°	CE ₅₀ de la actividad (μm)	% de Eficacia
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	++
10	+++	+++
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++

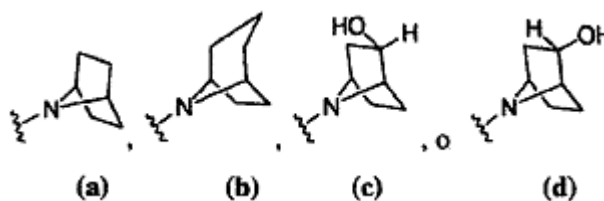
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I);

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

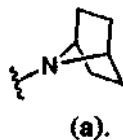
el anillo A se selecciona entre:



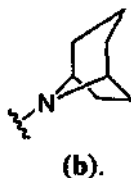
en la que:

R¹ es -CF₃, -CN, o -C≡CCH₂N(CH₃)₂;
 R² es hidrógeno, -CH₃, -CF₃, -OH, o -CH₂OH;
 R³ es hidrógeno, -CH₃, -OCH₃, o -CN;
 con la condición de que tanto R² como R³ no sean simultáneamente hidrógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que el anillo A es

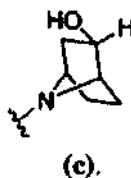


3. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que el anillo A es



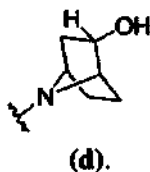
5

4. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que el anillo A es



10

5. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que el anillo A es



15

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 2-5, en el que R^1 es $-CF_3$.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 2-5, en el que R^1 es $-CN$.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 2-5, en el que R^1 es $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 6-8, en el que R^2 es hidrógeno.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 6-8, en el que R^2 es $-CH_3$.

20

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 6-8, en el que R^2 es $-CF_3$.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 6-8, R es $-OH$.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 6-8, en el que R^2 es $-CH_2OH$.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 10-13, en el que R^3 es hidrógeno.

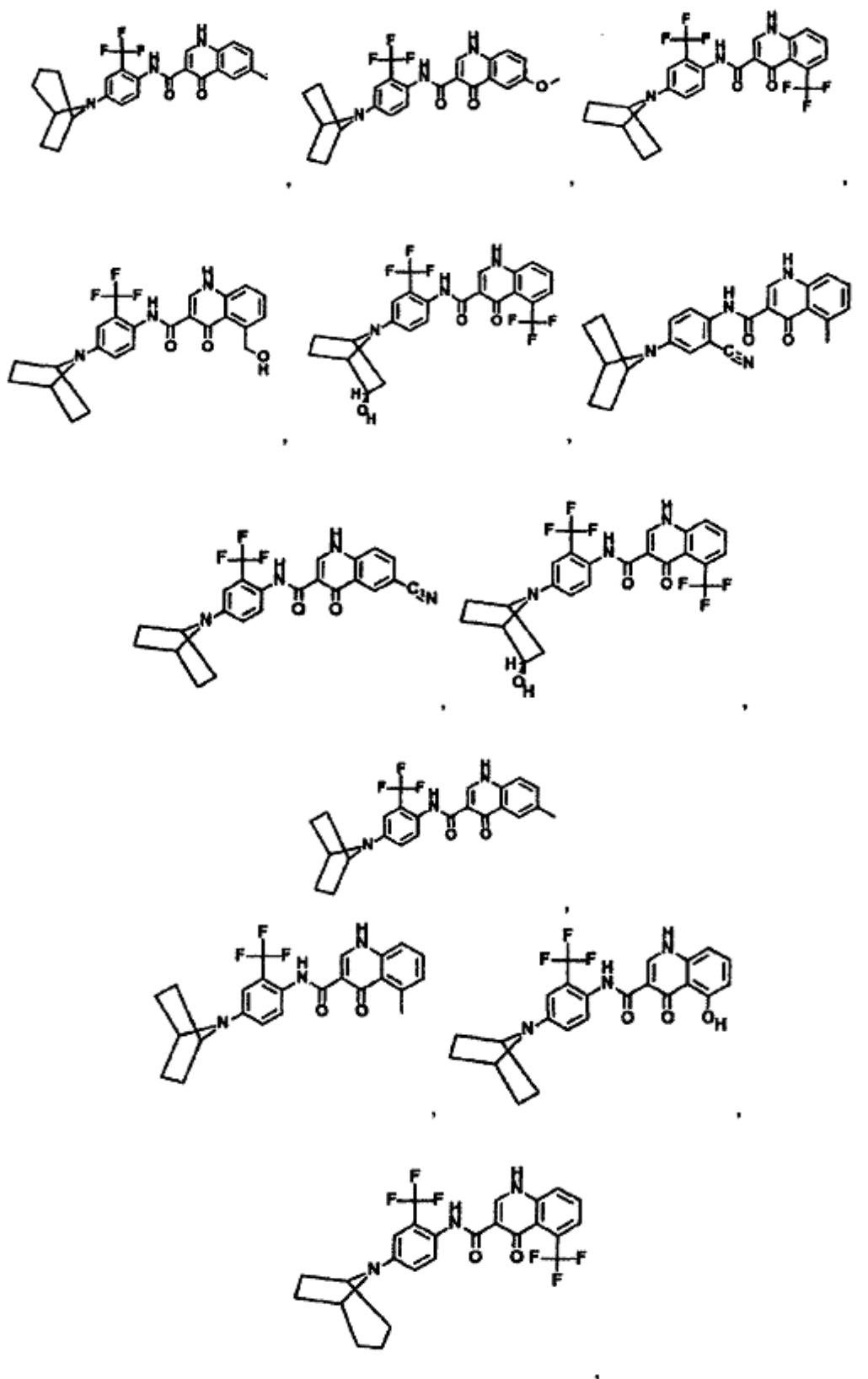
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 9-13, en el que R^3 es $-CH_3$.

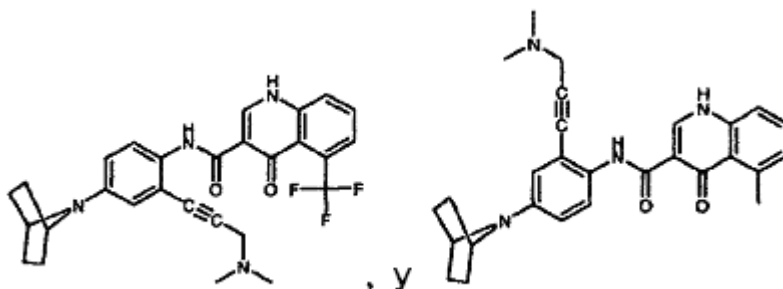
25

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 9-13, en el que R^3 es $-OCH_3$.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 9-13, en el que R^3 es $-CN$.

18. Un compuesto seleccionado entre





19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-18 y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 19, que además comprende un agente adicional seleccionado entre un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto de un compuesto de Fórmula (I), o un agente nutricional.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 20, en la que dicho agente adicional es un modulador de CFTR distinto de un compuesto de Fórmula (I).

22. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad se selecciona entre fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaquismo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, 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 I, 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, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinoocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubeo palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, insuficiencia pancreática, osteoporosis, osteopenia, Síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, Disquinesia Ciliar Primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como Síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar, o enfermedad de Sjogren, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-18.

23. El método de acuerdo con la cláusula 22, en el que dicha enfermedad es fibrosis quística.

24. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está asociada con la función de CFTR reducido debido a mutaciones en los genes que codifican CFTR o factores ambientales, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-18.

25. El método de la cláusula 24, en el que la enfermedad es fibrosis quística, bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), infertilidad femenina causada por ausencia congénita del útero y de la vagina (CAUV), pancreatitis crónica idiopática (ICP), pancreatitis idiopática recurrente, pancreatitis idiopática aguda, rinosinusitis crónica, colangitis esclerosante primaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, diabetes, ojo seco, estreñimiento, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedades óseas, y asma.

26. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está asociada con la función de CFTR normal, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-18.

27. El método de la cláusula 26, en el que la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis crónica, pancreatitis recurrente, y pancreatitis aguda, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, enfermedad hepática, enfisema hereditario, cálculos biliares, enfermedad de reflujo gastroesofágico, neoplasias gastrointestinales, enfermedad intestinal inflamatoria, estreñimiento, diabetes, artritis, osteoporosis, y osteopenia.

28. El método de la cláusula 26, en el que la enfermedad es hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de

procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, 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, Perlizaeus-Merzbacher disease, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubro palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Straüssler-Scheinker, Síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, Disquinesia Ciliar Primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como Síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar, o enfermedad de Sjogren.

29. Un kit para uso en la medida de la actividad de CFTR 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) de acuerdo con la cláusula 1;
- (ii) instrucciones para:

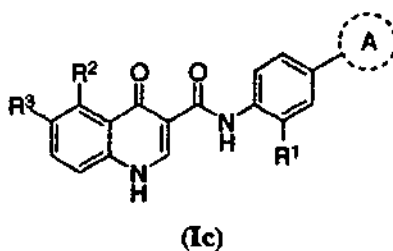
- a) poner en contacto la composición con la muestra biológica;
- b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento del mismo.

30. El kit de la cláusula 29, que comprende adicionalmente instrucciones para:

- a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica;
- b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y
- c) comparar la actividad del CFTR en presencia del compuesto adicional con la densidad del CFTR en presencia de una composición of Fórmula (I).

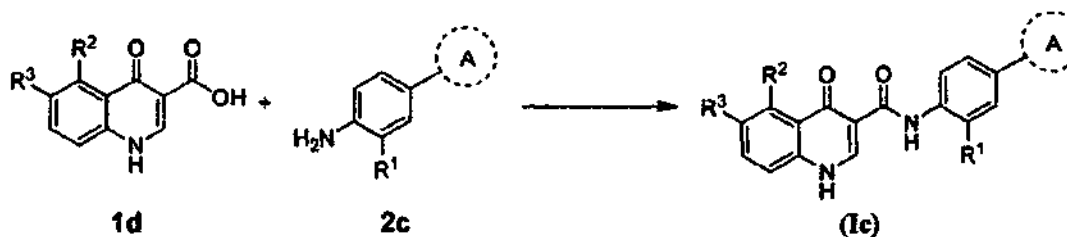
31. Un método para modular la actividad de CFTR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicho CFTR con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-18.

32. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



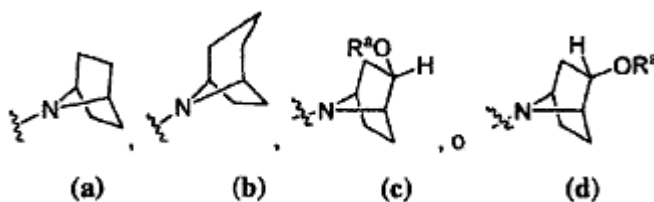
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el proceso comprende:

- (a) hacer reaccionar el ácido de fórmula **1d** con una amina de fórmula **2c** para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)



en la que :

el anillo A se selecciona entre:



en la que

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;

con la cláusula de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y

R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

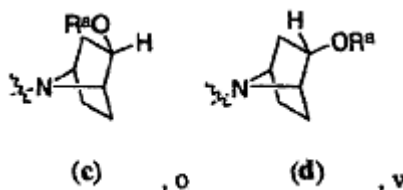
33. El proceso de la cláusula 32, en el que la reacción del ácido de fórmula **1d** con la amina de fórmula 2c se produce en un disolvente en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina o en un disolvente en presencia de anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®) y piridina.

34. El proceso de la cláusula 33, en el que el disolvente comprende *N,N*-dimetil formamida, acetato de etilo, o 2-metil-tetrahydrofurano.

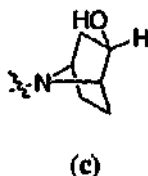
35. El proceso de la cláusula 32, en el que R^a es hidrógeno o TBDMS.

36. El proceso de la cláusula 32, en el que R^a es TBDMS.

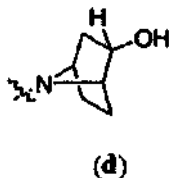
37. El proceso de la cláusula 32 que comprende adicionalmente una etapa de desprotección para retirar el grupo protector de sililo cuando el anillo A es



en los que R^a es un grupo protector de sililo, para generar un compuesto de Fórmula (I), en el que el anillo A es

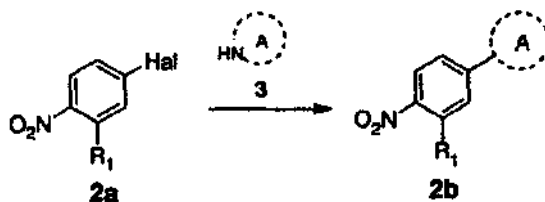


o



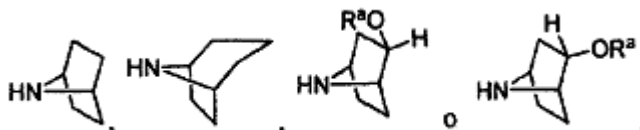
38. El proceso de la cláusula 32, en el que la amina de fórmula 2c se prepara a partir de un compuesto de fórmula 2a que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2a con una amina de fórmula 3 para proporcionar el compuesto de fórmula 2b

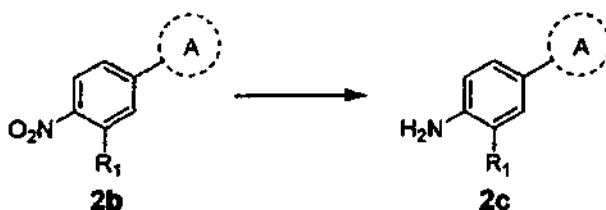


en la que:

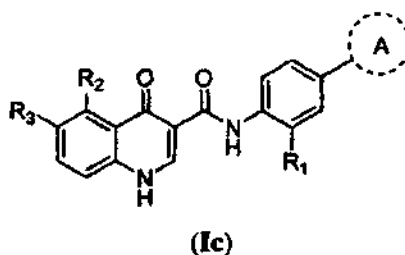
- 5 Hal es F, Cl, Br, o I; y
la amina de fórmula 3 es y



- 10 (b) reducir el compuesto de fórmula 2b a la amina de fórmula 2c.

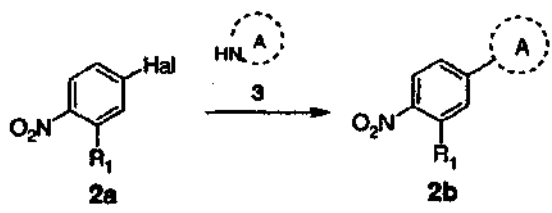


- 15 39. El proceso de la cláusula 38, en el que la amina de fórmula 3 en la etapa (a) se genera *in situ* a partir de la sal de clorhidrato de amina.
40. El proceso de la cláusula 38, en el que R^a es hidrógeno o TBDMS.
41. El proceso de la cláusula 38, en el que R^a es TBDMS.
42. El proceso de la cláusula 38, en el que la etapa (a) se produce en un disolvente aprótico polar en presencia de una base de amina terciaria.
- 20 43. El proceso de la cláusula 42, en el que la etapa (a) se produce en acetonitrilo en presencia de trietilamina.
44. El proceso de la cláusula 38, en el que la temperatura de reacción en la etapa (a) está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C.
45. El proceso de la cláusula 38, en el que el tiempo de reacción es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 horas.
- 25 46. El proceso de la cláusula 38, en el que la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar en presencia de un catalizador de paladio.
47. El proceso de la cláusula 46, en el que el disolvente de la etapa (b) comprende metanol o etanol.
48. El proceso de la cláusula 38, en el que la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar en presencia de Fe y de FeSO_4 o Zn y AcOH .
- 30 49. El proceso de la cláusula 48, en el que el disolvente prótico polar es agua.
50. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ic),



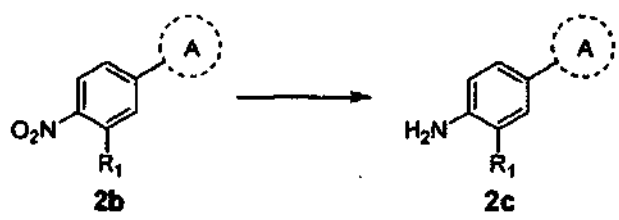
- 35 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a con una amina de fórmula 3 para proporcionar un compuesto de fórmula 2b



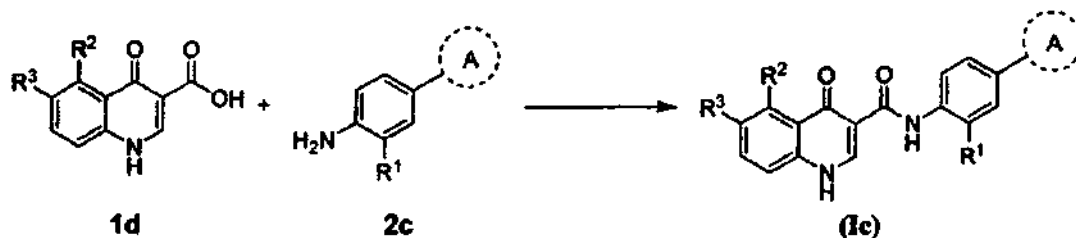
5

(b) convertir el compuesto de fórmula 2b en la amina de fórmula 2c a través de reducción



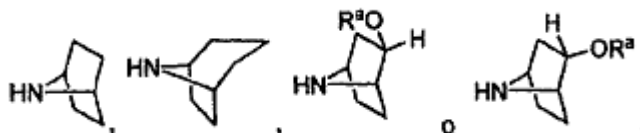
10 y

(c) hacer reaccionar la amina de fórmula 2c con un ácido de fórmula 1d para proporcionar un compuesto de Fórmula (1c)



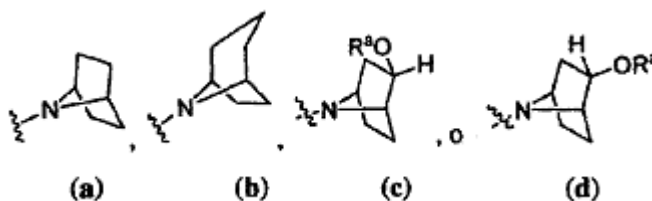
15

en la que Hal es F, Cl, Br, o I;
la amina de fórmula 3 es



20

y
el anillo A se selecciona entre:



25

en la que

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;

con la cláusula de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y

R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

51. El proceso de la cláusula 50, en el que la amina de fórmula 3 en la etapa (a) se genera *in situ* a partir de la sal de clorhidrato de amina.

52. El proceso de la cláusula 51, en el que R^a es hidrógeno o TBDMS.

53. El proceso de la cláusula 52, en el que R^a es TBDMS.

54. El proceso de la cláusula 50, en el que la etapa (a) se produce en un disolvente aprótico polar en presencia de una base de amina terciaria.

55. El proceso de la cláusula 54, en el que la etapa (a) se produce en acetonitrilo en presencia de trietilamina.

56. El proceso de la cláusula 50, en el que la temperatura de reacción en la etapa (a) está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C.

57. El proceso de la cláusula 50, en el que el tiempo de reacción es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 horas.

58. El proceso de la cláusula 50, en el que la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar en presencia de un catalizador de paladio.

59. El proceso de la cláusula 58, en el que el disolvente en la etapa (b) comprende metanol o etanol.

60. El proceso de la cláusula 50, en el que la etapa (b) se produce en un disolvente prótico polar en presencia de Fe y FeSO_4 o Zn y AcOH.

61. El proceso de la cláusula 50, en el que el disolvente prótico polar es agua.

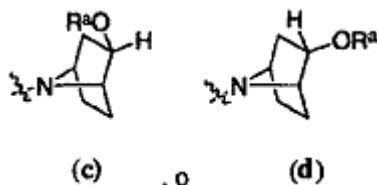
62. El proceso de la cláusula 50, en el que la etapa (c) se produce en un disolvente en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina o en un disolvente en presencia de anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®) y piridina.

63. El proceso de la cláusula 62, en el que el disolvente en la etapa (c) comprende N,N-dimetil formamida (DMF), acetato de etilo, o 2-metiltetrahydrofurano.

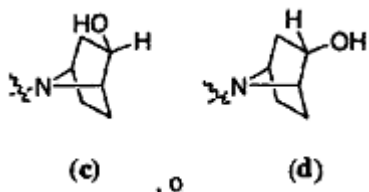
64. El proceso de la cláusula 62, en el que R^a es hidrógeno o TBDMS.

65. El proceso de la cláusula 64, en el que R^a es TBDMS.

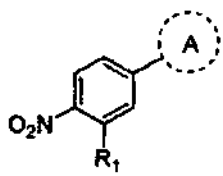
66. El proceso de la cláusula 50 que comprende adicionalmente una reacción de desprotección cuando el anillo A es



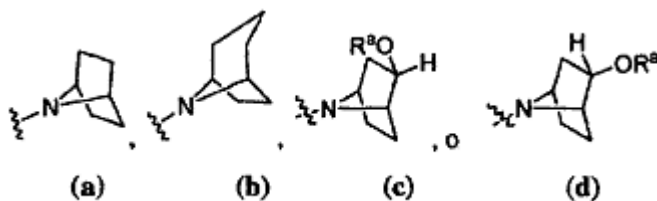
en el que R^a es un grupo protector de sililo, para generar un compuesto de Fórmula (I), en la que el anillo A es



67. Un compuesto que es



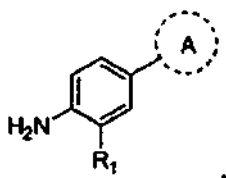
en el que el anillo A es



en el que

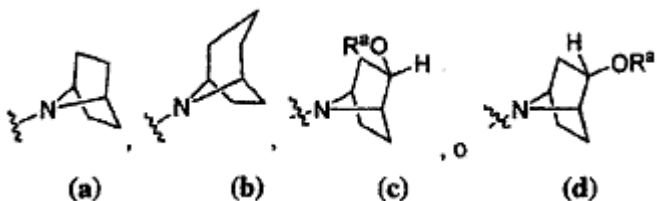
- 5 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. y
 R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

- 10 68. Un compuesto que es



en el que el anillo A es

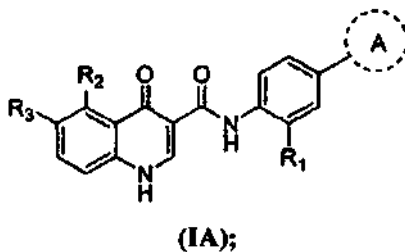
15



en el que

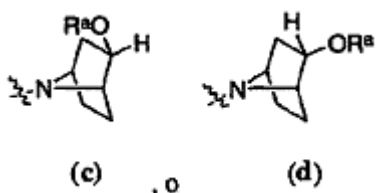
- 20 R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

- 25 69. Un compuesto de Fórmula (IA):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:
 el anillo A se selecciona entre

30



en la que

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

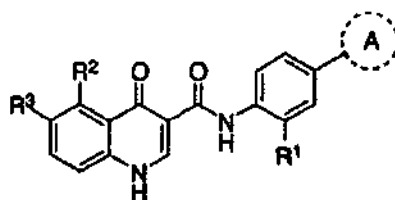
R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;

con la cláusula de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y

R^a es un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo

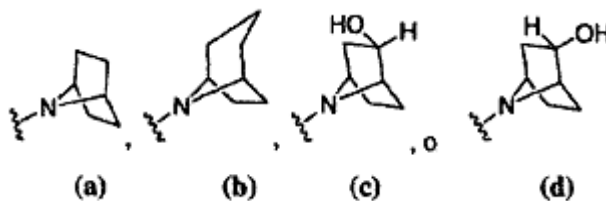
(TMS), *terc*-butildifenilsililo (TBDPS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

70. Un compuesto de Fórmula (I)



(I);

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:
el anillo A se selecciona entre:



en la que

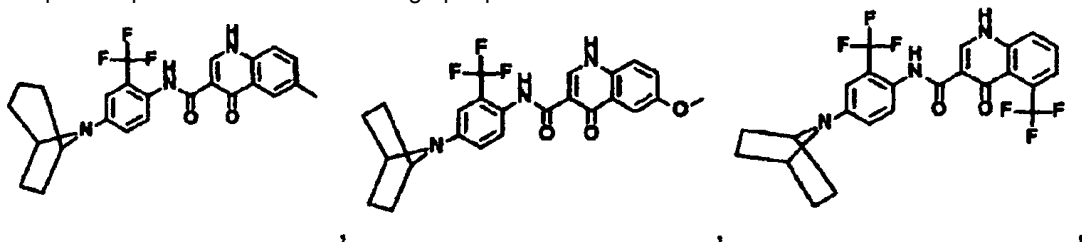
R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2(\text{CH}_3)_2$;

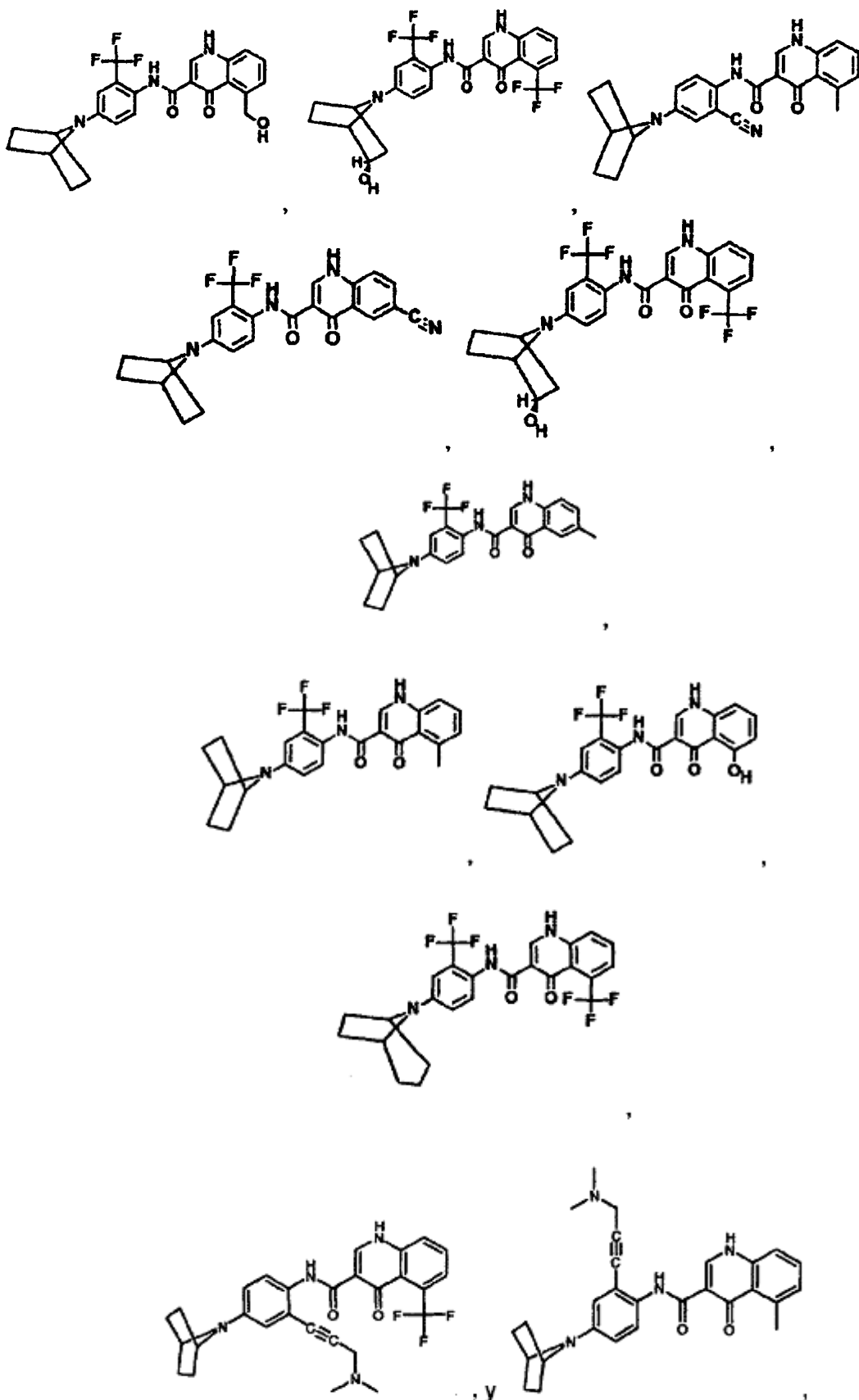
R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CN}$;

con la cláusula de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno;
preparado con el proceso que cualquiera de las cláusulas 45-61.

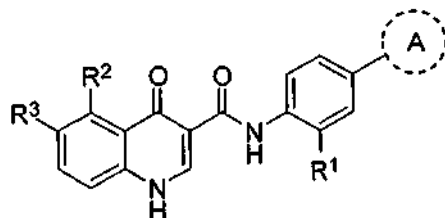
71. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en





REIVINDICACIONES

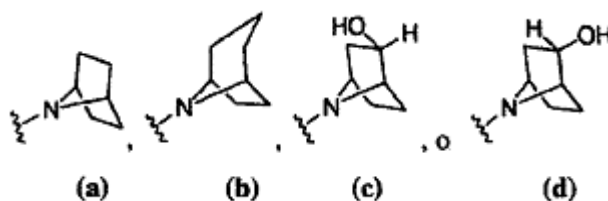
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I);

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

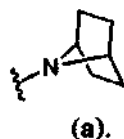
el anillo A se selecciona entre:



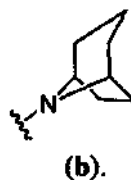
en las que:

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{CN}$;
 con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es



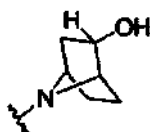
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es



(d).

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que R^1 es $-\text{CF}_3$.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que R^1 es $-\text{CN}$.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que R^1 es $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R^2 es hidrógeno.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R^2 es $-\text{CH}_3$.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R^2 es $-\text{CF}_3$.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, R es $-\text{OH}$.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

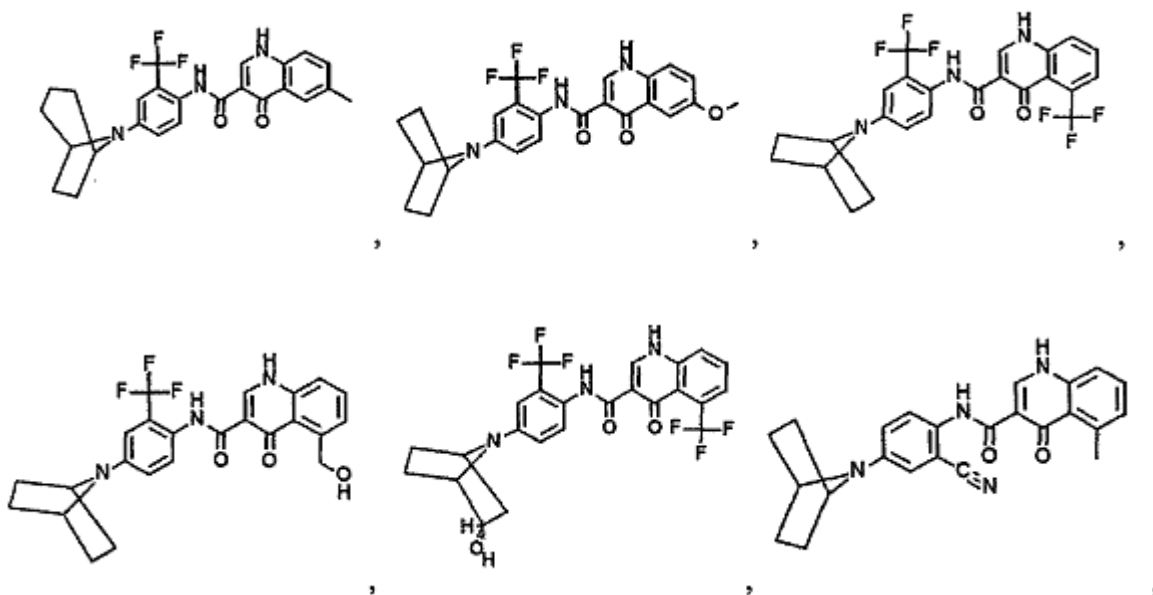
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que R^3 es hidrógeno.

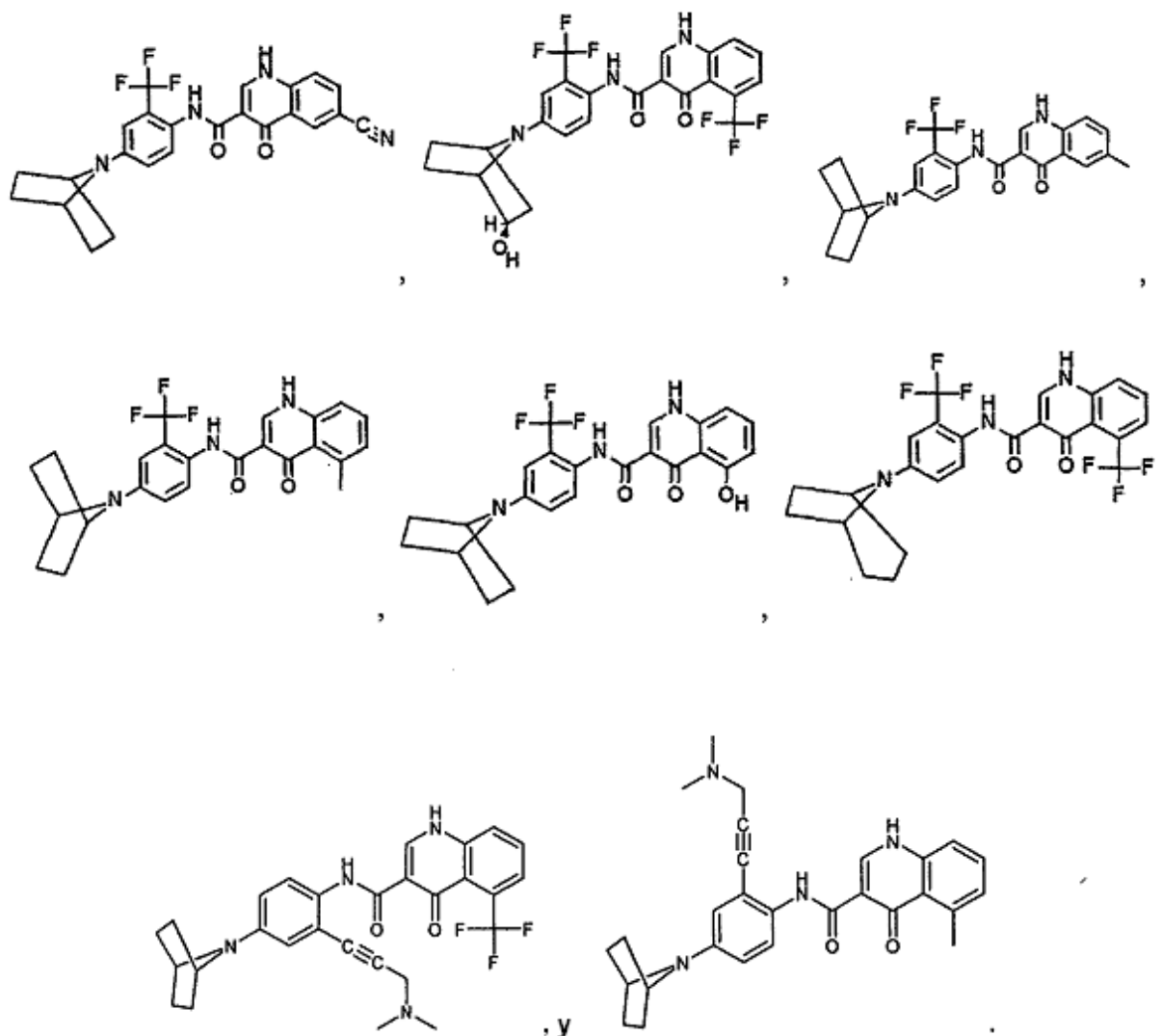
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que R^3 es $-\text{CH}_3$.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que R^3 es $-\text{OCH}_3$.

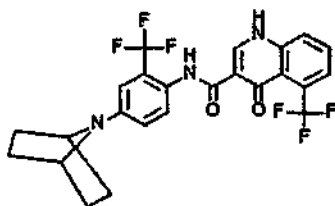
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que R^3 es $-\text{CN}$.

18. El compuesto de de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:





19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto es:



5

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un vehículo o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

10 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que además comprende un agente adicional seleccionado entre un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto de un compuesto de Fórmula (I) o un agente nutricional.

15 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la que dicho agente adicional es un modulador de CFTR distinto de un compuesto de Fórmula (I).

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad se selecciona entre

fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaquismo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, 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 Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubro palidoluisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, insuficiencia pancreática, osteoporosis, osteopenia, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, disquinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como Síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar o enfermedad de Sjogren.

24. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicha enfermedad es fibrosis quística.

25. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicha enfermedad está asociada con la función de CFTR reducido debido mutilaciones en la codificación genética de CFTR o factores ambientales, en el que la enfermedad es fibrosis quística, bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), infertilidad femenina causada por ausencia congénita del útero y de la vagina (CAUV), pancreatitis crónica idiopática (ICP), pancreatitis idiopática recurrente, pancreatitis idiopática aguda, rinosinusitis crónica, colangitis esclerosante primaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, diabetes, ojo seco, estreñimiento, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedades óseas o asma.

26. El compuesto para uso de la reivindicación 23, en el que dicha enfermedad está asociada con la función de CFTR normal.

27. El compuesto para uso de la reivindicación 26, en el que la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, bronquitis recurrente, bronquitis aguda, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis crónica, pancreatitis recurrente y pancreatitis aguda, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, enfermedad hepática, enfisema hereditario, cálculos biliares, enfermedad de reflujo gastroesofágico, neoplasias gastrointestinales, enfermedad intestinal inflamatoria, estreñimiento, diabetes, artritis, osteoporosis u osteopenia.

28. El compuesto para uso de la reivindicación 26, en el que la enfermedad es hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, 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 Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como 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 espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubro palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita (formas de Thomson y Becker), síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, disquinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus (también conocida como Síndrome de Kartagener), PCD sin situs inversus y aplasia ciliar o enfermedad de Sjogren.

29. Un kit para uso en la medición de la actividad de CFTR 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) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19;
(ii) instrucciones para:

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

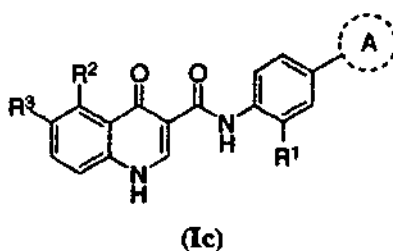
30. El kit de la reivindicación 29, que comprende adicionalmente instrucciones para:

- a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica;
b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y
c) comparar la actividad del CFTR o fragmento del mismo en presencia del compuesto adicional con la densidad del CFTR o fragmento del mismo en presencia de una composición of Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

31. El kit de la reivindicación 30, en el que la etapa de comparar la actividad de dicho CFTR o fragmento del mismo proporciona una medida de la densidad del CFTR o fragmento del mismo.

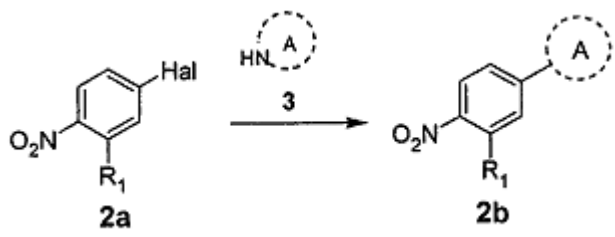
32. Un método *in vitro* para modular la actividad de CFTR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicho CFTR con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

33. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ic),

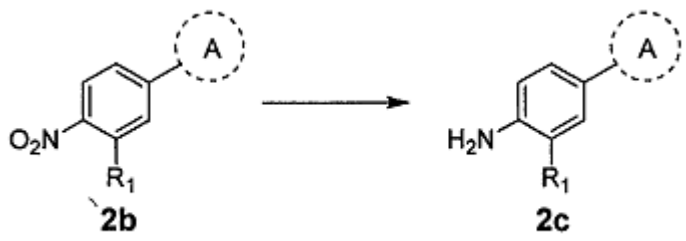


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a con una amina de fórmula 3 para proporcionar un compuesto de fórmula 2b



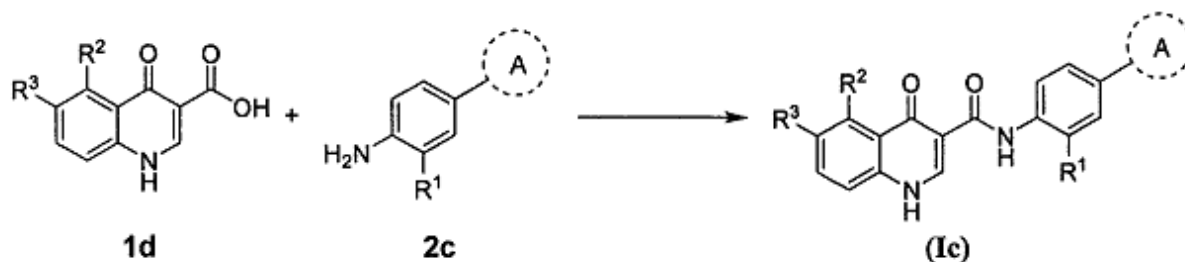
- (b) convertir el compuesto de fórmula 2b en la amina de fórmula 2c a través de reducción



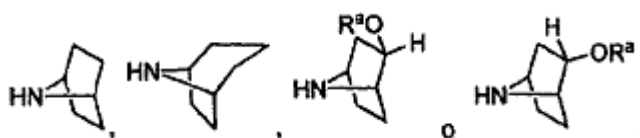
y

- (c) hacer reaccionar la amina de fórmula 2c con un ácido de fórmula 1d para proporcionar un

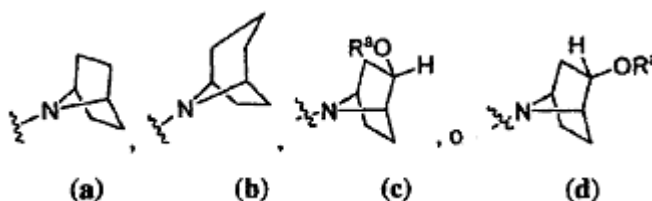
compuesto de Fórmula (1c)



- 5 en la que Hal es F, Cl, Br o I;
la amina de fórmula 3 es



- 10 y
el anillo A se selecciona entre:



- 15 en las que

R¹ es -CF₃, -CN o -C≡CCH₂N(CH₃)₂;
R² es hidrógeno, -CH₃, -CF₃, -OH o -CH₂OH;
R³ es hidrógeno, -CH₃, -OCH₃ o -CN;

- 20 con la condición de que tanto R² como R³ no sean simultáneamente hidrógeno, y
Rᵃ es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS),
tert-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
(SEM).

- 25 34. El proceso de la reivindicación 33, en el que la amina de fórmula 3 en la etapa (a) se genera *in situ* a partir de la
sal de clorhidrato de amina.

35. El proceso de la reivindicación 34, en el que Rᵃ es TBDMS.

- 30 36. El proceso de la reivindicación 35, en el que la etapa (a) se produce en acetonitrilo en presencia de trietilamina.

37. El proceso de la reivindicación 33, en el que la etapa (b) se produce en presencia de un catalizador de paladio,
en el que el disolvente comprende metanol o etanol.

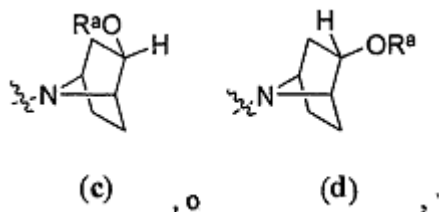
- 35 38. El proceso de la reivindicación 33, en el que la etapa (b) se produce en agua en presencia de Fe y FeSO₄ o Zn y
AcOH.

39. El proceso de la reivindicación 33, en el que la etapa (c) se produce en un disolvente en presencia de
hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y trietilamina o en un disolvente en
presencia de anhídrido cíclico del ácido propil fosfónico (T3P®) y piridina.

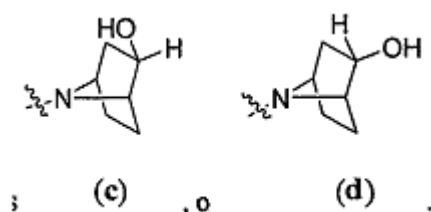
- 40 40. El proceso de la reivindicación 39, en el que el disolvente en la etapa (c) comprende N,N-dimetil formamida
(DMF), acetato de etilo o 2-metiltetrahidrofurano.

41. El proceso de la reivindicación 40, en el que R^a es TBDMS.

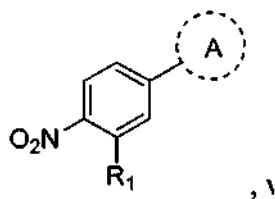
42. El proceso de la reivindicación 33 que comprende adicionalmente una reacción de desprotección cuando el anillo A es



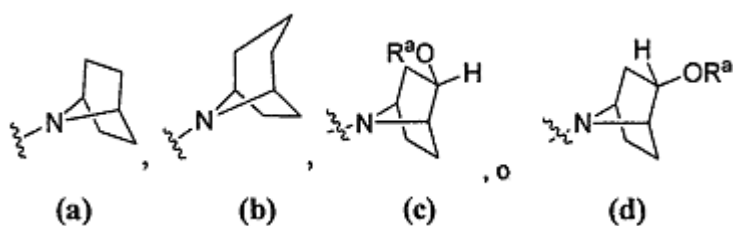
en el que R^a es un grupo protector de sililo, para generar un compuesto de Fórmula (I), en el que el anillo A es;



43. Un compuesto que es



en el que el anillo A es

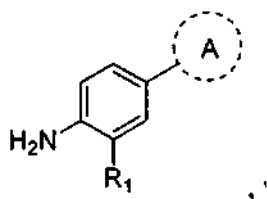


en el que

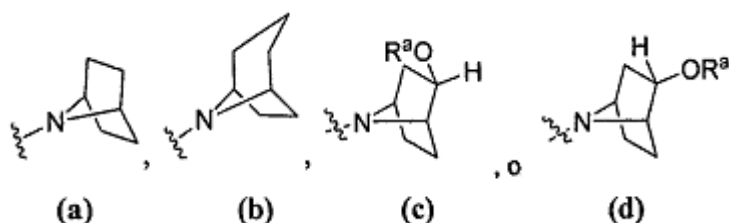
R^1 es $-CF_3$, $-CN$ o $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$, y

R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

44. Un compuesto que es



en el que el anillo A es

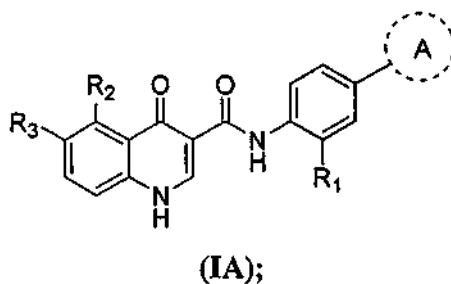


en el que

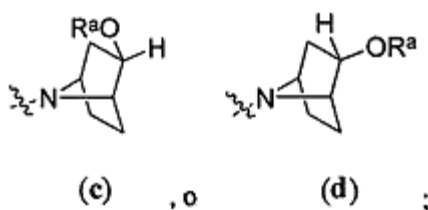
R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, si

R^a es hidrógeno o un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

45. Un compuesto de Fórmula (IA):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:
el anillo A se selecciona entre



en las que

R^1 es $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^3 es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{CN}$;

con la condición de que tanto R^2 como R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y

R^a es un grupo protector de sililo seleccionado entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).