

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 292**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08769671 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2170901**

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

30 Prioridad:

25.05.2007 US 931775 P

29.08.2007 US 968704 P

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)**

**50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**BINCH, HAYLEY;
GROOTENHUIS, PETER;
HADIDA RUAH, SARA y
ZHOU, JINGLAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 548 292 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).

Moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística**Descripción**5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR"), y a composiciones de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los transportadores ABC 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. Los transportadores ABC son proteínas de membrana homólogas que se unen a y utilizan el adenosín trifosfato (ATP) celular para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de multiresistencia (como la glucoproteína MDR1-P o la proteína de multiresistencia, MRP1), que defienden a las células cancerosas malignas frente a los agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha, se han identificado 48 transportadores ABC y se han agrupado en 7 familias en base a su identidad de secuencia y función.

Los transportadores ABC regulan diversas funciones fisiológicas importantes en el cuerpo y proporcionan una defensa frente a compuestos ambientales nocivos. Por ello, representan posibles dianas farmacológicas importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos en el transportador, la prevención del transporte del fármaco fuera de la célula diana, y la intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC pueda ser beneficiosa.

Un miembro de la familia de transportadores ABC comúnmente asociado con la enfermedad es el canal aniónico dependiente de cAMP/ATP, CFTR. CFTR se expresa en diversos tipos de células, incluidas las células epiteliales de absorción y secretoras, donde regula el flujo aniónico través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteicos. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte electrolítico por todo el cuerpo, incluidos el tejido respiratorio y digestivo. CFTR está compuesto por aproximadamente 1.480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada una con 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 tráfico celular.

Se ha identificado y secuenciado el gen que codifica CFTR (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 origina 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 recién nacidos en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos patológicos aparentes. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y mortales de la FQ, incluida la enfermedad pulmonar crónica.

En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en el epitelio respiratorio conducen a la reducción de la secreción apical de aniones, provocando un desequilibrio en el transporte de iones y líquidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de moco en el pulmón y a infecciones microbianas acompañantes que en última instancia, provocan la muerte en los pacientes con FQ. Además de las enfermedades respiratorias, los pacientes con FQ padecen por lo general problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, dan como resultado la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad disminuye entre las mujeres con fibrosis quística. A diferencia de los graves efectos de las dos copias del gen asociado a la FQ, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FQ presentan mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultado de la diarrea - que tal vez explica la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ en la población.

El análisis de secuencias del gen del CFTR de los cromosomas FQ ha revelado diversas mutaciones causantes de enfermedades (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. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado > 1.000 mutaciones en el gen de la FQ causantes de enfermedades (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más frecuente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR, y se conoce comúnmente como $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La deleción del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del RE, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en

las células que expresan el CFTR de tipo silvestre. Además de la alteración del tráfico, la mutación da como resultado una defectuosa apertura y cierre de canales. Juntos, el número reducido de canales en la membrana, y la apertura y cierre defectuosos, conducen a una reducción del transporte de aniones a través de los epitelios, lo que conduce a un transporte defectuoso de iones y líquidos. (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4:2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que los números reducidos 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.*, *supra*; Pasyk y Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270:12347-50.). Además de $\Delta F508$ -CFTR, podrían regularse por aumento o disminución otras mutaciones en CFTR causantes de enfermedades que dan como resultado un defectuoso tráfico, síntesis y/o apertura y cierre de canales, para modificar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

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

Estos elementos funcionan juntos para conseguir el 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 CFTR presentes en la membrana apical y de 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 a continuación puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de Cl^- dando como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y del CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante el CFTR en el lado luminal. Dado que el agua probablemente nunca se transporta activamente por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como las enfermedades secretoras y otras enfermedades de plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Estas incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por la limitación del flujo respiratorio que es progresivo y no totalmente reversible. La limitación del flujo respiratorio se debe a la hipersecreción de moco, el enfisema y la bronquiolitis. Los activadores del CFTR de tipo silvestre o mutante ofrecen un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y el aclaramiento mucociliar alterado que es común en la EPOC. En concreto, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de líquidos al líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del líquido periciliar. Esto conduciría a un mayor aclaramiento mucociliar y a una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución de 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 la edad, la cirugía ocular LASIK, la artritis, los medicamentos, las quemaduras químicas/térmicas, las alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR potenciaría el transporte de líquidos 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 autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario ataca las glándulas productoras de humedad por todo el cuerpo, incluidos el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas incluyen sequedad ocular, bucal y vaginal, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la esclerosis sistémica y la polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteínas causa la enfermedad, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a mitigar los síntomas asociados.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que la eliminación del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, lo que da como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, hay cantidades insuficientes de la proteína madura en la membrana plasmática y el transporte de cloruro al interior de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento defectuoso en el RE de los transportadores ABC por la maquinaria del RE, es la base subyacente no solo para la enfermedad de la FQ, sino para una gran variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en que la maquinaria del RE puede funcionar defectuosamente es por una 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/anómalamente plegadas [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 la fibrosis quística (debida

al $\Delta F508$ -CFTR plegado anómalamente como se ha analizado anteriormente), el enfisema hereditario (debido a $\alpha 1$ -antitripsina; variantes no PiZ), la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis (debida a las enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a la β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debido a la UDP-glucuronil-siálico-transferasa), la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), el enanismo de Laron (debido al receptor de la hormona de crecimiento), la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), el melanoma (debido a la tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de funcionamiento defectuoso del RE son la glucanosis CDG de tipo 1, el enfisema hereditario (debido a la $\alpha 1$ -antitripsina (variante PiZ), el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de tipo I, II, IV), la hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), la deficiencia de ACT (debida a la $\alpha 1$ -antiquimotripsina), la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria (debida a la hormona vasopresina/receptor V2), la DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), el síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína mielínica periférica 22), la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y las presenilinas), la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, y la 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), la enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (debido a un defecto en el procesamiento de Prp).

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

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

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

Las diarreas secretoras son también una afección peligrosa en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica. 16 millones de viajeros a países en vías de desarrollo desde los países industrializados desarrollan diarrea cada año, variando la gravedad y el número de casos de diarrea según el país y la zona del viaje.

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

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

Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. Sin embargo, con frecuencia, un animal joven puede infectarse con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos a la vez. Esto aumenta drásticamente la gravedad de la enfermedad.

Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos para su uso como moduladores de la actividad de CFTR, y composiciones de los mismos, que pueden utilizarse para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

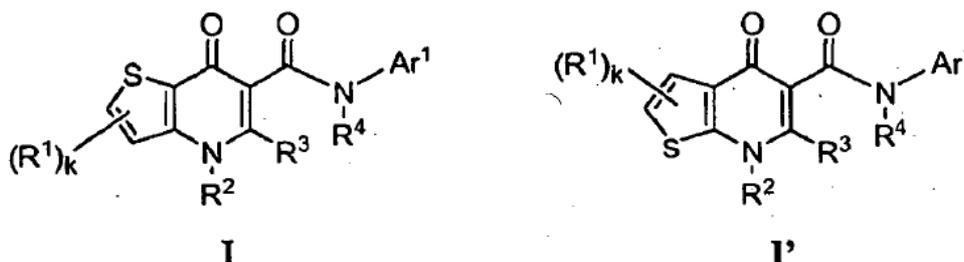
Existe la necesidad de compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR que utilizan tales moduladores de la actividad de CFTR.

Existe la necesidad de compuestos para su uso en la modulación de la actividad de CFTR en una membrana celular de un mamífero *ex vivo*.

En el documento WO 2005/120497 A2 se describen compuestos que contienen fenilglicina o sulfonamida para el tratamiento de la fibrosis quística. Estos compuestos aumentarán la actividad de una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística mutante (por ejemplo, $\Delta F508$ CFTR, G551D-CFTR, G1349D-CFTR o D1152H-CFTR).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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



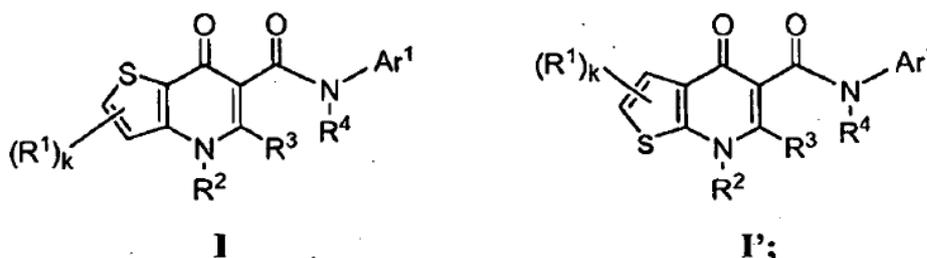
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R¹, R², R³, R⁴ y Ar¹ se describen en general y en las clases y subclases que se presentan más adelante.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluidas, pero no limitadas a, la fibrosis quística, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG de tipo 1, el enfisema hereditario, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, y la distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, la enfermedad de Fabry, el síndrome de Straussler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, y la enfermedad de Sjögren.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Descripción general de los compuestos de la invención:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o fórmula I' útiles como moduladores de la actividad del transportador ABC:



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

Ar¹ es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo aromático, parcialmente insaturado o saturado, monocíclico o bicíclico, de 5-12 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que Ar¹ tiene m sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de -WR^W;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades metileno de W están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- o -NR¹SO₂NR¹-;

R^W es independientemente R¹, halo, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHet, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂-(amino-piridil), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidol, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-Metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph, NHSO₂Me, 2-indolilo, 5-indolilo, -CH₂CH₂OH, -OCF₃, O-(2,3-dimetilfenil), 5-metilfurilo, -SO₂-N-piperidilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, O-butilo, NHCO₂C(Me)₃, CO₂C(Me)₃, isopropenilo, n-butilo, O-(2,4-diclorofenil), NHSO₂PhMe, O-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil), fenilhidroximetilo, 2,5-dimetilpirrolilo, NHCOCH₂C(Me)₃, O-(2-terc-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetil fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metiltofeno, 4-metiltofeno, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2 -OCF₃-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonil fenilo, 3-isopropiloxicarbonil-fenilo, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metanosulfinil-fenilo, 4-metanosulfonyl-fenilo, 4-N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carbamoilfenilo, 5-acetil-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, furan-3-ilo, 4-metil-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, N¹-fenilcarbonil-N-piperazinilo, -NHCO₂Et, -NHCO₂Me, N-pirrolidinilo, -NHSO₂(CH₂)₂N-piperidina, -NHSO₂(CH₂)₂N-morfolina, -NHSO₂(CH₂)₂N(Me)₂, COCH₂N(Me)COCH₂NHMe, -CO₂Et, O-propilo, -CH₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo, C(Me)₂CH₂OH, C(Me)₂CO₂Et, -CHOHMe, CH₂CO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, O(CH₂)₂OEt, O(CH₂)₂OH, CO₂Me, hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclooctilo, 1-metil-1-cicloheptilo, C(Et)₂C(Me)₃, C(Et)₃, CONHCH₂CH(Me)₂, 2-aminometilfenilo, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etinilo, ciclohexilo, 4-metil-piperidinilo, -OCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH(Me)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH₂CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂C(Me)₃, -CH₂NHCOCF₃, -CH₂NHCO₂C(Me)₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₃CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₂OMe, -C(OH)(CF₃)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂-tetrahydrofurano-3-ilo, C(Me)₂CH₂O(CH₂)₂OMe o 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo;

m es 0-5;

k es 0-2;

cada R¹ es independientemente -X-R^x;

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades metileno de X están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- o -NR¹SO₂NR¹-;

R^x es independientemente R¹, halo, NO₂, CN, CF₃ u OCF₃;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -X-R^x;

R¹ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre un grupo alifático C₁-C₈, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, de 3-8 miembros, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, de 8-12 miembros, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R forman, junto con el átomo o átomos al que están unidas, un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies que se describen en el presente documento. Tal como se utilizan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

La expresión "transportador ABC" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una proteína transportadora ABC o a un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión, en la que dicha

proteína o fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. La expresión "dominio de unión", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un dominio en el transportador ABC que puede unirse a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T.C. *et al.*, J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90.

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

10 El término "modular" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al aumento o la disminución en una cantidad mensurable.

15 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos completos quedan incorporados por referencia.

20 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies de la invención. Se entenderá que la expresión "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido del término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una determinada estructura con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique
25 otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", tal como se utiliza en
30 el presente documento, se refiere a compuestos que no se modifican sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se modifica sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al
35 menos una semana.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o
40 un hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de fijación al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-8
45 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras formas de realización los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₄ bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático, que tiene un único punto de fijación al resto de la molécula en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puentes tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo, o tricíclico con puentes tal como
50 adamantilo.
55

El término "heteroalifático", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos independientemente por uno o más de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ser ramificados o no
60 ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclos", "heterocicilos", "heterocíclicoalifáticos" o "heterocíclicos".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocíclicoalifático" o "heterocíclico", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas formas de
65 realización, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocíclicoalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce

miembros en el anillo en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.

5 El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituído)).

10 El término "insaturado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

15 El término "alcoxi", o "tioalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, fijado a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalifático" y "haloalcoxi" se refieren a alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos halo. El término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los ejemplos de haloalifáticos incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂⁻, o perhaloalquilo, tal como, -CF₂CF₃.

20 El término "arilo", utilizado en solitario o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" puede utilizarse indistintamente con la expresión "anillo arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillo heteroarilo como se define a continuación en el presente documento.

25 El término "heteroarilo", utilizado en solitario o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "heteroarilo" puede utilizarse indistintamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

30 Un grupo arilo (incluidos aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, y similares) o heteroarilo (incluidos heteroaralquilo y heteroarilalcoxi, y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo están seleccionados de entre halo; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -S(O)₂R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -C(=S)N(R^o)₂; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o en los que cada aparición independiente de R^o está seleccionada de entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo, -O(Ph) o -CH₂(Ph), o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes forman, junto con el átomo o átomos al que está unido cada grupo R^o, un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o están seleccionados de entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halo, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o haloalifático C₁₋₄, en los que cada uno de los anteriores grupos alifático C₁₋₄ de R^o no está sustituido.

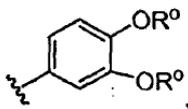
35 Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, pueden contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, están seleccionados de entre los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, e incluyen adicionalmente los siguientes: =O, =S, =NNHR⁺, =NN(R⁺)₂, =NNHC(O)R⁺, =NNHCO₂(alquil), =NNHSO₂(alquil) o =NMR⁺, en los que cada R⁺ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R⁺ están seleccionados de entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halo, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los anteriores grupos alifático C₁₋₄ de R⁺ no está sustituido.

40 Los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático están seleccionados de entre -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o

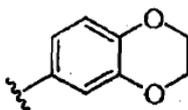
azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes forman, junto con el átomo o átomos al que está unido cada grupo R^+ , un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R^+ están seleccionados de entre NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático C_{1-4})₂, halo, alifático C_{1-4} , OH , O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), O (haloalifático C_{1-4}) o halo(alifático C_{1-4}), en los que cada uno de los anteriores grupos alifático C_{1-4} de R^+ no está sustituido.

La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbonos, lineal o ramificada, que puede estar totalmente saturada o tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de fijación al resto de la molécula. El término "espirocicloalquilideno" se refiere a un anillo carbocíclico que puede estar totalmente saturado o tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de fijación del mismo átomo de carbono del anillo al resto de la molécula.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas formas de realización, dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) forman, junto con el átomo o átomos al que está unida cada variable, un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando se toman dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) junto con el átomo o átomos al que está unida cada variable, incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: a) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y forman, junto con ese átomo, un anillo, por ejemplo, $N(R^\circ)_2$, en el que ambas apariciones de R° forman, junto con el átomo de nitrógeno, un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y forman, junto con esos dos átomos, un anillo, por ejemplo en el que un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR° .

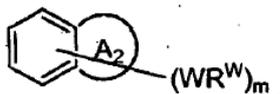


estas dos apariciones de R° forman, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidas, un anillo que contiene oxígeno, de 6 miembros, condensado:

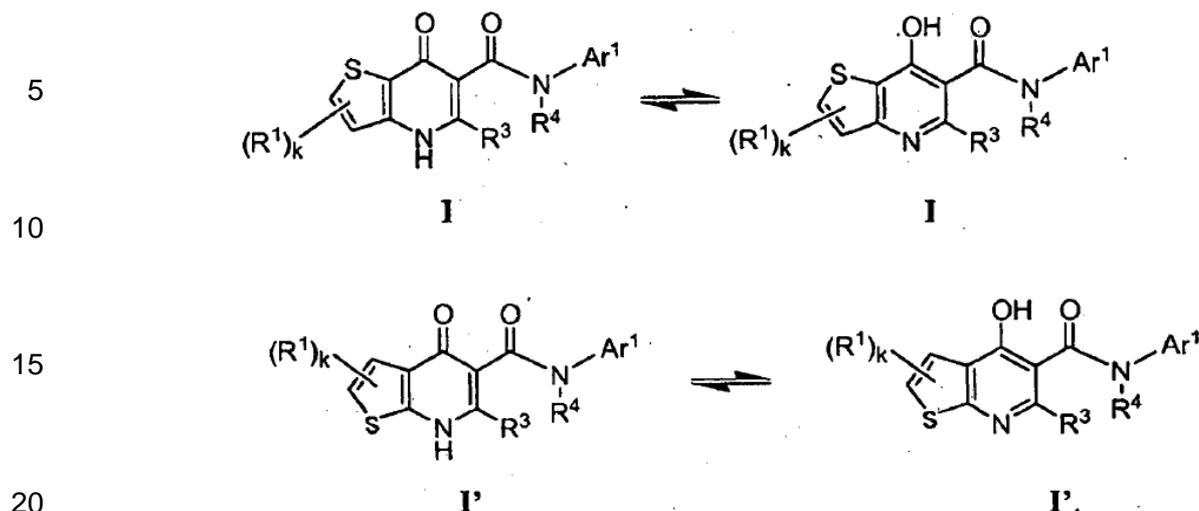


Se entenderá que pueden formarse diversos otros anillos cuando dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman conjuntamente con el átomo o átomos al que está unida cada variable, y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitativos.

Un enlace sustituyente en, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico, como se muestra más adelante, se refiere a que el sustituyente puede estar fijado a cualquier átomo del anillo sustituible en cualquiera de los anillos del sistema de anillo bicíclico:



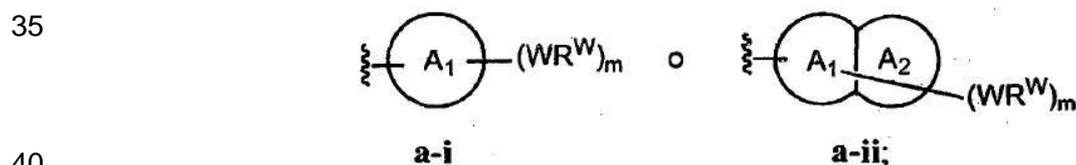
A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención pertenecen al alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención pertenecen al alcance de la invención. Por ejemplo, cuando R^5 en los compuestos de fórmula I o fórmula I' es hidrógeno, los compuestos de fórmula I o fórmula I' pueden existir como tautómeros:



25 Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C pertenecen al alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

30 **3. Descripción de los compuestos ejemplares:**

En algunas formas de realización de la presente invención, Ar^1 está seleccionado de entre:



45 en las que el anillo A_1 es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o A_1 y A_2 , juntos, es un anillo arilo aromático, bicíclico o tricíclico, de 8-14 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

50 En algunas formas de realización, A_1 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas formas de realización, A_1 es un fenilo opcionalmente sustituido. O, A_1 es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. O, A_1 es un pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. O, A_1 es un piridilo opcionalmente sustituido.

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

60 En algunas formas de realización, A_2 es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas formas de realización, A_2 es un fenilo opcionalmente sustituido. O, A_2 es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

65 En algunas formas de realización, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En determinadas formas de realización, A_2 es un pirrolilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, A_2 es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, azufre, u oxígeno. Los ejemplos de tales anillos incluyen piperidilo, piperazilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, etc.

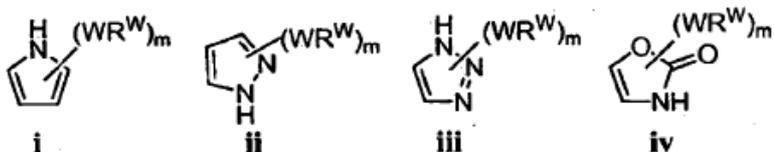
5

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

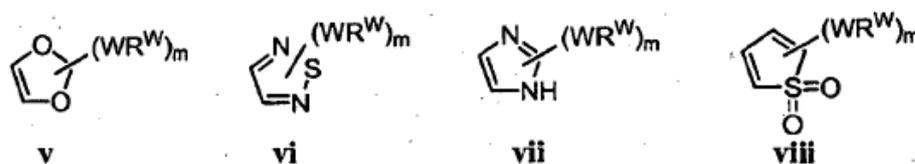
10

En algunas formas de realización, el anillo A_2 está seleccionado de entre:

15

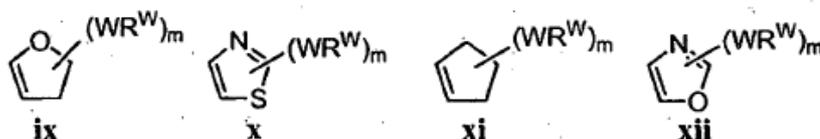


20



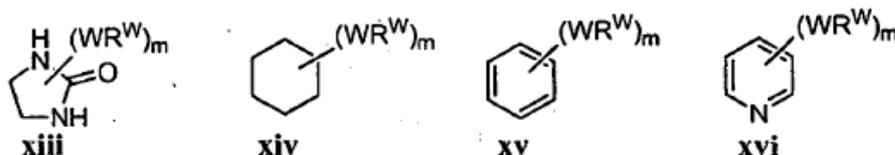
25

30



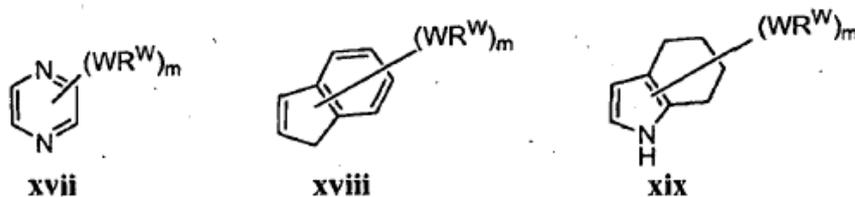
35

40



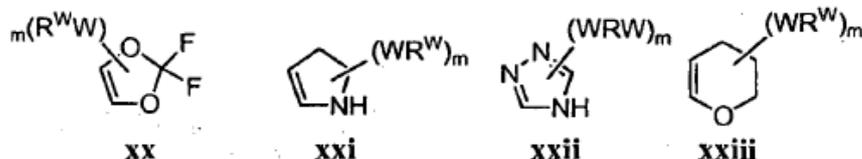
45

50

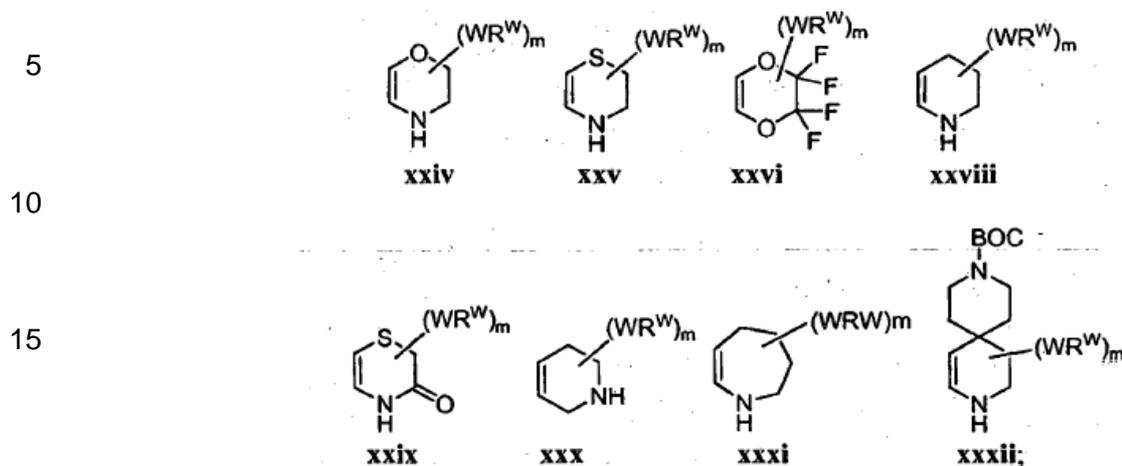


55

60



65



en las que el anillo A₂ está condensado con el anillo A₁ a través de dos átomos adyacentes del anillo.

25 En otras formas de realización, W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades metileno de W están opcional e independientemente sustituidas por O, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, NR¹CONR¹-, -C(O)NR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- o -NR¹SO₂NR¹-, y R^W es R¹ o halo.

30 En aún otras formas de realización, cada aparición de WR^W es independientemente -alquilo C₁-C₃, t-butilo, perhaloalquilo C₁-C₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₃), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br, o -COOR¹, -COR¹, -O(CH₂)₂N(R¹)(R¹), -O(CH₂)N(R¹)(R¹), -CON(R¹)(R¹), -(CH₂)₂OR¹, -(CH₂)OR¹, anillo heterocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, grupo cicloalifático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, anillo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, arilsulfona opcionalmente sustituida, anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, -N(R¹)(R¹), -(CH₂)₂N(R¹)(R¹) o -(CH₂)N(R¹)(R¹).

35 En una forma de realización de Ar¹ en la fórmula a-i, el anillo A₁ es un anillo fenilo, m es 1, y WR^W está opcional e independiente sustituido por pirrolidina o piperidina.

40 En algunas formas de realización, m es 0. O, m es 1. O, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En aún otras formas de realización, m es 4.

En una forma de realización de la presente invención, R¹, R², R³ y R⁴ son simultáneamente hidrógeno.

45 En otra forma de realización de la presente invención, k es 1 ó 2 y cada R¹ es independientemente alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆.

En una forma de realización, k es 1 ó 2, y cada R¹ es halo.

50 En algunas formas de realización, X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que una o dos unidades metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas por O, NR¹, S, SO₂, o COO, CO, y R^X es R¹ o halo. En todavía otras formas de realización, cada aparición de XR^X es independientemente -alquilo C₁₋₃, -O(alquilo C₁₋₃), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br, OH, -COOR¹, -COR¹, -O(CH₂)₂N(R¹)(R¹), -O(CH₂)N(R¹)(R¹), -CON(R¹)(R¹), -(CH₂)₂OR¹, -(CH₂)OR¹, fenilo opcionalmente sustituido, -N(R¹)(R¹), -(CH₂)₂N(R¹)(R¹), o -(CH₂)N(R¹)(R¹).

55 En una forma de realización, R¹ es H, alifático C₁-C₄, halo, o cicloalifático C₃-C₆.

60 En algunas formas de realización, R⁴ es hidrógeno. En otra determinada forma de realización, R⁴ es alifático C₁₋₄ lineal o ramificado.

65 En algunas formas de realización, R^W está seleccionado de entre halo, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHEt, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂-(amino-piridil), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidilo, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-Metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph,

5 NHSO₂Me, 2-indolilo, 5-indolilo, -CH₂CH₂OH, -OCF₃, O-(2,3-dimetilfenil), 5-metilfurilo, -SO₂-N-piperidilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, O-butilo, NHCO₂C(Me)₃, CO₂C(Me)₃, isopropenilo, n-butilo, O-(2,4-diclorofenil), NHSO₂PhMe, O-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil), fenilhidroximetilo, 2,5-dimetilpirrolilo, NHCOCH₂C(Me)₃, O-(2-*terc*-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetil fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2-OCF₃-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo; 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonil fenilo, 3-isopropiloxycarbonilfenilo, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metanosulfinil-fenilo; 4-metanosulfonil-fenilo, 4-N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carbamoilfenilo, 5-acetil-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, furan-3-ilo, 4-metil-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, N'-fenilcarbonil-N-piperazinilo, -NHCO₂Et, -NHCO₂Me, N-pirrolidinilo, -NHSO₂(CH₂)₂N-piperidina, -NHSO₂(CH₂)₂N-morfolina, -NHSO₂(CH₂)₂N(Me)₂, COCH₂N(Me)COCH₂NHMe, -CO₂Et, O-propilo, -CH₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo, C(Me)₂CH₂OH, C(Me)₂CO₂Et, -CHOHMe, CH₂CO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, O(CH₂)₂OEt, O(CH₂)₂OH, CO₂Me, hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclooctilo, 1-metil-1-cicloheptilo, C(Et)₂C(Me)₃, C(Et)₃, CONHCH₂CH(Me)₂, 2-aminometil-fenilo, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etinilo, ciclohexilo, 4-metilpiperidinilo, -OCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH(Me)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH₂CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂C(Me)₃, -CH₂NHCOCF₃, -CH₂NHCO₂C(Me)₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₃CH₃, C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₂OMe, C(OH)(CF₃)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂-tetrahidrofurano-3-ilo, C(Me)₂CH₂O(CH₂)₂OMe, o 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo.

25 En una forma de realización, R' es hidrógeno.

30 En una forma de realización, R' es un grupo alifático C₁-C₈, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃ o OCHF₂, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C₁-C₈ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N(alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON(alquilo C1-C4)-, -N(alquilo C1-C4)CO-, -S-, -N(alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N(alquilo C1-C4)SO₂-, o -N(alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

35 En una forma de realización, R' es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C1-C6, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N(alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON(alquilo C1-C4)-, -N(alquilo C1-C4)CO-, -S-, -N(alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N(alquilo C1-C4)SO₂-, o -N(alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

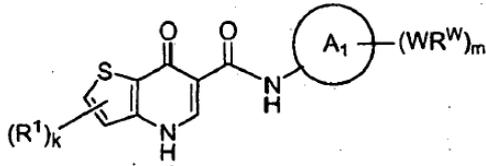
40 En una forma de realización, R' es un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ o alquilo C1-C6, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N(alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON(alquilo C1-C4)-, -N(alquilo C1-C4)CO-, -S-, -N(alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N(alquilo C1-C4)SO₂- o -N(alquilo C1-C4)SO₃N(alquilo C1-C4)-.

50 En una forma de realización, dos apariciones de R' forman, junto con el átomo o átomos al que están unidas, un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ o alquilo C1-C6, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N(alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON(alquilo C1-C4)-, -N(alquilo C1-C4)CO-, -S-, -N(alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N(alquilo C1-C4)SO₂- o -N(alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

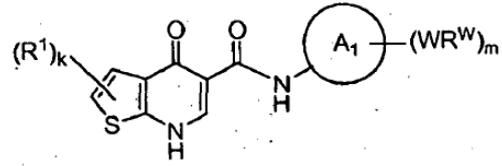
60 Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIA** o de fórmula **IIA'**:

65

5



IIA



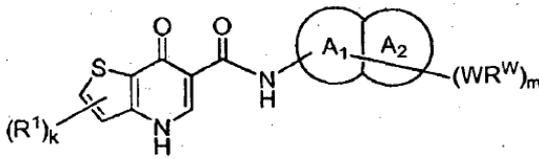
IIA'

10

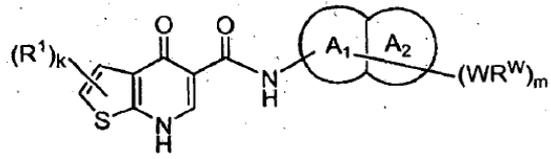
IIB':

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIB** o de fórmula

15



IIB

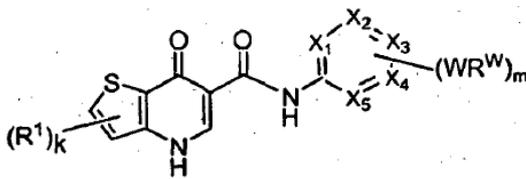


IIB'

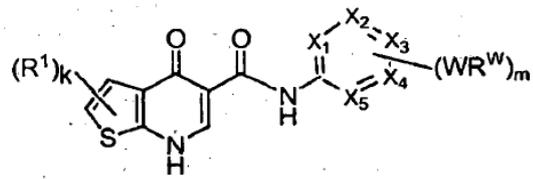
25

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIA** o de fórmula **IIIA'**:

30



IIIA



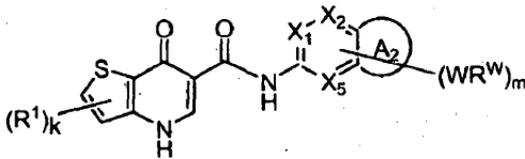
IIIA'

40

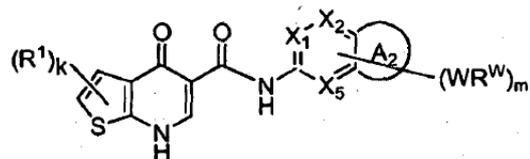
en los que cada uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 está seleccionado independientemente de entre CH o N.

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIB** o de fórmula **IIIB'**:

45



IIIB



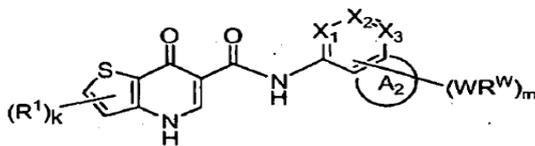
IIIB'

55

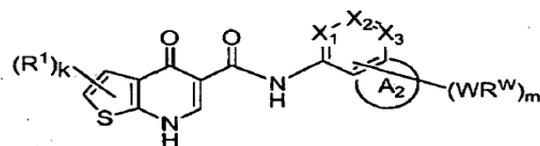
en los que cada uno de X_1 , X_2 y X_5 está seleccionado independientemente de entre CH o N.

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIC** o de fórmula **IIIC'**:

60



IIIC

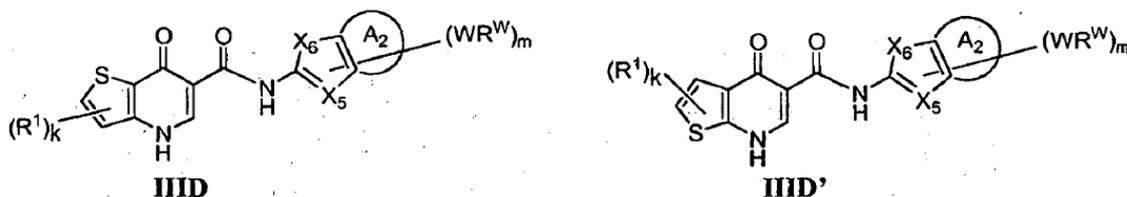


IIIC'

65

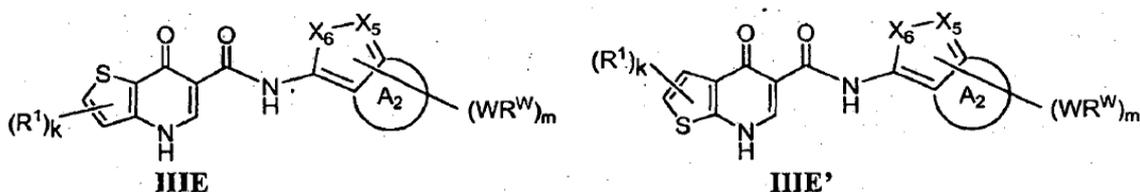
en los que cada uno de X_1 , X_2 y X_3 está seleccionado independientemente de entre CH o N.

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIID** o de fórmula **IIID'**:



en los que X_5 está seleccionado independientemente de entre CH o N y X_6 es O, S o NR^1 .

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIE** o de fórmula **IIIE'**:

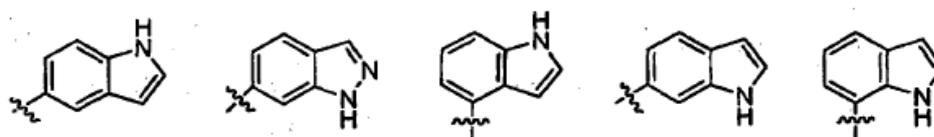


en los que X_5 está seleccionado independientemente de entre CH o N y X_6 es O, S o NR^1 .

En algunas formas de realización de fórmula **IIIA** o de fórmula **IIIA'**, cada uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es CH.

En algunas formas de realización de fórmula **IIIA** o de fórmula **IIIA'**, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 , juntos, es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

En algunas formas de realización de fórmula **IIIB**, fórmula **IIIB'**, fórmula **IIIC** o fórmula **IIIC'**, X_1 , X_2 , X_3 o X_5 , junto con el anillo A_2 , es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de entre:



b-i

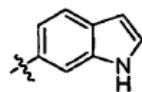
b-ii

b-iii

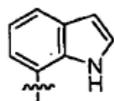
b-iv

b-v

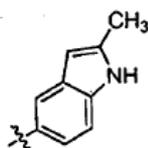
5



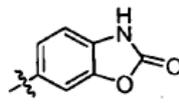
b-vi



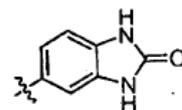
b-vii



b-viii

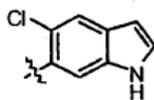


b-ix

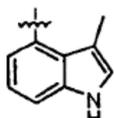


b-x

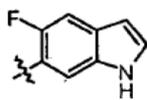
10



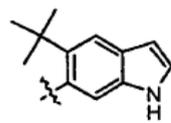
b-xi



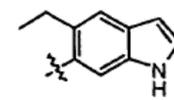
b-xii



b-xiii

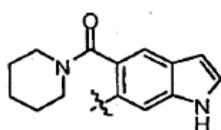


b-xiv

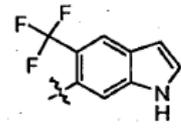


b-xv

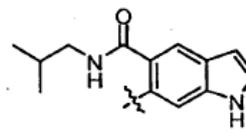
15



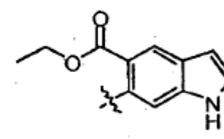
b-xvi



b-xvii



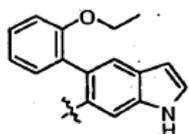
b-xviii



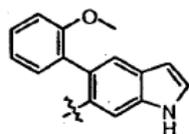
b-xix

20

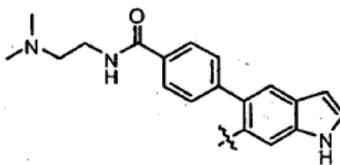
25



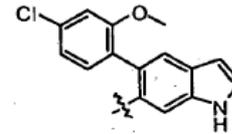
b-xx



b-xxi



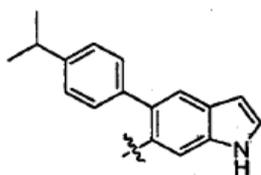
b-xxii



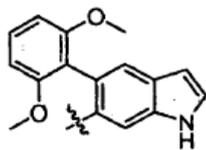
b-xxiii

30

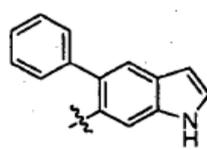
35



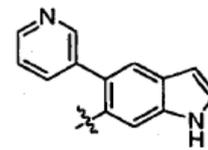
b-xxiv



b-xxv



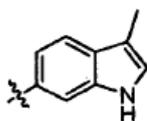
b-xxvi



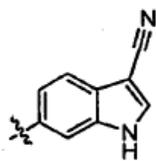
b-xxvii

40

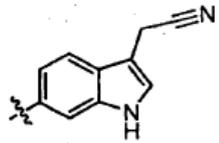
45



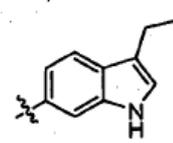
b-xxviii



b-xxix



b-xxx



bxxx

50

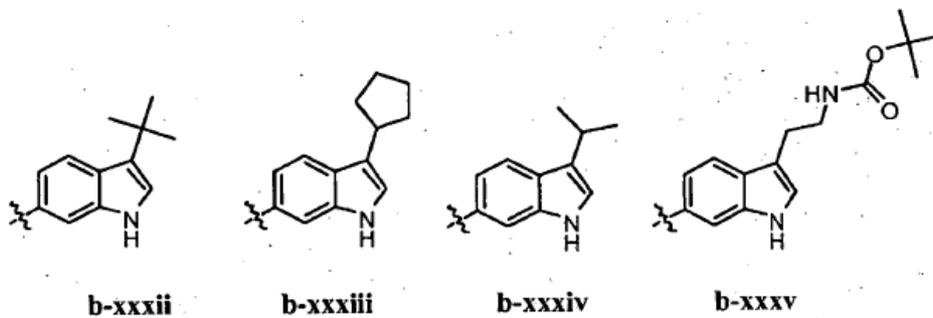
55

60

65

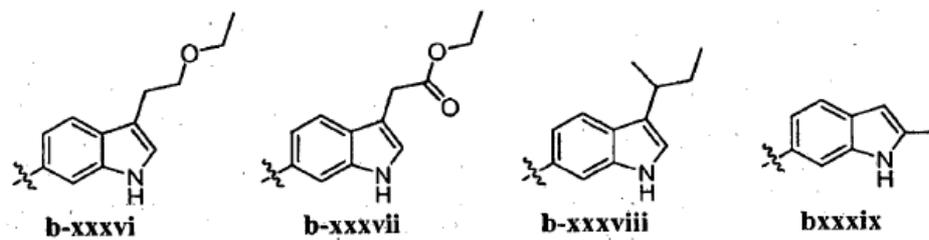
5

10



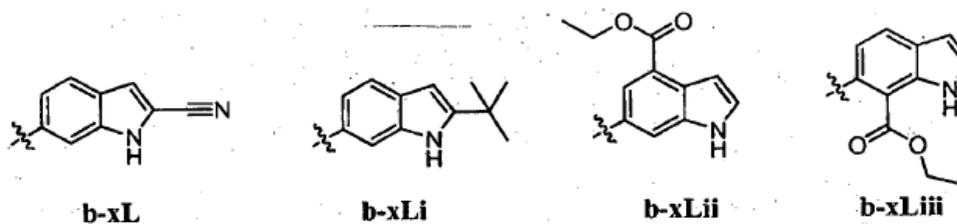
15

20



25

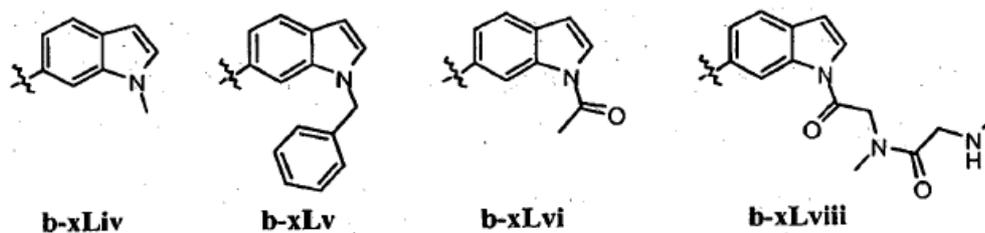
30



35

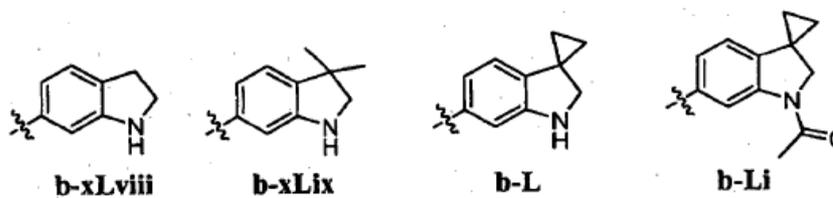
40

45



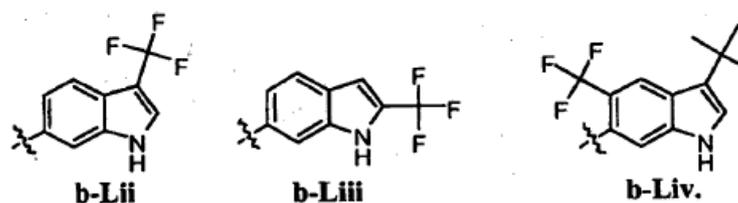
50

55



60

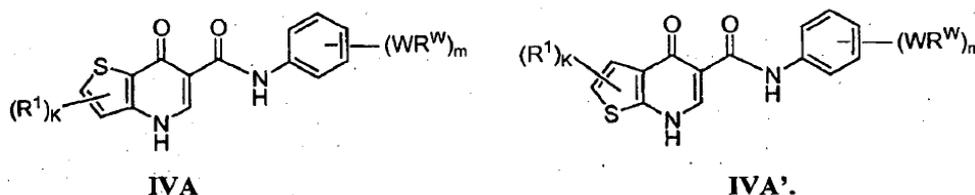
65



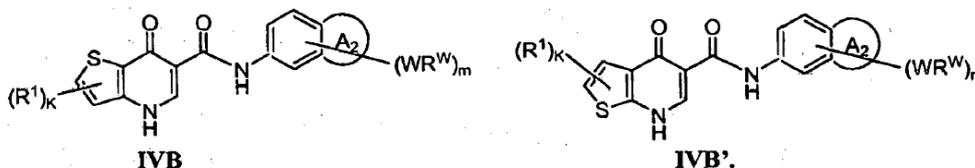
En algunas formas de realización, R^W está seleccionado de entre R^1 , halo, ciano, CF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, Me, Et, $CH(Me)_2$, $CHMeEt$, n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF_3 , $SCHF_2$, SEt, CH_2CN , NH_2 , $NHMe$,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

En algunas formas de realización, X y R^X , juntos, es Me, Et, halo, CN, CF_3 , OH, OMe, OEt, $SO_2N(Me)$ (fluorofenil), SO_2 (4-metil-piperidin-1-il) o SO_2 -N-pirrolidinilo.

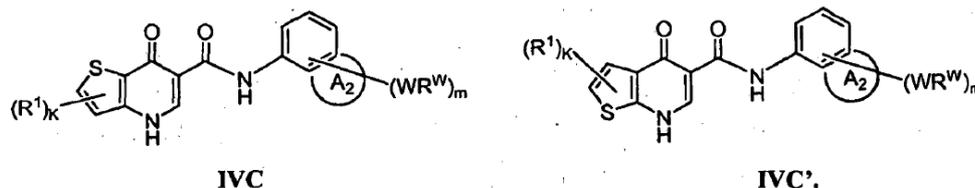
Según otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVa** o de fórmula **IVa'**:



Según otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVb** o de fórmula **IVb'**:



Según otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVc** o de fórmula **IVc'**:



En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVa**, fórmula **IVa'**, fórmula **IVb**, fórmula **IVb'**, fórmula **IVc** o fórmula **IVc'**, en los que k es 1 ó 2, y R^1 es H, Me o halo. En otra forma de realización, k es 1 y R^1 es Me. En otra forma de realización, k es 2, y R^1 es Me.

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

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVb**, fórmula **IVb'**, fórmula **IVc** o fórmula **IVc'**, en los que el anillo A_2 es un anillo de seis miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con 0-3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N. Los anillos ejemplares incluyen piperidinilo, 4,4-dimetilpiperidinilo, etc.

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

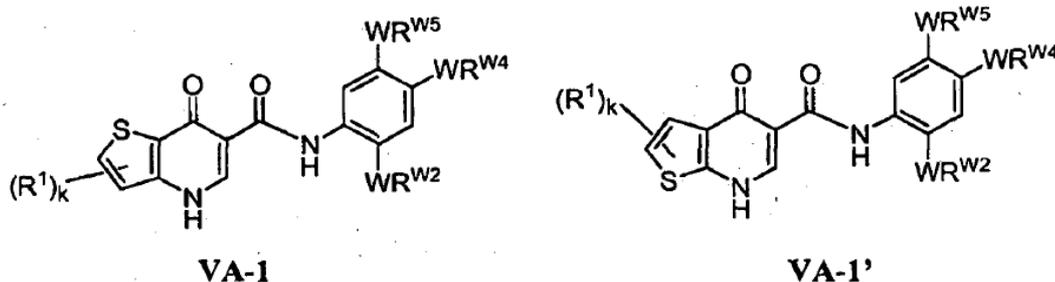
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB**, fórmula **IVB'**, fórmula **IVC** o fórmula **IVC'**, en los que el anillo A₂ es un anillo de cinco miembros, opcionalmente sustituido, con un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo o pirrolidinilo.

5 Según una forma de realización de fórmula **IVA**, se proporciona el siguiente compuesto de fórmula **Va-1** o de fórmula **Va-1'**:

10

15

20



25

30

35

en el que cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, CN, CF, OCF₃, halo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, fenilo, heteroarilo C5-C10 o heterocíclico C3-C7, en el que dicho heteroarilo o heterocíclico tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho WR^{W2} y WR^{W4} está independiente y opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre -OR', -CF₃, -OCF₃, SR', S(O)R', SO₂R', -SCF₃, halo, CN, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', CH₂CN, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') o -(CH₂)N(R')(R'); y WR^{W5} está seleccionado de entre hidrógeno, halo, -OH, NH₂, CN, CHF₂, NHR', N(R')₂, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO₂R', -OR', CH₂OH, CH₂N(R')₂, C(O)OR', C(O)N(R')₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, OSO₂N(R')₂, OSO₂CF₃ o CH₂NHC(O)OR'. O, WR^{W4} y WR^{W5} forman, juntos, un anillo de 5-7 miembros que contiene 0-3 tres heteroátomos seleccionados de entre N, O, o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes WR^W.

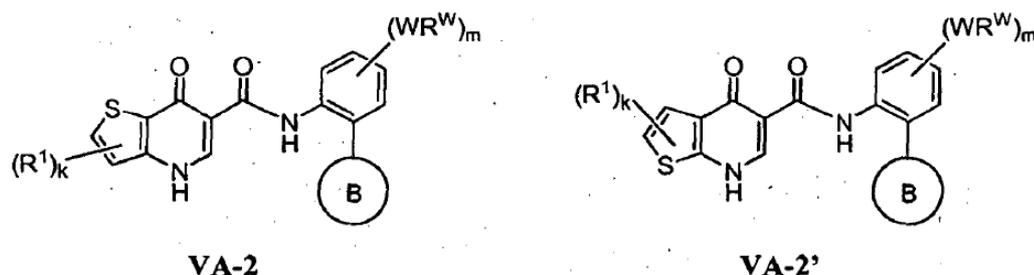
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-1** o de fórmula **VA-1'**, en los que k es 0.

40

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-2** o de fórmula **VA-2'**:

45

50



55

en los que:

el anillo B es un anillo heterocíclico o heteroarilo, monocíclico o bicíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R^Q;

Q es W;

R^Q es R^W;

60

m es 0-4;

n es 0-4; y

R¹, k, W y R^W son como se ha definido anteriormente.

65

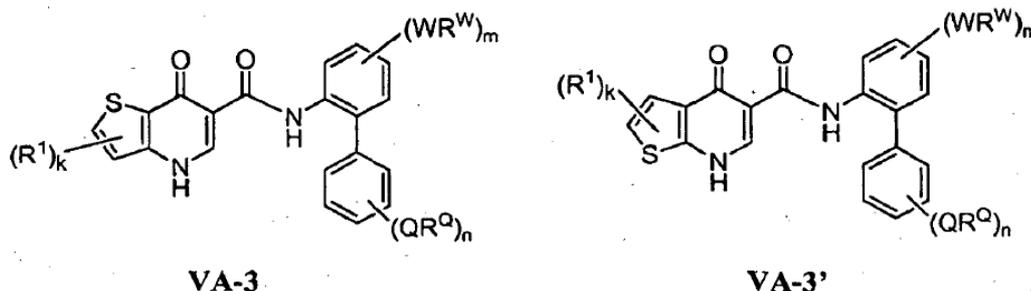
En una forma de realización, m es 0-2. O, m es 0. O, m es 1.

En una forma de realización, n es 0-2. O, n es 0. O, n es 1.

En otra forma de realización, el anillo B es un anillo heterocíclico, monocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R^Q. Los anillos heterocíclicos ejemplares incluyen N-morfolinilo, N-piperidinilo, 4-benzoil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 4-metil-piperidin-1-ilo.

En otra forma de realización, el anillo B es un anillo heteroarilo, monocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R^Q. Los ejemplos de tales anillos incluyen benzimidazol-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo, piridin-4-ilo, indol-5-ilo, indol-2-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 2-acil-tien-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, 4-metil-tien-2-ilo, 5-ciano-tien-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-3** o de fórmula **VA-3'**:



en los que:

- Q es W;
- R^Q es R^W;
- m es 0-4;
- n es 0-4; y
- R¹, k, W y R^W son como se ha definido anteriormente.

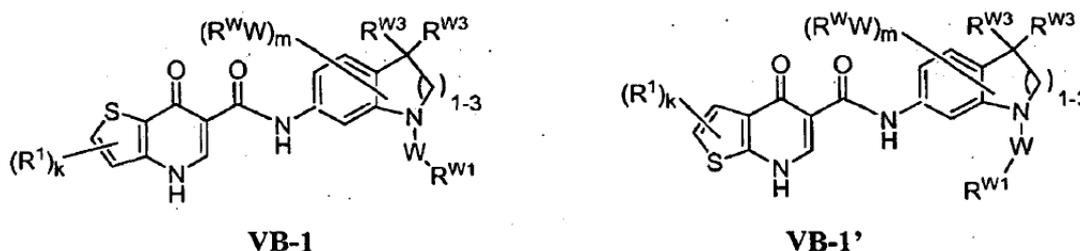
En una forma de realización, n es 0-2.

En otra forma de realización, m es 0-2. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. O, m es 2.

En una forma de realización, QR^Q, juntos, es halo, CF₃, OCF₃, CN, alifático C1-C6, O-alifático C1-C6, O-fenilo, NH(alifático C1-C6) o N(alifático C1-C6)₂, en el que dichos alifático y fenilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo C1-C6, O-alquilo C1-C6, halo, ciano, OH o CF₃, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹CO-, -S-, -NR¹-, SOR¹, SO₂R¹, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- o -NR¹SO₂NR¹-. En otra forma de realización, el anterior R¹ es alquilo C1-C4.

El QR^Q ejemplar incluye metilo, isopropilo, sec-butilo, hidroximetilo, CF₃, NMe₂, CN, CH₂CN, fluoro, cloro, OEt, OMe, SMe, OCF₃, OPh, C(O)OMe, C(O)O-iPr, S(O)Me, NHC(O)Me o S(O)₂Me.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VB-1** o de fórmula **VB-1'**:



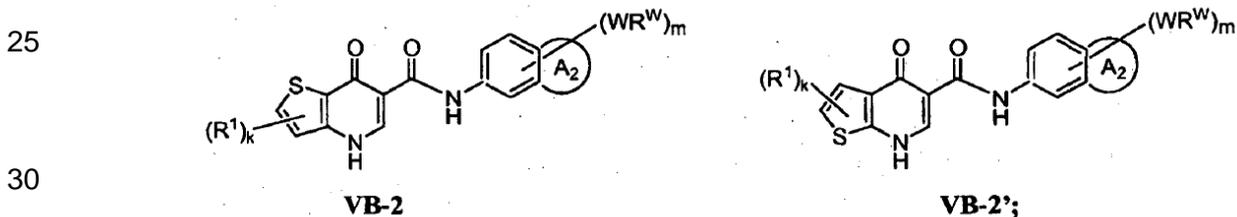
en los que:

- 5 R^{W1} es hidrógeno o alifático C1-C6;
 cada R^{W3} es hidrógeno o alifático C1-C6; o
 ambos R^{W3} forman, juntos, un anillo heterocíclico o cicloalquilo C3-C6 que tiene hasta dos heteroátomos
 seleccionados de entre O, S o NR', en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta dos
 10 sustituyentes WR^W ;
 m es 0-4; y
 k, R^1 , W y R^W son como se ha definido anteriormente.

En una forma de realización, WR^{W1} es hidrógeno, alifático C1-C6, C(O)alifático C1-C6, o C(O)Oalifático C1-C6.

- 15 En otra forma de realización, cada R^{W3} es hidrógeno, alquilo C1-C4, O, ambos R^{W1} forman, juntos, un anillo cicloalifático C3-C6 o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho anillo cicloalifático o heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre WR^{W1} . Los ejemplos de tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, piperidilo opcionalmente sustituido, etc.

- 20 En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VB-2** o de fórmula **VB-2'**:

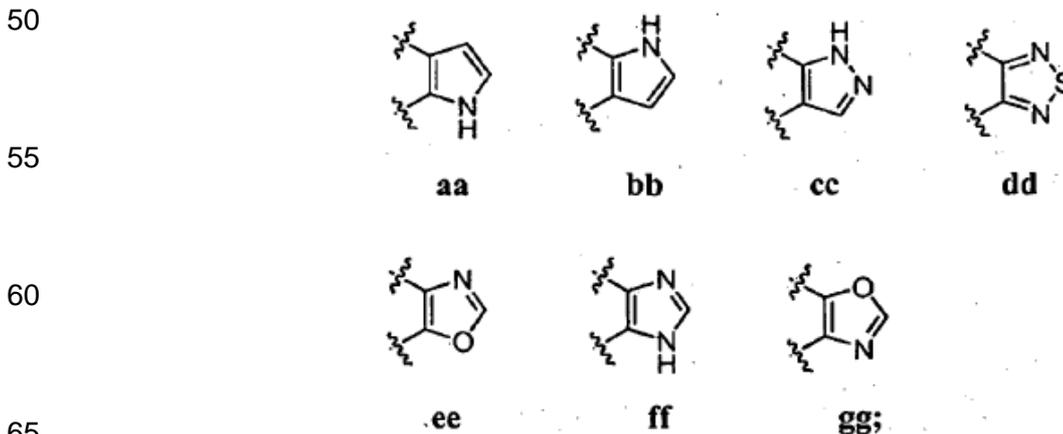


35 en los que:

- el anillo A_2 es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo A_2 y el anillo fenilo condensado con el mismo tienen, juntos, hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre WR^W ;
 40 m es 0-4; y
 W, R^W , k, y R^1 son como se ha definido anteriormente.

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

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



en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido como se ha expuesto anteriormente.

5 En otra forma de realización, el anillo A₂ es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales anillos incluyen piridilo, pirazinilo o triazinilo. En otra forma de realización, dicho anillo es un piridilo opcionalmente sustituido.

En una forma de realización, el anillo A₂ es fenilo.

10 En otra forma de realización, el anillo A₂ es pirrolilo, pirazolilo, piridilo o tiadiazolilo.

El W ejemplar en la fórmula **VB-2** o en la fórmula **VB-2'** incluye un enlace, C(O), C(O)O o alquileo C1-C6.

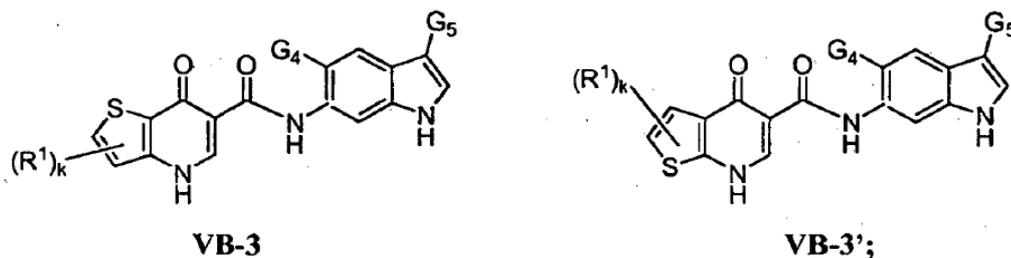
15 El R^W ejemplar en la fórmula **VB-2** o en la fórmula **VB-2'** incluye ciano, halo, alifático C1-C6, cicloalifático C3-C6, arilo, anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dichos alifático, fenilo y heterocíclico están independiente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo C1-C6, O-alquilo C1-C6, halo, ciano, OH o CF₃, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o NR'SO₂NR'. En otra forma de realización, el anterior R' es alquilo C1-C4.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VB-3** o de fórmula **VB-3'**:

25

30

35



en los que:

40 G₄ es hidrógeno, halo, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, alifático C1-C6 opcionalmente sustituido, arilalquilo C1-C6, o un fenilo, en los que G₄ está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes WR^W; en los que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'; G₅ es hidrógeno, un alifático C1-C6 opcionalmente sustituido, CF₃ o CN;

45

en los que dicho sistema de anillo indol está opcionalmente sustituido adicionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de WR^W.

50

En una forma de realización, G₄ es hidrógeno, O, G₅ es hidrógeno.

En otra forma de realización, G₄ es hidrógeno, y G₅ es alifático C1-C6, CF₃ o CN, en la que dicho alifático está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, halo, ciano o CF₃, y en la que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, NR'CONR', -OCONR', NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra forma de realización, el anterior R' es alquilo C1-C4.

55

En otra forma de realización, G₄ es hidrógeno, y G₅ es ciano, CF₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, cianometilo, metoxietilo, CH₂C(O)OMe, (CH₂)₂-NHC(O)O-*terc*-butilo o ciclopentilo.

60

En otra forma de realización, G₅ es hidrógeno, y G₄ es halo, alifático C1-C6 o fenilo, en la que dicho alifático o fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, halo, ciano o CF₃, en la que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra forma de realización, el anterior R' es alquilo C1-C4.

65

En otra forma de realización, G₅ es hidrógeno, y G₄ es halo, CF₃, etoxicarbonilo, t-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, (4-C(O)NH(CH₂)₂-NMe₂)-fenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, piridina-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, sec-butilaminocarbonilo, etilo, t-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

5 En otra forma de realización, G₄ y G₅ son ambos hidrógeno, y el átomo de nitrógeno del anillo de dicho anillo indol está sustituido con alifático C1-C6, C(O)(alifático C1-C6), o bencilo, en el que dicho alifático o bencilo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, halo, ciano o CF₃, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-,
10 -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra forma de realización, el anterior R' es alquilo C1-C4.

En otra forma de realización, G₄ y G₅ son ambos hidrógeno, y el átomo de nitrógeno del anillo de dicho anillo indol está sustituido con acilo, bencilo, C(O)CH₂N(Me)C(O)CH₂NHMe o etoxicarbonilo.

15 En otra forma de realización, G₄ es hidrógeno, y G₅ es ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, cianometilo, metoxietilo, CH₂C(O)OMe, (CH₂)₂-NHC(O)O-*terc*-But, o ciclopentilo.

En otra forma de realización, G₅ es hidrógeno, CN o CF₃, y G₄ es halo, alifático C1-C6 o fenilo, en la que dicho alifático o fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, halo, ciano o CF₃ en la que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR',
20 CO₂-, -OCO-, NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', -NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'.

Otro G₅ es hidrógeno, CN o CF₃, y G₄ es halo, etoxicarbonilo, t-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, (4-C(O)NH(CH₂)₂-NMe₂)-fenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, piridina-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, sec-butilaminocarbonilo, etilo, t-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

25 Los compuestos representativos de la presente invención se exponen a continuación en la siguiente Tabla 1.

30

35

40

45

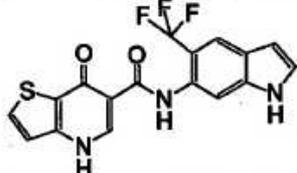
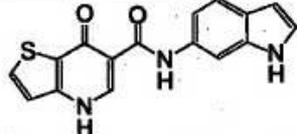
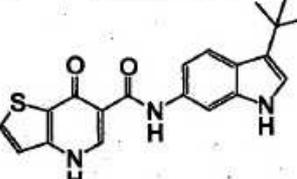
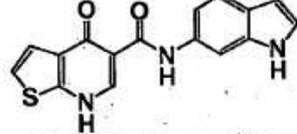
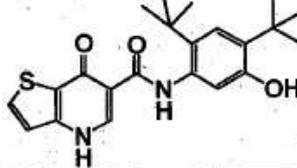
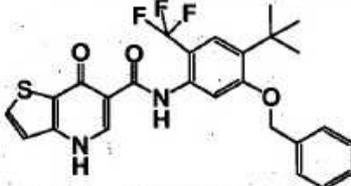
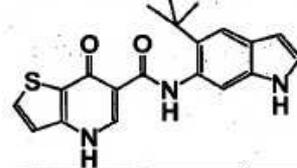
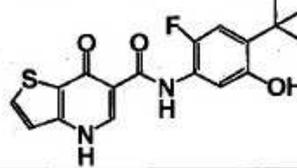
50

55

60

65

Tabla 1

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

5

10

15

20

25

30

35

40

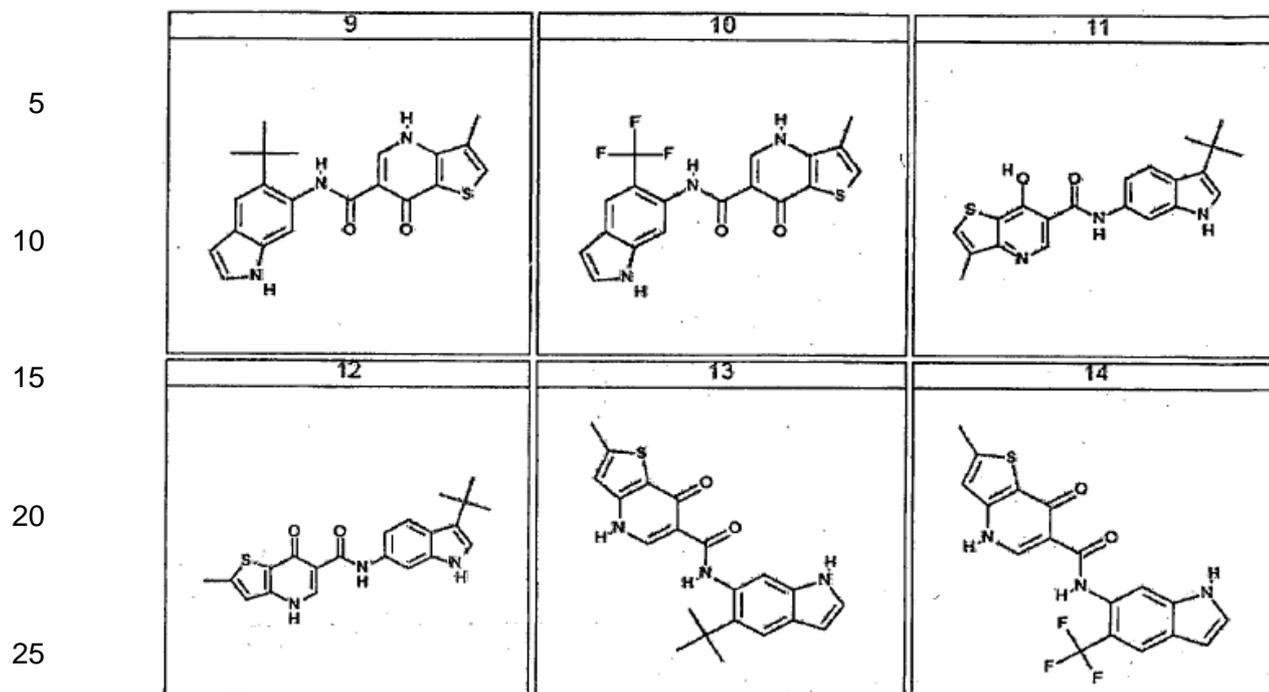
45

50

55

60

65



4. Esquemas generales de síntesis

Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica. En los ejemplos que se presentan más adelante se ilustran métodos ejemplares para la preparación de los compuestos de la presente invención.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de los transportadores ABC y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones tales como la fibrosis quística, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG de tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, y la 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), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, o la enfermedad de Sjögren.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en la que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se han descrito en el presente documento, y comprenden opcionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, estas composiciones comprenden adicionalmente de manera opcional uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando resulte apropiado, como un derivado o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable. Según la presente invención, un derivado o un éster de profármaco, farmacéuticamente aceptable, es una sal, éster, sal de tales ésteres, farmacéuticamente aceptable, que tras la administración a un paciente que lo

necesita es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe por lo demás en el presente documento.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o sal de un éster, no tóxica, de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito con actividad inhibidora o residuo del mismo.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables detalladamente en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o haciendo uso de otros métodos utilizados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, 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 metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. Pueden obtenerse mediante tal cuaternización productos dispersables o solubles en agua o en aceite. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando resulte apropiado, amonio, amonio cuaternario y cationes amina, no tóxicos, formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

35 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se utiliza en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o auxiliares de suspensión, tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, que resulten adecuados para la forma de dosificación particular deseada. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se describen diversos transportadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio transportador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por producir cualquier efecto biológico indeseable o por interactuar de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso pertenece al alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; también pueden estar presentes en la composición almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cántamo; 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; amortiguadores del pH tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el criterio del formulador.

65 *Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad del transportador ABC, por ejemplo, CFTR. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona los compuestos para su uso en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en el que está implicada una deficiencia de la actividad del transportador ABC.

5

La presente invención permite tratar la fibrosis quística, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG de tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, y la 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), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, o la enfermedad de Sjögren, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

10

Según la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de una o más de entre la fibrosis quística, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG de tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana, y la 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), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, o la enfermedad de Sjögren.

25

30

35

40

45

50

55

60

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

65

En determinadas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que presentan actividad de CFTR residual en la membrana apical del epitelio respiratorio y no respiratorio. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas

electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas convencionales. Tales métodos identifican la actividad de CFTR utilizando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, la medición de las concentraciones salivales o en sudor de Cl^- o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para supervisar la densidad en la superficie celular. Mediante tales métodos, puede detectarse fácilmente la actividad de CFTR residual en pacientes homocigotos o heterocigotos para diversas mutaciones diferentes, incluidos pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación más común, $\Delta F508$.

En otra forma de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que tienen actividad de CFTR residual inducida o aumentada utilizando métodos farmacológicos o terapia génica. Tales métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, induciendo con ello una actividad de CFTR hasta ahora ausente en un paciente o aumentando el nivel existente de actividad de CFTR residual en un paciente.

En una forma de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de determinados genotipos que presentan actividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase III (regulación o apertura y cierre alteradas), mutaciones de clase IV (conductancia modificada) 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 de CFTR residual incluyen pacientes homocigotos para una de estas clases o heterocigotos con cualquier otra clase de mutaciones, incluidas mutaciones de clase I, mutaciones de clase II o una mutación que carezca de clasificación.

En una forma de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir 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 correlaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical de los epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que presentan suficiencia pancreática o pacientes con diagnóstico de 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 la especie, el edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente 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 de dosificación unitaria" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico a cargo dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular estará en función de diversos factores, incluidos el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o al mismo tiempo que el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se utiliza 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 pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas de 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 líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes

de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos tal como ácido oleico.

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

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia resulta deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede estar en función del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. En función de la relación entre compuesto y polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan inmovilizando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólidas de administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) retardantes de la disolución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) 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 cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender amortiguadores del pH.

También pueden emplearse como cargas composiciones sólidas de tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse como cargas composiciones sólidas de tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros ayudantes para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender amortiguadores del pH. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición tal

que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

5 Las formas de dosificación de administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, preparados para inhalar o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos también quedan contempladas dentro del alcance de la presente invención. Además, 10 la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada al cuerpo de un compuesto. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o matriz polimérica.

15 Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores ABC. Por lo tanto, sin desear limitarse a ninguna teoría particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de los transportadores ABC está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse "enfermedad, afección o trastorno mediado por un transportador ABC". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC está implicada en la patología.

20 Puede ensayarse la actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como modulador de un transportador ABC según los métodos descritos generalmente en la técnica y en los Ejemplos del presente documento.

30 También se entenderá que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse al mismo tiempo que, antes de o posteriormente a, uno o más de otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de tratamientos (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se entenderá que los tratamientos empleados pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, puede administrarse un compuesto de la invención al mismo tiempo que otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Tal como se utilizan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, son conocidos como "apropiados para la enfermedad o condición que se está tratando".

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

50 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones que se describen en el presente documento oscilará entre aproximadamente el 50% y el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

55 Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, estents y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito en general anteriormente, y en las clases y subclases en el presente documento, y un transportador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En aún otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en las clases y subclases en el presente documento, y un transportador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes de EE.UU. Nº 6.099.562, Nº 5.886.026 y Nº 5.304.121. Los recubrimientos son por lo general materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, metilvinilacetato, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar recubiertos adicionalmente

de manera opcional por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos, para proporcionar características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la modulación de la actividad del transportador ABC 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 comprenda dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

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

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

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

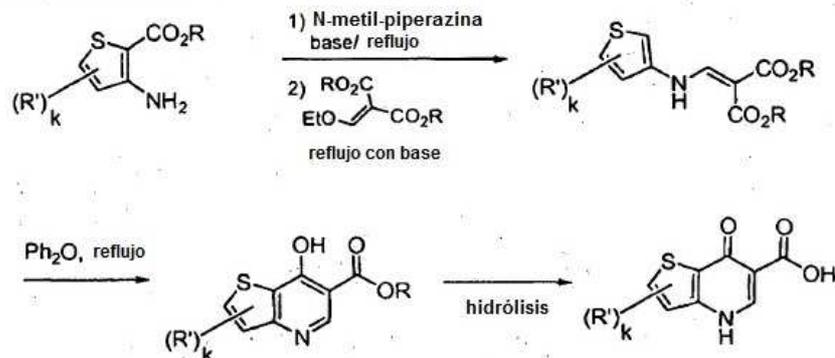
Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio de la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje, soluble en la membrana, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se fija a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía desde CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia pueden supervisarse mediante VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector de fluorescencia integrados diseñado para llevar a cabo cribados celulares en placas de microtitulación de 96 ó 384 pocillos.

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

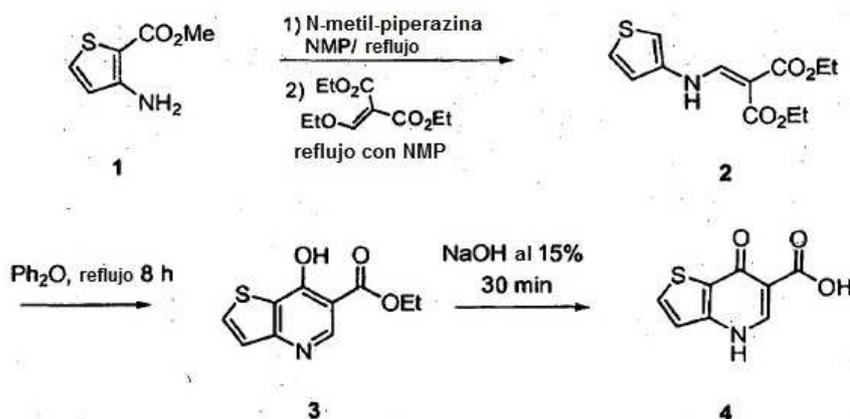
A fin de que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más plenamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos tienen sólo fines ilustrativos y no deben considerarse en modo alguno limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Esquema General



Ejemplo



Diethyl 2-((thiophen-3-ylamino)methylene)malonate 2: Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla de 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo **1** (5,0 g, 32 mmol, 1,0 eq), *N*-metil-piperazina (6,5 g, 64 mmol, 2,0 eq) y NMP (30 ml). Una vez finalizada la descarboxilación, se dejó enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se añadió 2-(etoximetileno)-malonato de dietilo (7,0 g, 32 mmol, 2,0 eq). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de SiO₂ (Hex/EtOAc; 100:0 hasta 80:20%) para obtener un polvo amarillo claro, 5,0 g (31%). LC/MS (gradiente de CH₃CN al 10%-99%/TFA al 0,05% durante 5 minutos): *m/z* 270,2, tiempo de retención 1,52 minutos, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 10,80 (d, 1,0 H, *J* = 13,87 Hz, NH), 8,30 (d, 1,0 H, *J* = 13,94 Hz), 7,60 (dd, 1,0 H, *J* = 3,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz), 7,40 (dd, 1,0 H, *J* = 1,5 Hz, *J'* = 3,13 Hz), 7,28 (dd, 1,0 H, *J* = 1,5 Hz, *J'* = 5,2 Hz), 4,20 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 4,10 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,30 (m, 6H).

7-hidroxitieno[3,2-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo 3: El 2-((tiofen-3-ilamino)metileno)malonato de dietilo **2** (1,0 g, 3,7 mmol, 1 eq) se calentó a 240°C en Ph₂O (10 ml) durante 6 h. Una vez consumido el material de partida, se dejó enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con agua y diclorometano para obtener el compuesto deseado como un polvo marrón claro (0,42 g, rendimiento del 50%). LC/MS (gradiente de CH₃CN al 10%-99%/TFA al 0,05% durante 5 minutos): *m/z* 224,0, tiempo de retención 0,40 minutos. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 12,80 (s, 1,0 H), 8,50 (s, 1,0 H), 8,05 (d, 1,0 H, *J* = 5,4 Hz), 7,30 (d, 1,0 H, *J* = 5,4 Hz), 4,20 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 4,10 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).

Ácido 7-oxo-4,7-dihidrothieno[3,2-*b*]piridina-6-carboxílico 4: El 7-hidroxitieno[3,2-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo **3** (1,0 g, 4,5 mmol) se calentó a reflujo en NaOH al 15% durante 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, ésta se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y éter para dar el compuesto deseado como un polvo blanquecino (0,6 g, rendimiento del 70%). LC/MS (gradiente de CH₃CN al 10%-99%/TEA al 0,05% durante 5 minutos): *m/z* 196,0, *m/z* 210,0, tiempo de retención 0,94 minutos. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 15,50 (bs, 1,0 H), 14,0 (s, 1,0 H), 8,80 (s, 1,0 H), 8,30 (d, 1,0 H, *J* = 5,4 Hz), 7,48 (d, 1,0 H, *J* = 5,4 Hz).

Síntesis del precursor amina:

5

10

15

20

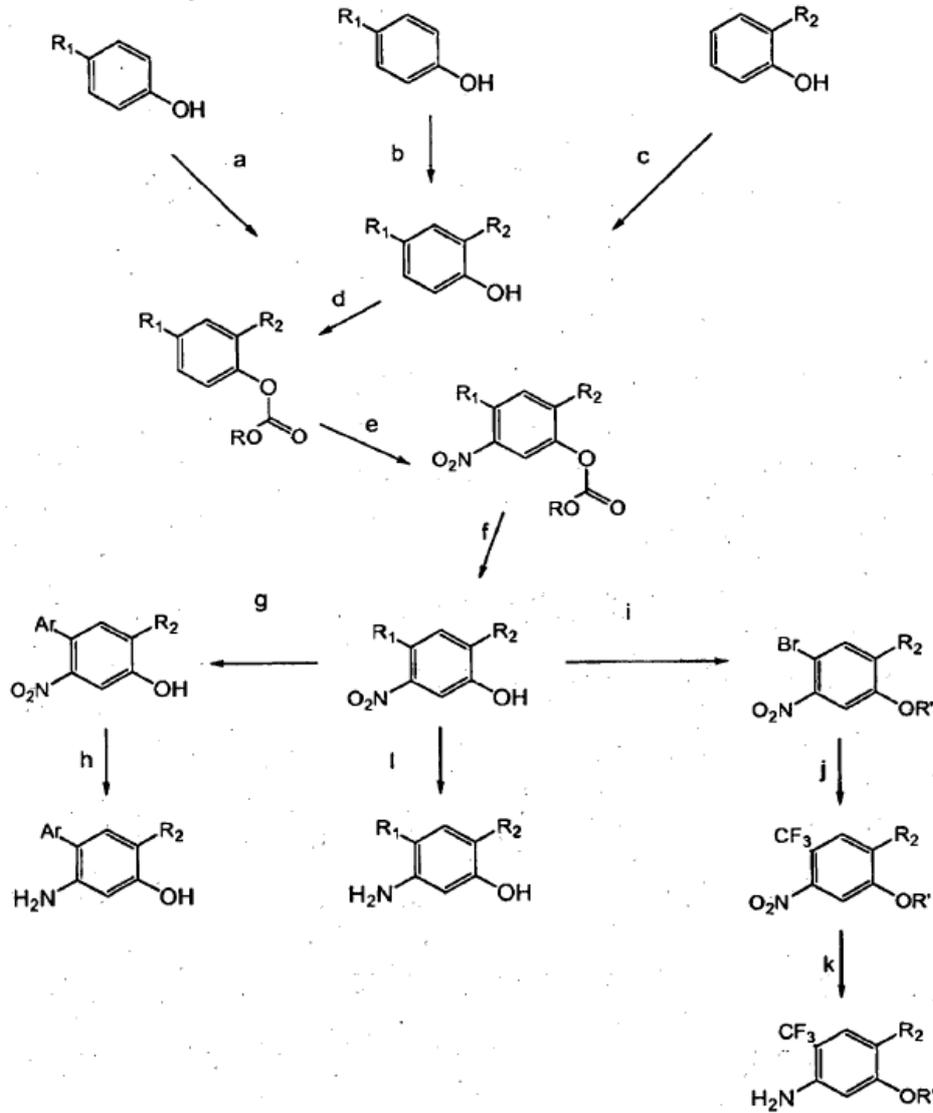
25

30

35

40

45

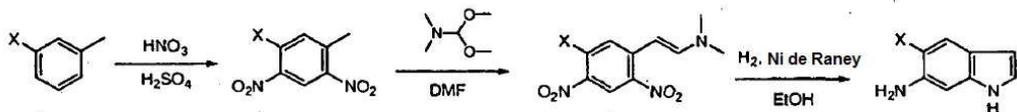


a) SO_2Cl_2 , $\text{R}_2 = \text{Cl}$; b) R_2OH , $\text{R}_2 = \text{alquilo}$; c) NBS , $\text{R}_1 = \text{Br}$; d) ClCO_2R , TEA ; e) HNO_3 , H_2SO_4 ; f) base ; g) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{R}_1 = \text{Br}$; h) $[\text{H}]$; i) $\text{R}'\text{X}$, $\text{R}' = \text{Br}$; j) $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ o $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{CuI}$; k) $[\text{H}]$; 1) $[\text{H}]$.

50

Esquema General:

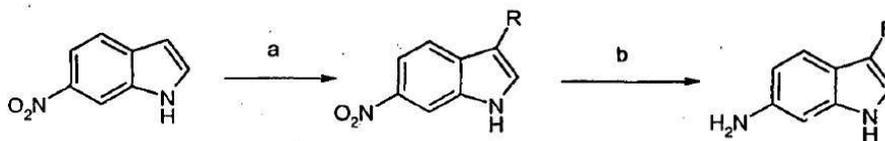
55



60

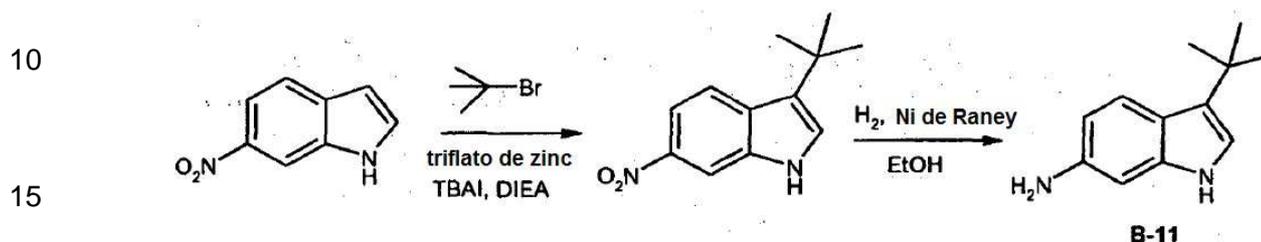
Esquema General:

65



a) RX (X = Br, I), triflato de zinc, TBAI, DIEA, tolueno; b) H₂, Ni de Raney, EtOH o SnCl₂ · 2H₂O, EtOH.

5 Ejemplo específico:



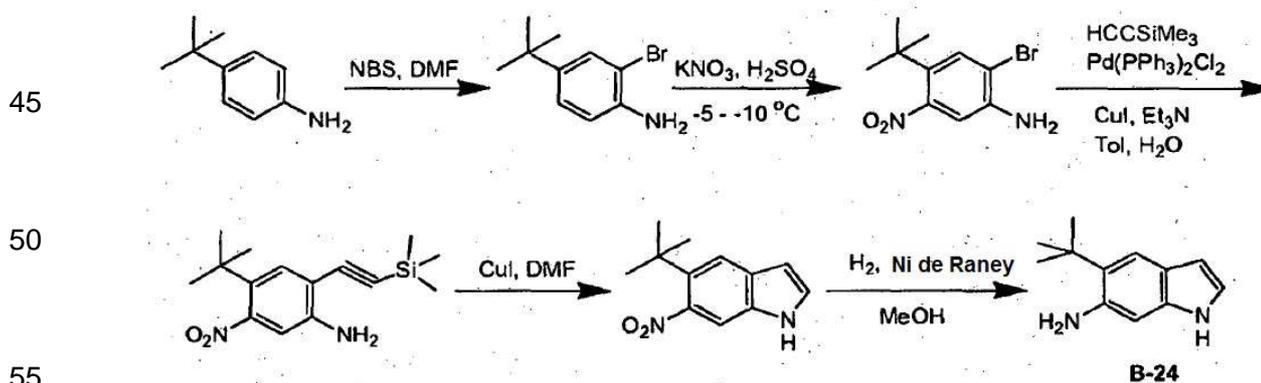
20 **3-*tert*-Butil-6-nitro-1H-indol**

25 A una mezcla de 6-nitroindol (1 g, 6,2 mmol), triflato de zinc (2,06 g, 5,7 mmol) y TBAI (1,7 g, 5,16 mmol) en tolueno anhidro (11 ml) se añadió DIEA (1,47 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 120°C, seguido de adición de bromuro de *t*-butilo (0,707 g, 5,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a 120°C. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1) para dar 3-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol como un sólido amarillo (0,25 g, 1,9%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 2,1, 14,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

30 **B-11; 3-*tert*-Butil-1H-indol-6-ilamina**

35 Una suspensión de 3-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol (3,0 g, 3,7 mmol) y Ni de Raney (0,5 g) en etanol se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:1) para dar 3-*tert*-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-11**) (2,0 g, 77,3%) como un sólido gris. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,58 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 3,60 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H).

40 Ejemplo



60 **2-Bromo-4-*tert*-butil-fenilamina**

65 A una solución de 4-*tert*-butil-fenilamina (447 g, 3 mol) en DMF (500 ml) se añadió, gota a gota, NBS (531 g, 3 mol) en DMF (500 ml) a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 **2-Bromo-4-*tert*-butil-5-nitro-fenilamina**

Se añadió, gota a gota, 2-bromo-4-*terc*-butil-fenilamina (162 g, 0,71 mol) a H₂SO₄ (410 ml) a temperatura ambiente para dar una solución transparente. A continuación, esta solución transparente se enfrió hasta -5°C a -10°C. Se añadió, gota a gota, una solución de KNO₃ (82,5 g, 0,82 mol) en H₂SO₄ (410 ml) mientras se mantenía la temperatura entre -5°C y -10°C. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ al 5% y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/10) para dar 2-bromo-4-*terc*-butil-5-nitro-fenilamina como un sólido amarillo (152 g, 78%):

4-*terc*-Butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina

A una mezcla de 2-bromo-4-*terc*-butil-5-nitro-fenilamina (27,3 g, 100 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (100 ml) se añadió Et₃N (27,9 ml, 200 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,11 g, 3 mmol), CuI (950 mg, 0,5 mmol) y trimetilsilil acetileno (21,2 ml, 150 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un matraz de presión cerrado herméticamente durante 2,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con solución de NH₄OH al 5% y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo al 0%-10%) para proporcionar 4-*terc*-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina como un líquido viscoso marrón (25 g, 81%).

5-*terc*-butil-6-nitro-1H-indol

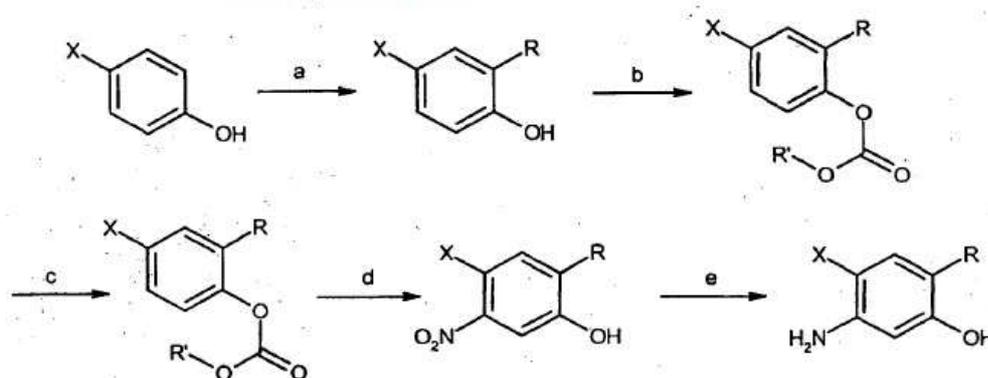
A una solución de 4-*terc*-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (25 g, 86 mmol) en DMF (100 ml) se añadió CuI (8,2 g, 43 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 135°C en un matraz de presión cerrado herméticamente durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano al 10%-20%) para proporcionar 5-*terc*-butil-6-nitro-1H-indol como un sólido amarillo (12,9 g, 69%).

B-24; 5-*terc*-Butil-1H-indol-6-ilamina

Se añadió Ni de Raney (3 g) a 5-*terc*-butil-6-nitro-1H-indol (14,7 g, 67 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 30°C durante 3 h. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite viscoso marrón oscuro bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo al 10%-20%) para dar 5-*terc*-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-24**) como un sólido gris (11 g, 87 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,3 (br s, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 4,4 (br s, 2H), 1,3 (s, 9H).

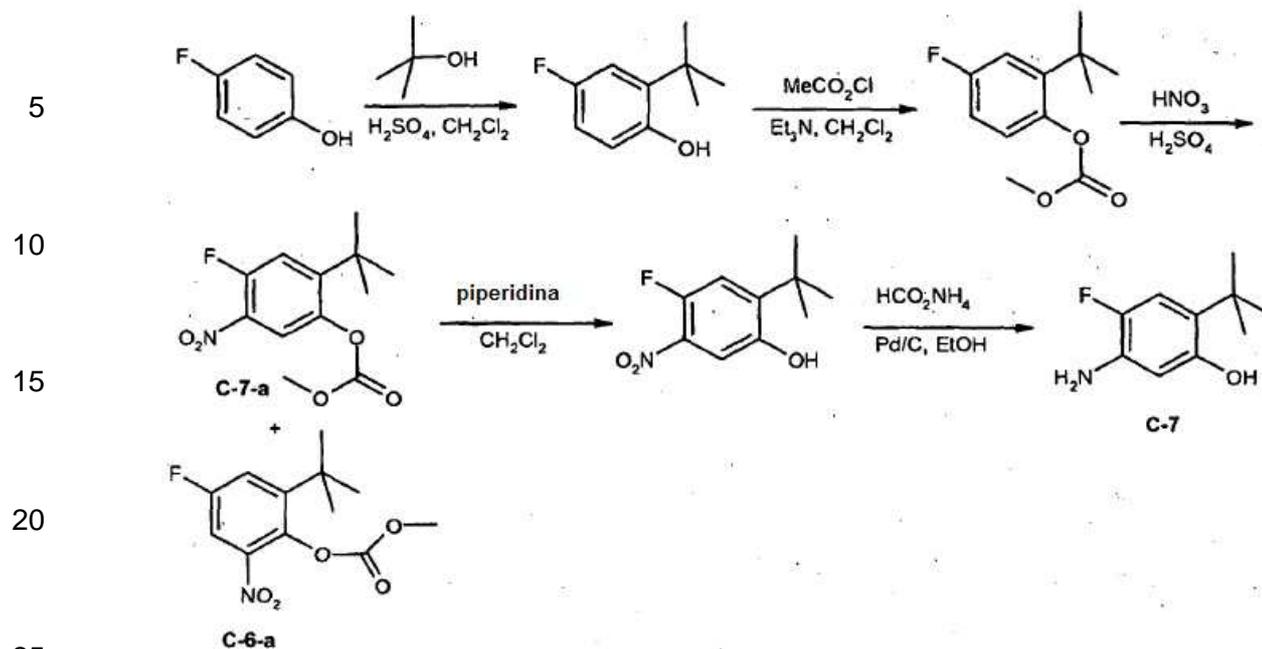
Ejemplo 4:

Esquema General:



X = F, Cl; a) ROH, H₂SO₄ o MeSO₃H, CH₂Cl₂; b) R'CO₂Cl, Et₃N, 1,4-dioxano o CHCl₃; c) HNO₃, H₂SO₄ o KNO₃, H₂SO₄ o HNO₃, AcOH; d) piperidina, CH₂Cl₂; e) HCO₂NH₄, Pd-C, EtOH o SnCl₂·2H₂O, EtOH o H₂, Pd-C, MeOH.

Ejemplo específico



2-*tert*-Butil-4-fluorofenol

30 Se disolvieron 4-Fluorofenol (5 g, 45 mmol) y *tert*-butanol (5,9 ml, 63 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (98%, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con agua, se neutralizó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc – hexano al 5%-15%) para dar 2-*tert*-butil-4-fluorofenol (3,12 g, 42%).
 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Carbonato de 2-*tert*-Butil-4-fluorofenil metilo

40 A una solución de 2-*tert*-butil-4-fluorofenol (2,63 g, 15,7 mmol) y NEt₃ (3,13 ml, 22,5 mmol) en dioxano (45 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,27 ml, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó mediante filtración. A continuación, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluorofenil metilo (2,08 g, 59%).
 45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 7,24 (dd, *J* = 8,8, 5,4 Hz, 1H); 7,17-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Carbonato de 2-*tert*-Butil-4-fluoro-5-nitrofenil metilo (C-7-a) y carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil metilo (C-6-a)

50 A una solución de carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluorofenil metilo (1,81 g, 8 mmol) en H₂SO₄ (98%, 1 ml) se añadió lentamente una mezcla enfriada de H₂SO₄ (1 ml) y HNO₃ (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con éter dietílico. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc – hexano al 0%-10%) para dar carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenil metilo (C-7-a) (1,2 g, 55%) y carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil metilo (C-6-a) (270 mg, 12%).
 55 Carbonato de 2-*tert*-Butil-4-fluoro-5-nitrofenil metilo (C-7-a): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil metilo (C-6-a): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (dd, *J* = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

2-*tert*-Butil-4-fluoro-5-nitrofenol

60 A una solución de carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenil metilo (C-7-a) (1,08 g, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió piperidina (3,94 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con NaOH 1N (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con éter dietílico. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (530 mg, 62%).
 65 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

C-7; 2-terc-Butil-5-amino-4-fluorofenol

A una solución a reflujo de 2-terc-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (400 mg, 1,88 mmol) y formiato de amonio (400 mg, 6,1 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd-C al 5% (260 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora más, se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó por evaporación para dar 2-terc-butil-5-amino-4-fluorofenol (**C-7**) (550 mg, 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (br s, 1H), 6,66 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 1,26 (s, 9H); tiempo de retención del HPLC: 2,58 minutos, CH₃CN al 10%-99%, 5 minutos de proceso; ESI-MS 184,0 m/z (MH⁺).

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

Nº de comp.	LC/MS M+1	LC/RT min.	RMN
1	378,5	1,43	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:13,31 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 12,44 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H)
2	310,3	2,78	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:13,28 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 11,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 1,36 (s, 18H)
3	366,1	1,71	
4	310,3	2,75	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:13,29 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 1,44 (s, 9H)
5	399,5	1,89	
6	361,3	1,68	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 12,44 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)
7	366,1	1,51	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13,17 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)
8	361,3	1,68	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13,18 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 12,48 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)
9	380,2	1,71	

10	392,2	1,64	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 13,17 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)
11	380,2	1,74	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 13,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 12,44 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)
12	380,2	1,71	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 13,18 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 12,48 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)
13	380,2	1,51	
14	392	1,42	

60 Ensayos para detectar y medir las propiedades de potenciación de ΔF508-CFTR de los compuestos

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

65 Los ensayos ópticos de potencial membrana utilizaban los sensores FRET sensibles al voltaje descritos por González y Tsien (véase, González, J.E. y R.Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy

transfer in single cells" *Biophys J* **69**(4): 1272-80, y González, J.E. y Tsien R.Y. (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem. Biol.* **4**(4): 269-77) en combinación con instrumentos para medir los cambios de fluorescencia, tales como el lector de sonda de ionización/tensión (VIPR) (véase, González, 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 se fija a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía desde CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia se supervisaron mediante VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector de fluorescencia integrados diseñado para llevar a cabo cribados celulares en placas de microtitulación de 96 ó 384 pocillos.

Identificación de compuestos potenciadores

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

Soluciones

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

Solución apical (en mM): Igual que la solución basolateral sustituyendo el NaCl con gluconato de Na (135).

Cultivo celular

Se utilizaron células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresaban ΔF508-CFTR (FRTΔ^{F508-CFTR}) para los experimentos en cámara de Ussing para los supuestos moduladores de ΔF508-CFTR identificados a partir de los presentes ensayos ópticos. Las células se cultivaron en insertos de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37°C y CO₂ al 5% en medio F-12 de Ham modificado con Coon complementado con suero de ternera fetal al 5%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Antes de su uso para la caracterización de la actividad potenciadora de los compuestos, las células se incubaron a 27°C durante 16 - 48 horas para hacer las correcciones para la ΔF508-CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos para las correcciones, se incubaron las células a 27°C ó 37°C con y sin los compuestos durante 24 horas.

2. Registros de célula entera ("Whole-cell recordings")

Se supervisó la corriente macroscópica de ΔF508-CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 con pretratamiento a la temperatura adecuada y con pretratamiento con compuestos de ensayo, que expresaban de forma estable ΔF508-CFTR, mediante registro en la configuración de célula entera ("whole-cell") y parche perforado ("perforated-patch"). En resumen, los registros de fijación de voltaje ("voltage-clamp") de $I_{\Delta F508}$ se realizaron a temperatura ambiente mediante un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se obtuvieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se sometieron a filtración pasa baja a 1 kHz. Las pipetas tenían una resistencia de 5 MΩ - 6 MΩ cuando se llenaron con la solución intracelular. En estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado para Cl⁻ (E_{Cl}) a temperatura ambiente fue -28 mV. Todos los registros tuvieron una resistencia al sellado > 20 GΩ y una resistencia serie < 15 MΩ. La generación de pulsos, la obtención de datos y el análisis se realizaron mediante un PC equipado con una interfaz Digidata 1320 A/D junto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía < 250 µl de solución salina y se perfundió continuamente a una velocidad de 2 ml/min utilizando un sistema de perfusión por gravedad.

Los compuestos ejemplificados en el presente documento presentan actividad en los ensayos descritos anteriormente.

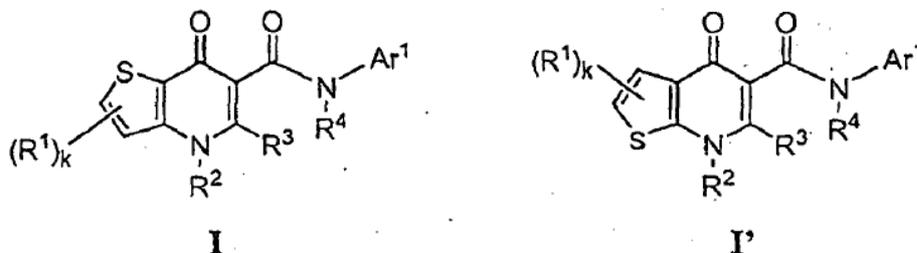
Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula I o fórmula I':

5

10

15



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

20

Ar¹ es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo aromático, parcialmente insaturado o saturado, monocíclico o bicíclico, de 5-12 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que Ar¹ tiene m sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de entre -WR^W;

25

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades metileno de W están opcional e independientemente sustituidas por O, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -C(O)NR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR';

30

R^W es independientemente R', halo, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHEt, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂-(amino-piridil), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidilo, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-Metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph o NHSO₂Me;

35

m es 0-5;

k es 0-2;

cada R¹ es independientemente -X-R^X;

40

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades metileno de X están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', -NR'SO₂- o -NR'SO₂NR';

R^X es independientemente R', halo, NO₂, CN, CF₃ u OCF₃;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

45

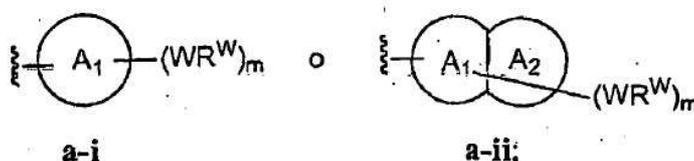
R⁴ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -X-R^X;

R' está seleccionado independientemente de entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre un grupo alifático C₁-C₈, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R forman, junto con el átomo o átomos al que están unidas, un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

55

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar¹ está seleccionado de entre:

60

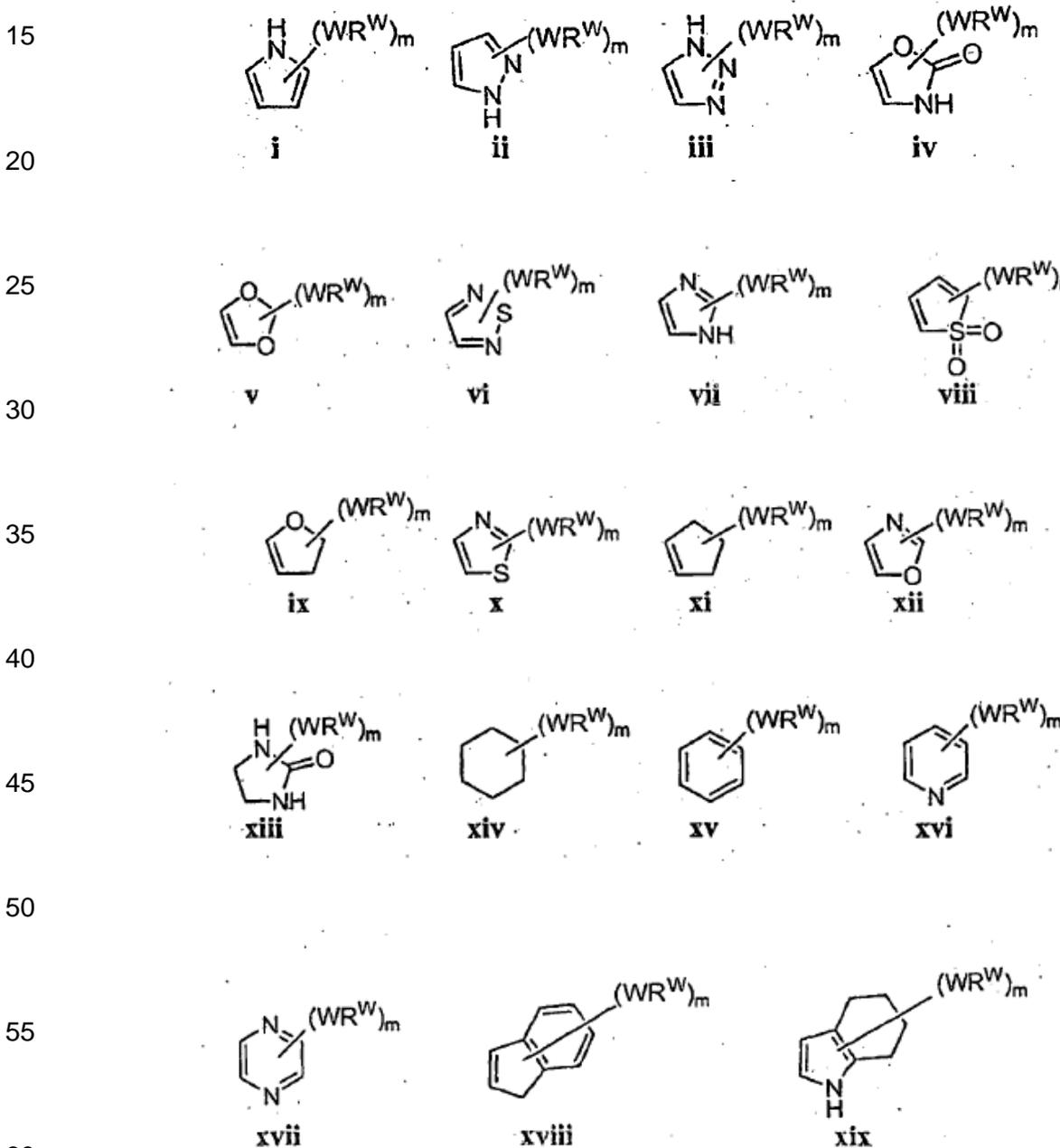


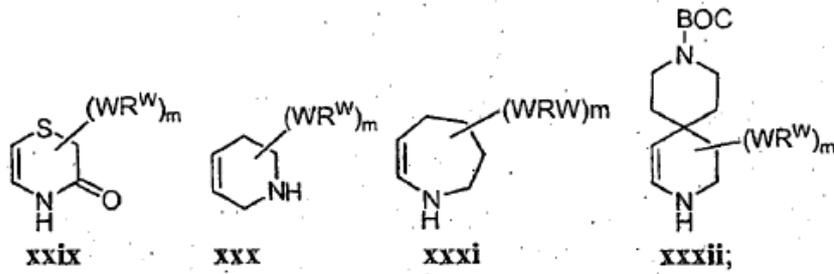
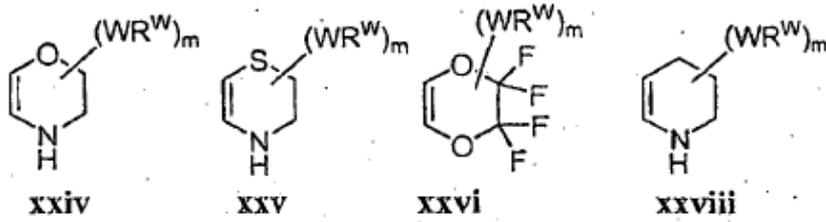
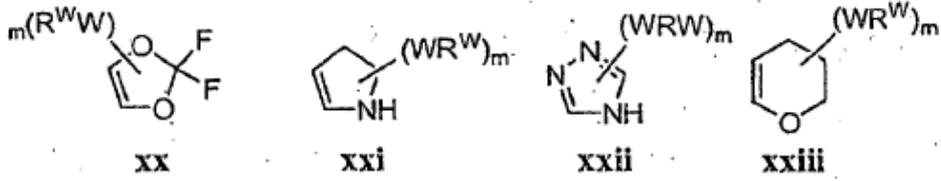
65

en el que el anillo A₁ es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

A₁ y A₂, juntos, es un anillo aromático, bicíclico o tricíclico de 8-14 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 5
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que A₁ es un fenilo opcionalmente sustituido.
4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que A₂ es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 10
5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que A₂ está seleccionado de entre:





35

40

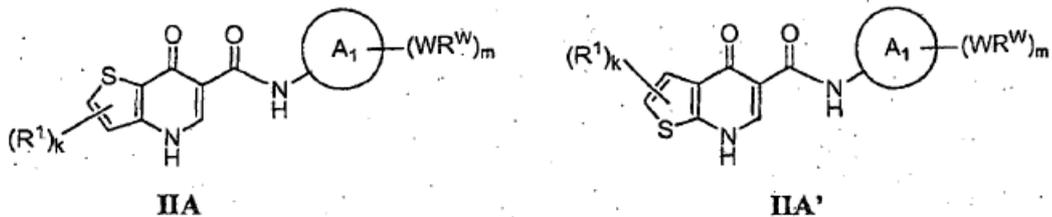
en el que el anillo A₂ está condensado con el anillo A₁ a través de dos átomos adyacentes del anillo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² y R⁴ es hidrógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R¹ es hidrógeno.

45

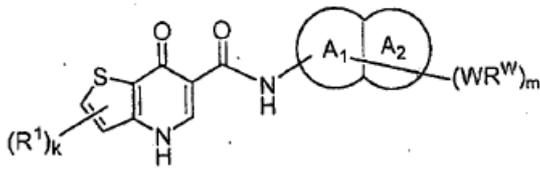
8. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IIA, la fórmula IIA', la fórmula IIB o la fórmula IIB':



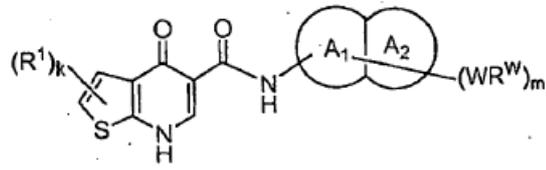
60

65

5



IIB



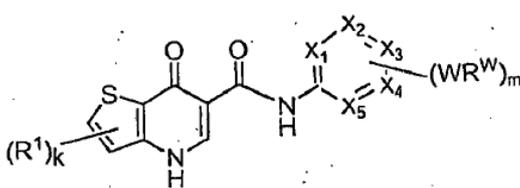
IIB'

10

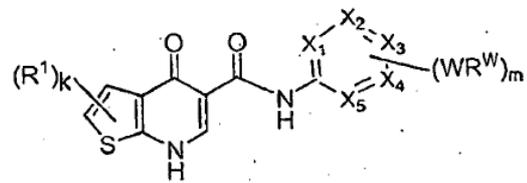
9. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIIA**, la fórmula **IIIA'**, la fórmula **IIIB**, la fórmula **IIIB'**, la fórmula **IIIC**, la fórmula **IIIC'**, la fórmula **IIID**, la fórmula **IIID'**, la fórmula **IIIE** o la fórmula **IIIE'**:

15

20



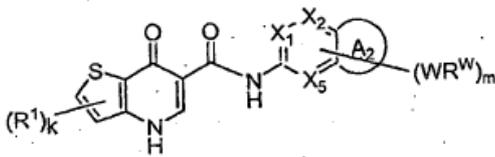
IIIA



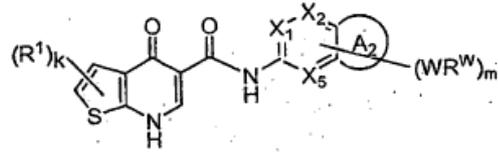
IIIA'

25

30



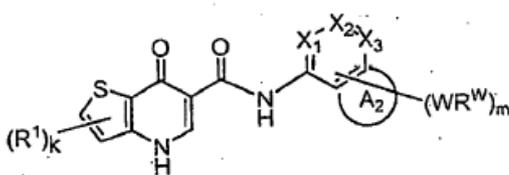
IIIB



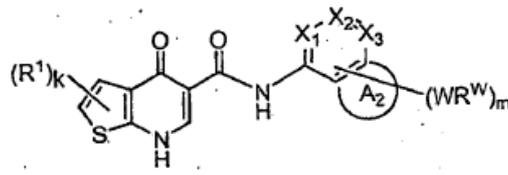
IIIB'

35

40



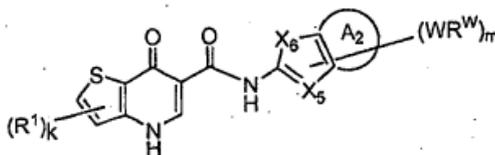
IIIC



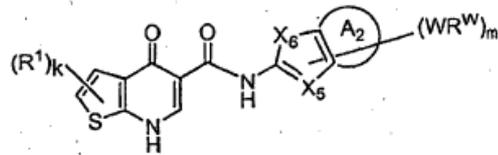
IIIC'

45

50



IIID

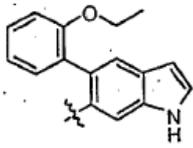


IIID'

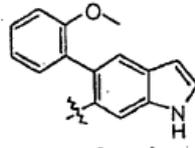
60

65

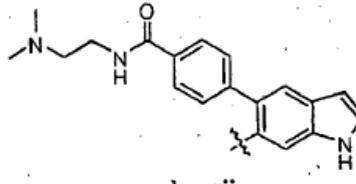
5



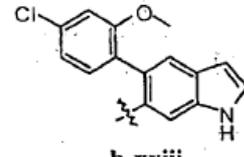
b-xx



b-xxi

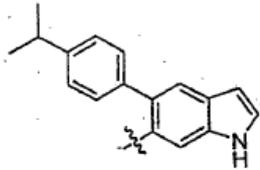


b-xxii

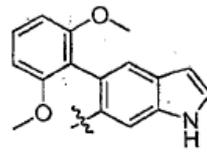


b-xxiii

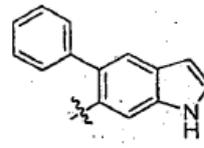
10



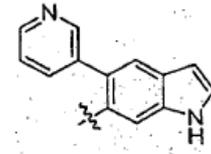
b-xxiv



b-xxv



b-xxvi



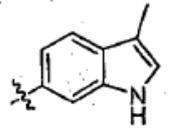
b-xxvii

15

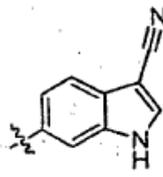
20

25

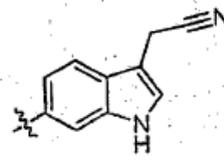
30



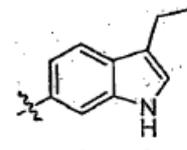
b-xxviii



b-xxix



b-xxx

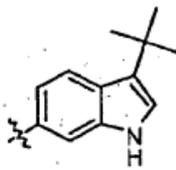


bxxxi

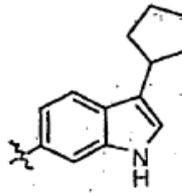
35

40

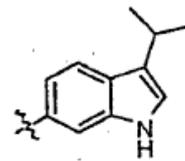
45



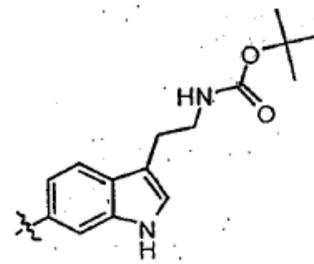
b-xxxii



b-xxxiii



b-xxxiv

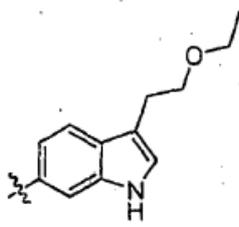


b-xxxv

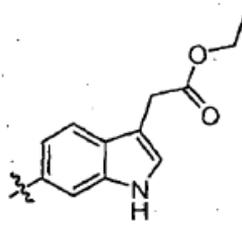
50

55

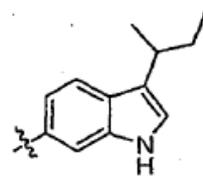
60



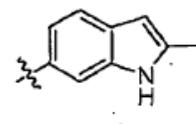
b-xxxvi



b-xxxvii



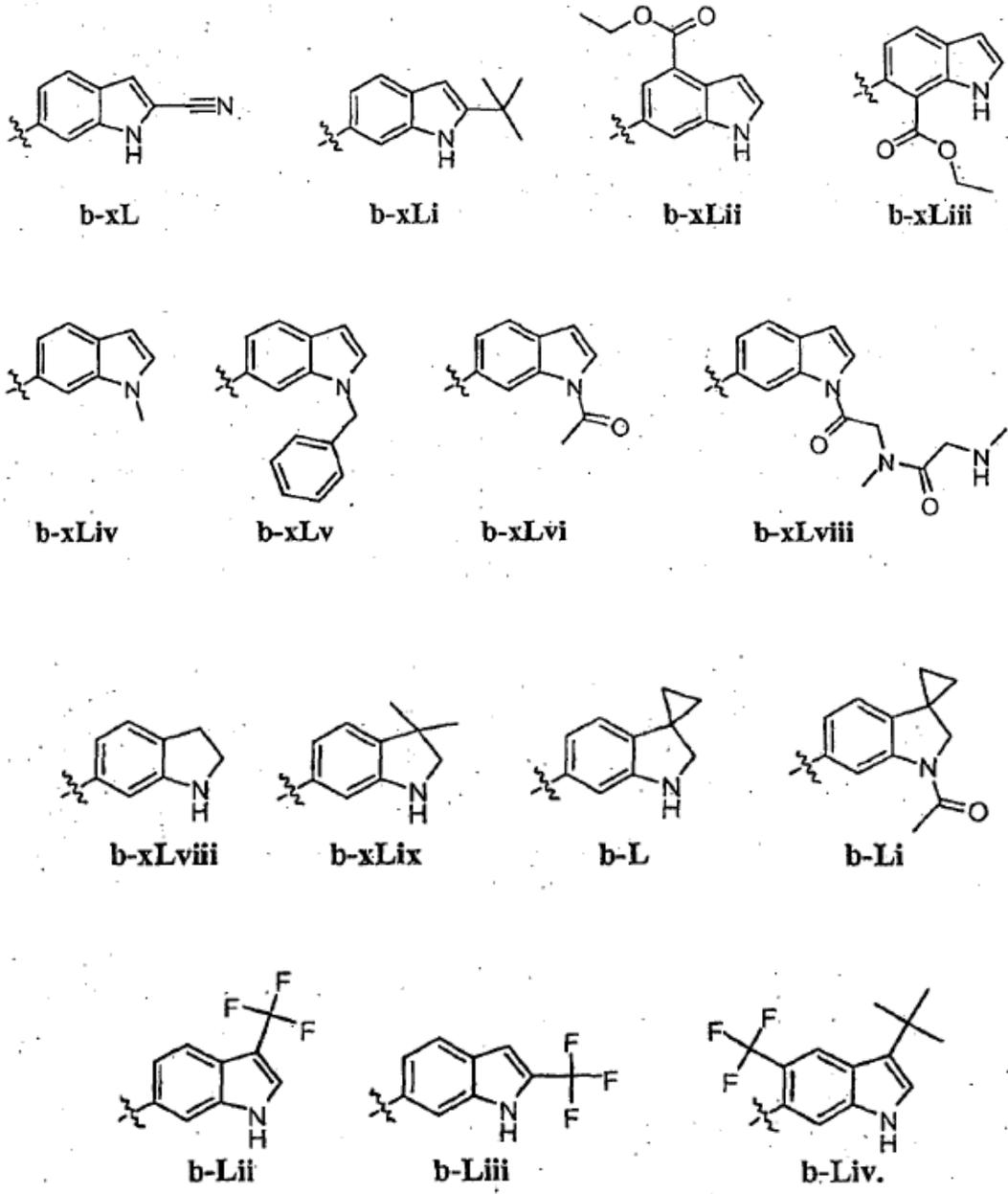
b-xxxviii



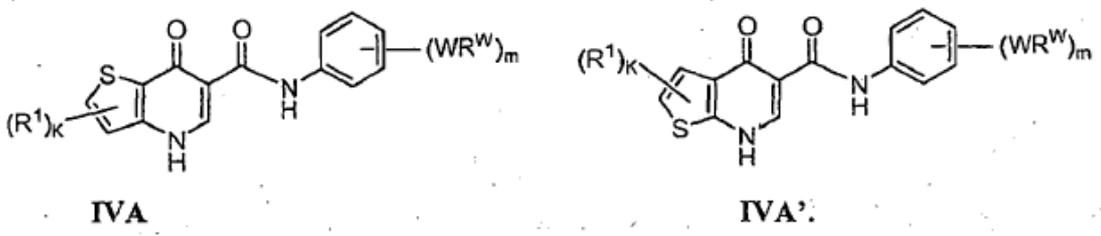
bxxxix

65

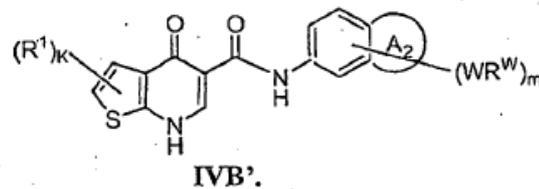
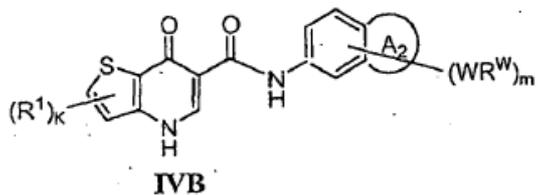
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



11. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IVA, la fórmula IVA', la fórmula IVB, la fórmula IVB', la fórmula IVC o la fórmula IVC':

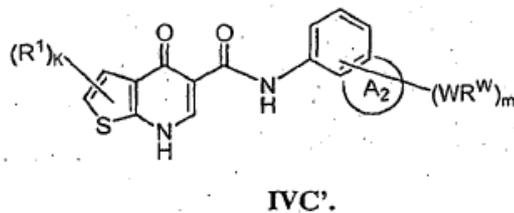
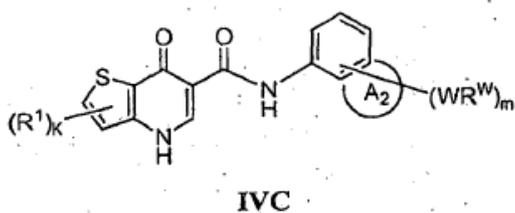


5



10

15

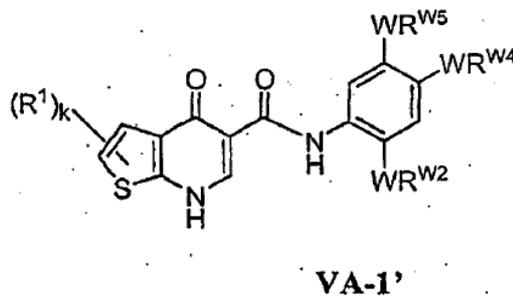
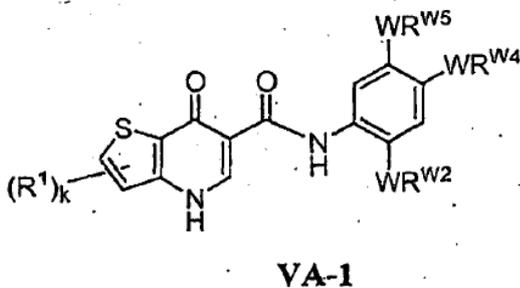


20

25 12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que el anillo A₂ es un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, con 0-3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N.

30 13. Compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA-1** o la fórmula **VA-1'**:

35



40

45

50

55

en el que cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, CN, CF₃, OCF₃, halo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, fenilo, heteroarilo C5-C10 o heterocíclico C3-C7, en el que dicho heteroarilo o heterocíclico tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho WR^{W2} y WR^{W4} está independiente y opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre -OR', -CF₃, -OCF₃, SR', S(O)R', SO₂R', -SCF₃, halo, CN, -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', CH₂CN, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')(R') o -(CH₂)N(R')(R'); y WR^{W5} está seleccionado de entre hidrógeno, halo, -OH, NH₂, CN, CHF₂, NHR', N(R')₂, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO₂R', -OR', CH₂OH, CH₂N(R')₂, C(O)OR', C(O)N(R')₂, SO₂NHR', SO₂N(R')₂, OSO₂N(R')₂, OSO₂CF₃ o CH₂NHC(O)OR'.

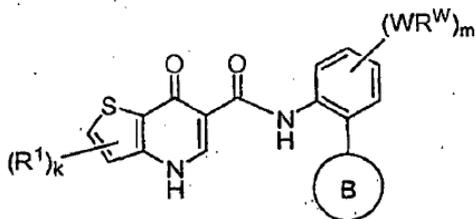
60

65

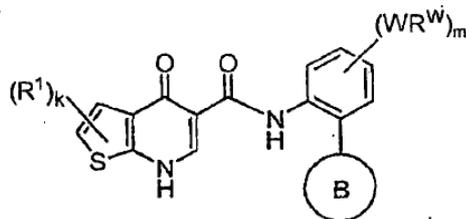
14. Compuesto según la reivindicación 11 en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA-2** o la fórmula **VA-2'**:

5

10



VA-2



VA-2'

15 en el que:

el anillo B es un anillo heterocíclico o heteroarilo, monocíclico o bicíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de $-Q-R^Q$,

20

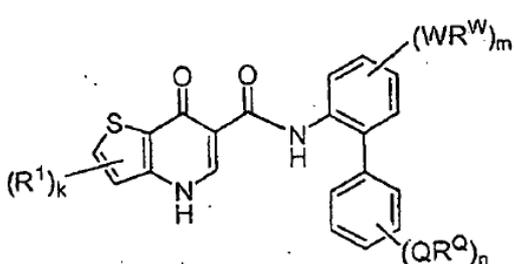
Q es W;
 R^Q es R^W ;
 m es 0-4; y
 n es 0-4.

25

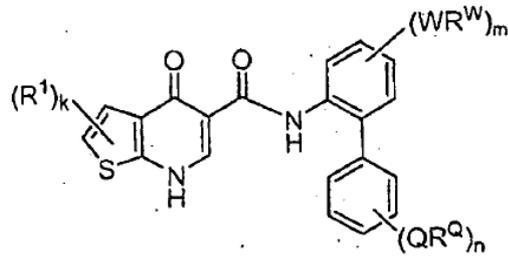
15. Compuesto según la reivindicación 11 en el que dicho compuesto tiene la fórmula VA-3 o la fórmula VA-3':

30

35



VA-3



VA-3'

40

en el que:

45

el anillo B es un anillo heterocíclico o heteroarilo, monocíclico o bicíclico, de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de $-Q-R^Q$,

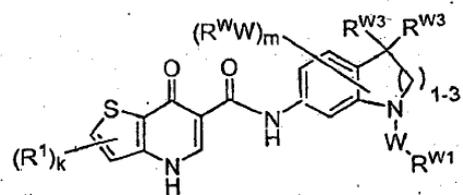
50

Q es W;
 R^Q es R^W ;
 m es 0-4; y
 n es 0-4.

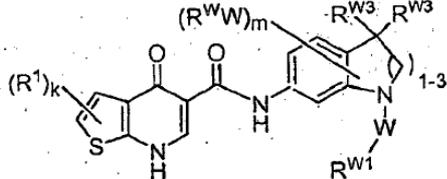
55

60

16. Compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula VB-1 o la fórmula VB-1':



VB-1



VB-1'

65

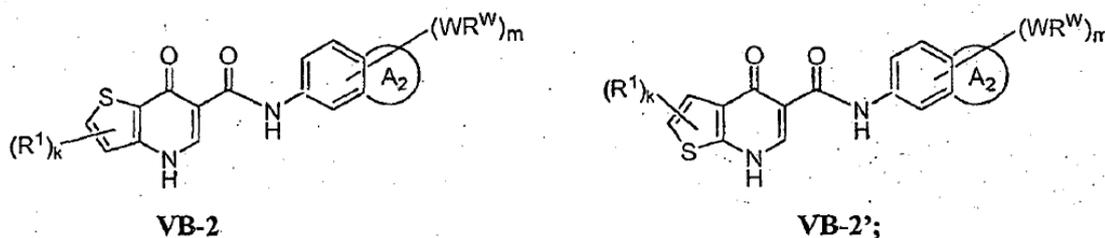
en el que:

R^{W1} es hidrógeno o alifático C1-C6;
 cada R^{W3} es hidrógeno o alifático C1-C6;
 u opcionalmente ambos R^{W3} forman, juntos, un anillo heterocíclico o cicloalquilo C3-C6 que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o NR', en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes WR^W ; y
 m es 0-4.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que WR^{W1} es hidrógeno, alifático C1-C6, C(O)alifático C1-C6 o C(O)alifático C1-C6.

18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que cada R^{W3} es hidrógeno, alquilo C1-C4; o ambos R^{W3} forman, juntos, un anillo cicloalifático C3-C6 o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho anillo cicloalifático o heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre WR^{W1} .

19. Compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VB-2** o la fórmula **VB-2'**:

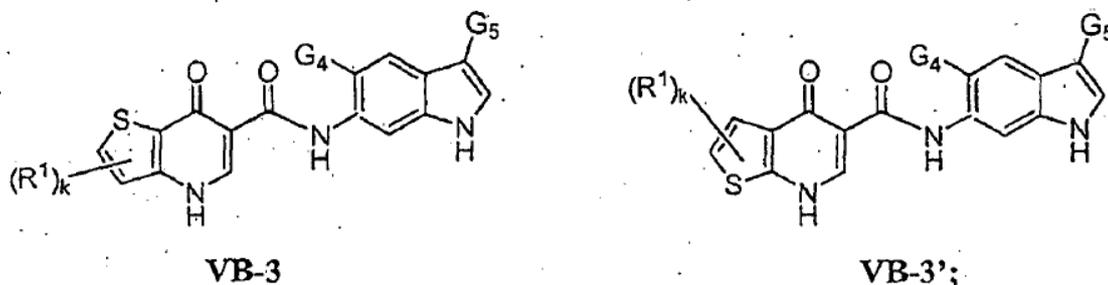


en el que:

el anillo A_2 es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo A_2 y el anillo fenilo condensado con el mismo tienen, juntos, hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre WR^W ; y
 m es 0-4.

20. Compuesto según la reivindicación 19 en el que el anillo A_2 es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VB-3** o la fórmula **VB-3'**:



en el que:

G_4 es hidrógeno, halo, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , alifático C1-C6 opcionalmente sustituido, arilalquilo C1-C6 o un fenilo, en el que G_4 está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes WR^W ; en el que hasta dos unidades metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente sustituidas con $-CO-$, $-CONR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-O-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'CO-$, $-S-$, $-NR'-$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ o $-NR'SO_2NR'-$.
 G_5 es hidrógeno, CN, o un alifático C1-C6 opcionalmente sustituido;

en el que dicho sistema de anillo indol está opcionalmente sustituido adicionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre WR^W.

22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre

5

10

15

20

25

30

35

40

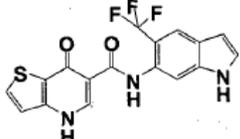
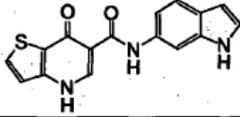
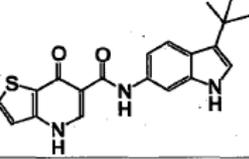
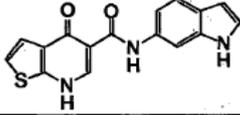
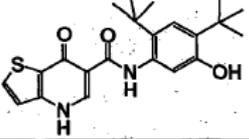
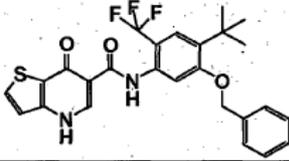
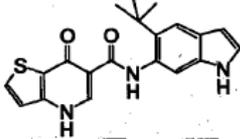
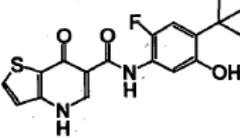
45

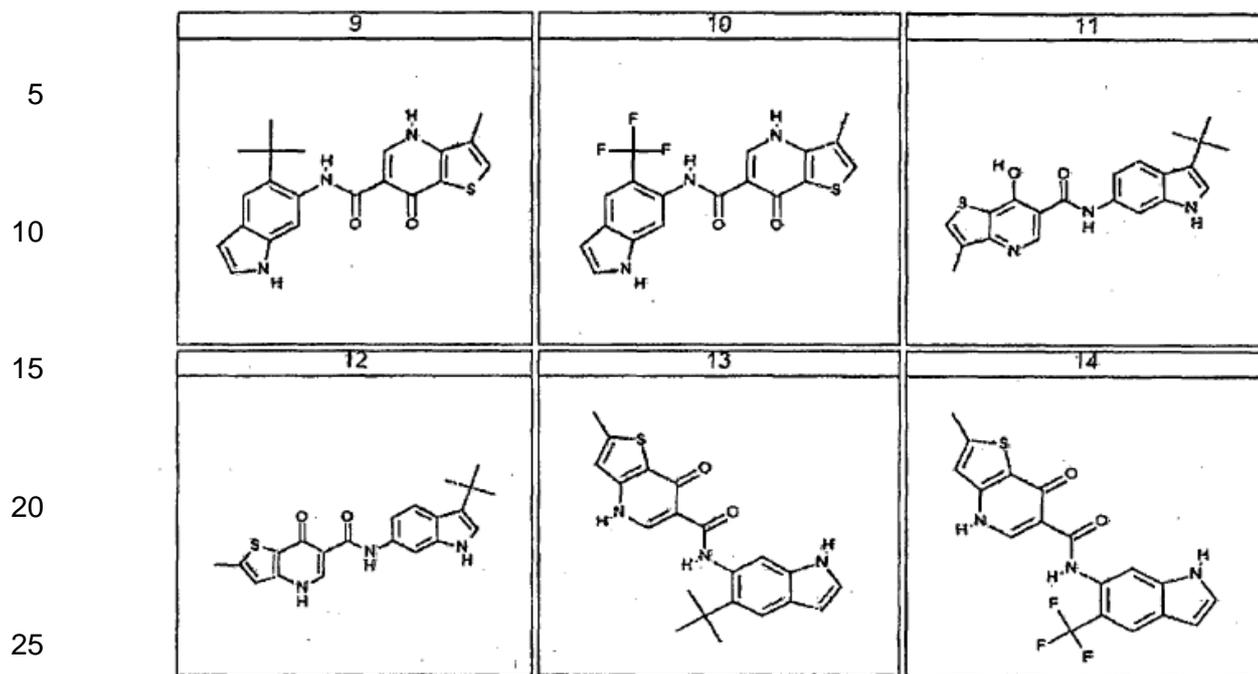
50

55

60

65

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	



23. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y un transportador o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

24. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está seleccionada de entre la fibrosis quística, el enfisema hereditario, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, el angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, la quilomicronemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, tales como la enfermedad de células I/pseudo-Hurler, la mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, la poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, la diabetes mellitus, el enanismo de Laron, la deficiencia de mieloperoxidasa, el hipoparatiroidismo primario, el melanoma, la glucanosis CDG de tipo 1, el hipertiroidismo congénito, la osteogénesis imperfecta, la hipofibrinogenemia hereditaria, la deficiencia de ACT, la diabetes insípida (DI), la DI neurohipofisaria, la DI nefrogénica, el síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, la ataxia espinocerebelosa de tipo I, la atrofia muscular espinobulbar, la atrofia dentatorubro palidoluisiana y la 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), la enfermedad de Fabry, el síndrome de Strausler-Scheinker, la EPOC, la enfermedad del ojo seco, o la enfermedad de Sjorgen.

25. Kit para su 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 según la reivindicación 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.

26. Kit según la reivindicación 25, que comprende adicionalmente instrucciones para

- a) poner en contacto un compuesto 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 de CFTR o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional con la actividad del CFTR o fragmento del mismo en presencia de una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

27. Kit según la reivindicación 26, en el que la etapa de comparar la actividad de dicho CFTR o fragmento del mismo proporciona una medida de la densidad de dicho CFTR o fragmento del mismo.

5

28. Kit según la reivindicación 27, que comprende adicionalmente instrucciones para

- a) poner en contacto un compuesto 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 de dicho CFTR o fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional con la actividad del CFTR o fragmento del mismo en presencia de una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

10

29. Kit según la reivindicación 28, en el que la etapa de comparar la actividad de dicho CFTR o fragmento del mismo proporciona una medida de la densidad de dicho CFTR o fragmento del mismo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65