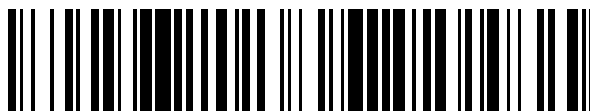


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 735**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 08831883 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2187884**

54 Título: **Isotiazolopiridinonas útiles para el tratamiento de (entre otros) fibrosis quística**

30 Prioridad:

**24.08.2007 US 957750 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GALLARDO-GODOY, ALEJANDRA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 578 735 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).

**Isotiazolopiridinonas útiles para el tratamiento de (entre otros) fibrosis quística****DESCRIPCIÓN**

5

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores del regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística ("CFTR") y a composiciones de los mismos. En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR usando tales moduladores.

10

**Antecedentes de la invención**

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

15

20

Los transportadores ABC regulan una variedad de funciones fisiológicas importantes dentro del cuerpo y proporcionan defensa contra compuestos ambientales peligrosos. Debido a esto, representan posibles dianas para los fármacos importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas a defectos en el transportador, prevención del transporte del fármaco fuera de la célula diana, e intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC puede ser beneficiosa.

25

Un miembro de la familia de los transportadores ABC comúnmente asociado a enfermedad es el canal de aniones mediado por AMPc/ATP, CFTR. CFTR se expresa en una variedad de tipos de células, que incluyen células del epitelio absorbentes y secretoras, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, además de la actividad de otros canales de iones y proteínas. En células del epitelio, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos a través del cuerpo, que incluye tejido respiratorio y digestivo. CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína constituida de una repetición en tándem de dominios transmembrana, que contiene cada uno seis hélices transmembranarias y un dominio de unión a nucleótido. Los dos dominios transmembrana está enlazados por un dominio regulador (R) polar grande con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad de canales y el tráfico celular.

30

35

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 produce mutaciones en CFTR, produciendo fibrosis quística ("CF"), la enfermedad genética letal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 lactantes en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas llevan una única copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad evidentes. A diferencia, los individuos con dos copias del gen asociado a CF padecen los efectos debilitantes y letales de la CF, que incluyen enfermedad pulmonar crónica.

40

45

En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR endógenamente expresadas en epitelios respiratorios conducen a secreción apical de aniones reducida, causando un desequilibrio en el transporte de iones y de fluido. La disminución resultante en el transporte de iones contribuye a una potenciada acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas concomitantes que por último lugar producen la muerte en pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF normalmente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, produce muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad es disminuida entre mujeres con fibrosis quística. A diferencia de los graves efectos de dos copias del gen asociado a CF, individuos con una única copia del gen asociado a CF presentan elevada resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de diarrea – que quizás explica la frecuencia relativamente alta del gen de CF dentro de la población.

50

55

El análisis de secuencias del gen de CFTR de cromosomas de CF ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha se han identificado > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR, y se denomina comúnmente  $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada a una enfermedad grave.

60

La deleción del residuo 508 en  $\Delta F508$ -CFTR previene el plegamiento correcto de la proteína naciente. Esto produce la incapacidad de la proteína mutante a salir del ER, y circular a la membrana plasmática. Como resultado, el

65

número de canales presentes en la membrana está muy por debajo del observado en células que expresan CFTR no mutante. Además del tráfico alterado, la mutación produce selección defectuosa de canales. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la selección defectuosa conducen a un transporte de aniones reducido a través de epitelios que conduce a transporte de iones y de fluido defectuoso (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han mostrado que los números reducidos de  $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, no obstante inferiores a CFTR no mutante (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., arriba; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de  $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedad en CFTR que producen tráfico, síntesis y/o selección de canales defectuosa podrían regularse por incremento o por disminución para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

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

Estos elementos trabajan juntos para lograr el transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectiva dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente sobre la membrana apical y la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa y canales de  $\text{Cl}^-$  expresados sobre la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro del lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que puede entonces abandonar pasivamente la célula mediante canales de  $\text{Cl}^-$ , produciendo un transporte vectorial. La disposición del co-transportador de  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa y los canales de  $\text{K}^+$  de la membrana basolateral sobre la superficie basolateral y CFTR sobre el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante CFTR sobre el lado luminal. Debido a que es probable que el agua nunca sea transportada activamente por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de minúsculos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo global de sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no directamente producidas por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Éstas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por limitación del flujo de aire que es progresiva y no completamente reversible. La limitación del flujo de aire es debida a hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores de CFTR mutante o no mutante ofrecen un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y la eliminación mucociliar alterada, que es común en EPOC. Específicamente, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluido dentro del líquido superficial de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido pericilar. Esto conduciría a eliminación mucociliar potenciada y a una reducción en los síntomas asociados a EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de lágrima y perfiles de lípidos, proteínas y mucina de la película lacrimal anormales. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen edad, cirugía ocular Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones mediante CFTR potenciaría el transporte de fluido desde las células endoteliales de la córnea y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación de la córnea. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados a enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario ataca a las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, que incluyen ojo, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina e intestino. Los síntomas incluyen ojo, boca y vagina secos, además de enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada a artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico de proteínas defectuoso produce la enfermedad, para la que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Como se ha tratado anteriormente, se cree que la delección del residuo 508 en  $\Delta F508$ -CFTR previene que la proteína naciente se pliegue correctamente, produciendo la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y el tránsito a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de tejidos epiteliales es significativamente reducido. En realidad, se ha mostrado que este fenómeno celular de procesamiento en el RE defectuoso de transportadores ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente no solo para la enfermedad de CF, sino para una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y heredadas. Las dos formas por las que la maquinaria del RE puede funcionar mal es tanto por la pérdida de acoplamiento a exportación del RE de las proteínas que conducen a la degradación, como por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/erróneamente plegadas [Aridor M et al., Nature Med., 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B.S., et al., Neurochem. International, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., Swiss Med Wkly, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., TIPS, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P. et al., Human Mut., 14, pp. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas a la primera clase de mal funcionamiento del RE son fibrosis quística (debido a  $\Delta F508$ -CFTR erróneamente plegado como se ha tratado anteriormente), enfisema hereditario (debido a  $\alpha 1$ -antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-

fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas de procesamiento de lisosomas), Sandhof/Tay-Sachs (debida a  $\beta$ -hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debida a la UDP-glucuroniltransferasa siálica), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de la hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas a la última clase del mal funcionamiento del RE son glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a  $\alpha$ 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida a procolágeno tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debida a fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a  $\alpha$ 1-antiquimotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria (debida a la hormona vasopresina/receptor V2), DI nefrogénica (debida a acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie-Tooth (debido a la proteína mielina periférica 22), enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (debida a  $\beta$ APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry (debida a la  $\alpha$ -galactosidasa A lisosómica) y el síndrome de Sträussler-Scheinker (debido a un defecto en el procesamiento de Prp).

Además de la regulación por incremento de la actividad de CFTR, el reducir la secreción de aniones por los moduladores de CFTR puede ser beneficioso para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte del agua epitelial aumenta espectacularmente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogos. El mecanismo implica la elevación de AMPc y la estimulación de CFTR.

Aunque hay numerosas causas de la diarrea, las principales consecuencias de las enfermedades diarreicas, resultantes del excesivo transporte de cloruro, son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, crecimiento alterado y muerte.

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

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

La diarrea en animales de establo y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como diarreas neonatales, es una causa importante de muerte en estos animales. La diarrea puede resultar de cualquier transición importante, tal como destete o movimiento físico, además de en respuesta a una variedad de infecciones bacterianas o virales y generalmente se produce dentro de las primera horas de vida del animal.

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

Los síntomas de la infección rotaviral incluyen la secreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus producen una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una mayor tasa de mortalidad que la infección rotaviral. Frecuentemente, sin embargo, un animal joven puede infectarse con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos de una vez. Esto aumenta espectacularmente la gravedad de la enfermedad.

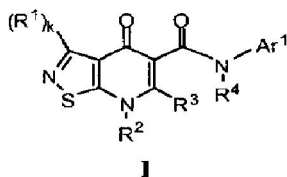
Por consiguiente, existe la necesidad de moduladores de la actividad de CFTR, y composiciones de los mismos, que puedan usarse para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

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

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

## Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad de transportadores ABC. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



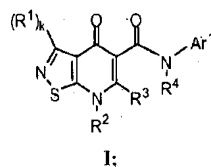
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $Ar^1$  se describen generalmente y en clases y subclases más adelante.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo I, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espino-cerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Sjögren.

### 35 Descripción detallada de la invención

#### *I. Descripción general de compuestos de la invención*

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



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

$Ar^1$  es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo de 5-12 miembros, monocíclico o bicíclico, aromático, parcialmente insaturado, o saturado, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que  $Ar^1$  tiene m sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de  $-WR^w$ ;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas con O,  $-CO-$ ,  $-CS-$ ,  $-COCO-$ ,  $-CONR^1-$ ,  $-CONR^1NR^1-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR^1CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^1CONR^1-$ ,  $-C(O)NR^1-$ ,  $-OCONR^1-$ ,  $-NR^1NR^1-$ ,  $-NR^1NR^1CO-$ ,  $-NR^1CO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^1-$ ,  $-SO_2NR^1-$ ,  $NR^1SO_2-$  o  $NR^1SO_2NR^1-$ ;

m es 0-5;

k es 0-1

cada uno de R<sup>1</sup> es independientemente -X-R<sup>x</sup>;

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de X están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR'-, -SO<sub>2</sub>NR'-, NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'-;

R<sup>x</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con -X-R<sup>x</sup>;

R' está seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

## 2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos generalmente anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

El término "transportador ABC", como se usa en el presente documento, significa una proteína transportadora ABC o un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión, en el que dicha proteína o fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. El término "dominio de unión", como se usa en el presente documento, significa un dominio sobre 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.

El término "CFTR", como se usa en el presente documento, significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o una mutación del mismo que es capaz de regular la actividad, que incluye, pero no se limita a, ΔF508-CFTR y G551D-CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones CFTR).

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

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. Adicionalmente, 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 ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente anteriormente, o como se ejemplifica por clases particulares, subclases y especies de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con el término "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", si va precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en una cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes concebidas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines es uno que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o

que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o 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 unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otro modo, grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo. Grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo unido por puentes tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo, o tricíclico unido por puentes tal como adamantilo.

El término “heteroalifático”, como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están independientemente sustituidos con uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifáticos” o “heterocíclicos”.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos, en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene tres a catorce miembros de anillo en el que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluye 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-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi”, o “tioalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o de azufre (“tioalquilo”).

Los términos “haloalifático” y “haloalcoxi” significan alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I. Ejemplos de haloalifático incluyen -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>- o perhaloalquilo, tal como -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo de arilo”. El término “arilo” también se refiere a sistemas de anillos de heteroarilo como se define en el presente documento más adelante.

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

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo están seleccionados de halógeno; -R<sup>o</sup>; -OR<sup>o</sup>; -SR<sup>o</sup>; 1,2-metilenodioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(=S)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -C(=NH)-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R<sup>o</sup> en los que cada aparición independiente de R<sup>o</sup> está seleccionada de hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6

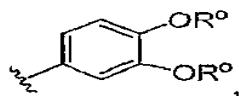
miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph) o -CH<sub>2</sub>(Ph), o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, sobre el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada grupo R° está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R° están seleccionados de NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o haloalifático C<sub>1-4</sub>, en los que cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> anteriores de R° está sin sustituir.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, están seleccionados de aquellos enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo) o =NR\*, en los que cada R\* está seleccionado independientemente de hidrógeno o un alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R\* están seleccionados de NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), en los que cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> anteriores de R\* está sin sustituir.

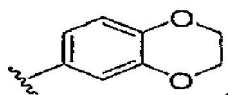
Sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático están seleccionados de -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>; en los que R<sup>+</sup> es hidrógeno, un alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>+</sup>, sobre el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada grupo R<sup>+</sup> está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8-miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo de fenilo de R<sup>+</sup> están seleccionados de NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), en los que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> de R<sup>+</sup> está sin sustituir.

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

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento), se toman conjuntamente junto con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida para formar un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8-miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: a) dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman conjuntamente con aquel átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R°)<sub>2</sub>, en la que ambas apariciones de R° se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman conjuntamente con ambos de aquellos átomos para formar un anillo, por ejemplo, en el que un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR°



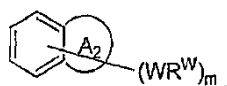
estas dos apariciones de R° se toman conjuntamente con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado que contiene oxígeno de 6 miembros:





Se apreciará que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de  $R^\circ$  (o  $R^+$ , o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

Un enlace de sustituyente en, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos, como se muestra más adelante, significa que el sustituyente puede unirse a cualquier átomo de anillo sustituible sobre cualquier anillo del sistema de anillos bicíclicos:



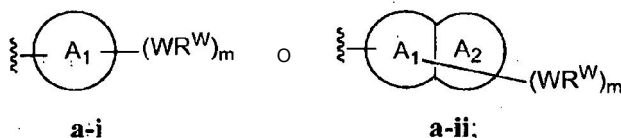
A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si  $R^5$  en los compuestos de fórmula I es hidrógeno, los compuestos de fórmula I pueden existir como tautómeros:



Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo 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 con deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono con un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

### 3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo:

En algunas realizaciones de la presente invención,  $\text{Ar}^1$  está seleccionado de:



en la que el anillo  $A_1$  es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

$A_1$  y  $A_2$ , juntos, es un anillo de arilo aromático, bicíclico o tricíclico de 8-14 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

triazinilo opcionalmente sustituido. O, A<sub>1</sub> es un piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A<sub>1</sub> 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 realizaciones, A<sub>1</sub> es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

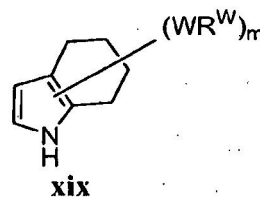
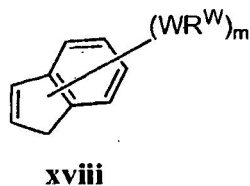
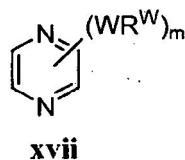
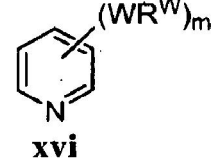
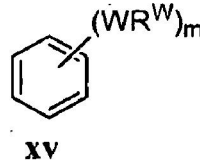
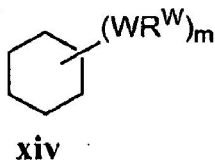
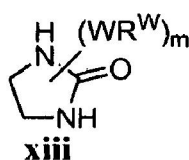
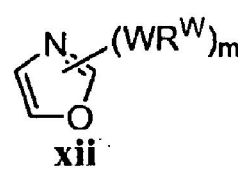
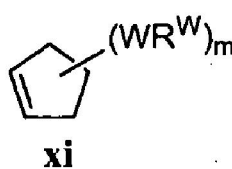
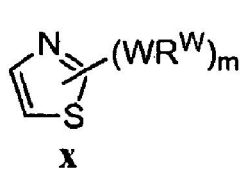
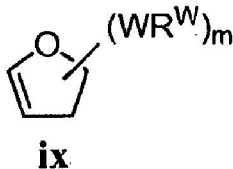
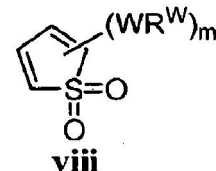
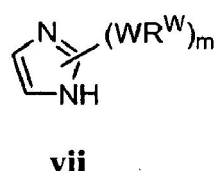
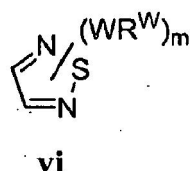
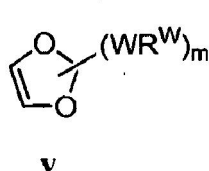
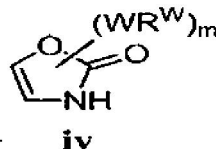
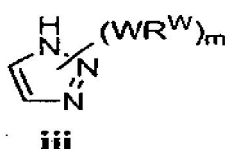
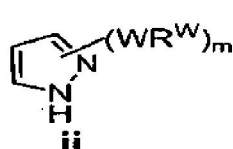
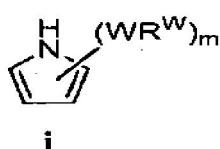
En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido. O, A<sub>2</sub> es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

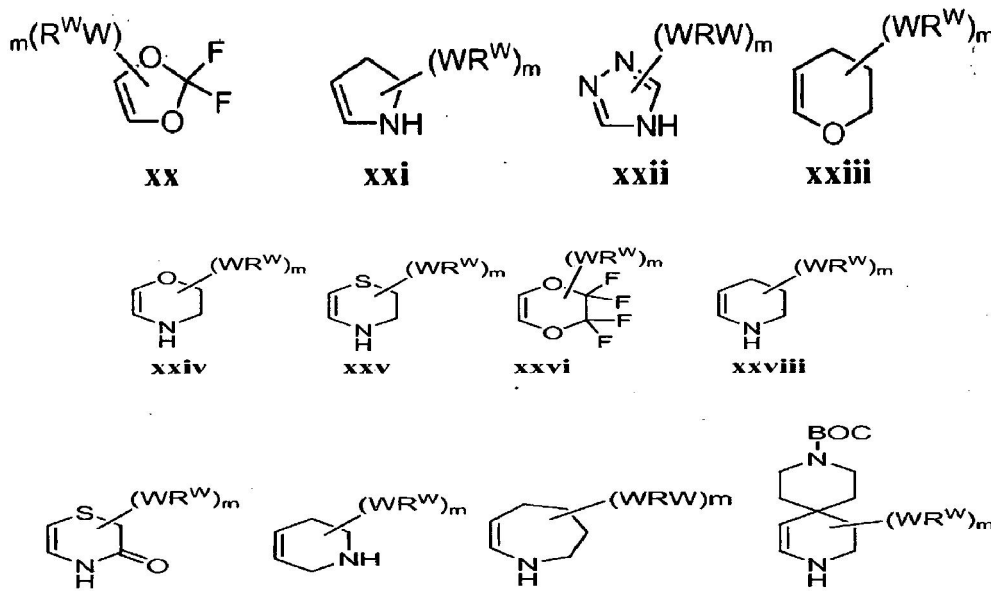
En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, A<sub>2</sub> es un pirrolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen piperidilo, piperazilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, etc.

En algunas realizaciones, A<sub>2</sub> es un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, A<sub>2</sub> es un anillo carbocíclico saturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

En algunas realizaciones, el anillo A<sub>2</sub> está seleccionado de:





en las que el anillo A<sub>2</sub> está condensado con el anillo A<sub>1</sub> mediante dos átomos de anillo adyacentes.

En otras realizaciones, W es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas con O, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -C(O)NR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR', y R<sup>w</sup> es R' o halógeno.

En otras realizaciones más, cada aparición de WR<sup>w</sup> es independientemente -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, t-butilo, perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -CHF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br o -COOR', -COR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')(R'), -O(CH<sub>2</sub>)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', -(CH<sub>2</sub>)OR', 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 de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')(R') o -(CH<sub>2</sub>)N(R')(R').

En una realización de Ar<sup>1</sup> en la fórmula a-i, el anillo A<sub>1</sub> es un anillo de fenilo, m es 2, y cada WR<sup>w</sup> es independientemente -CF<sub>3</sub>, o anillo heterocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización de Ar<sup>1</sup> en la fórmula a-i, el anillo A<sub>1</sub> es un anillo de fenilo, m es 2 o 3, y cada WR<sup>w</sup> es independientemente -OH, -CF<sub>3</sub>, o grupo cicloalifático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización de Ar<sup>1</sup> en la fórmula a-i, el anillo A<sub>1</sub> es un anillo de fenilo, m es 2 o 3, y cada WR<sup>w</sup> es independientemente -OH, -F, o grupo cicloalifático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, m es 0. O, m es 1. O, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En todavía otras realizaciones, m es 4.

En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son simultáneamente hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, k es 1 o 2 y cada R<sup>1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, k es 1 y R<sup>1</sup> es halógeno.

En una realización, k es 1 y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización, k es 1 y R<sup>1</sup> es Me.

En una realización, k es 1 y R<sup>1</sup> es -CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, X es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituida en la que una o dos unidades de metileno no adyacentes están opcionalmente e independientemente sustituidas con O, NR', S, SO<sub>2</sub>, o COO, CO, y R<sup>x</sup> es R' o halógeno. En otras realizaciones más, cada aparición de XR<sup>x</sup> es independientemente -alquilo C<sub>1-3</sub>, -O(alquilo C<sub>1-3</sub>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, OH, -COOR', -COR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')(R'), -O(CH<sub>2</sub>)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', -(CH<sub>2</sub>)OR', fenilo opcionalmente sustituido, -N(R')(R'),

$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$  o  $-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')(\text{R}')$ .

En una realización,  $\text{R}^1$  es H, alifático  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halógeno o cicloalifático  $\text{C}_3\text{-C}_6$ .

5 En algunas realizaciones,  $\text{R}^4$  es hidrógeno. En cierta otra realización,  $\text{R}^4$  es alifático  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado.

En algunas realizaciones,  $\text{R}^w$  está seleccionado de halógeno, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCHF}_2$ , Me, Et,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $\text{CHMeEt}$ , n-propilo, t-butilo, -OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{SCHF}_2$ , SEt,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{Et})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , SPh,  $\text{SO}_2$ -(amino-  
 10 piridilo),  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{SO}_2\text{NHPH}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N-morfolino}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N-pirrolidilo}$ , N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-on-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,  $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{Et}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{Me}$ , 2-indolilo, 5-indolilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ , O-(2,3-dimetilfenilo), 5-metilfurilo,  $-\text{SO}_2\text{-N-piperidilo}$ , 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, O-butilo,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ , isopropenilo, n-butilo, O-(2,4-diclorofenilo),  $\text{NHSO}_2\text{PhMe}$ , O-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo), fenilhidroximetilo, 2-metilpirrolilo, 3-fluoropirrolilo, 3,3-difluoropirrolilo, 3,3-dimetilpirrolilo, 2,5-dimetilpirrolilo,  $\text{NHCOCH}_2\text{C}(\text{Me})_3$ , O-(2-terc-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 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- $\text{OCF}_3$ -fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-isopropiloxycarbonilfenilo, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metansulfonil-fenilo, 4-metansulfonil-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,  $-\text{NHCO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{Me}$ , N-pirrolidinilo,  $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2$  N-piperidina,  $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2$  N-morfolina,  $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $\text{COCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{COCH}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Et}$ , O-propilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ , aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo,  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CHOHMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclooctilo, 1-metil-1-cicloheptilo,  $\text{C}(\text{Et})_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $\text{C}(\text{Et})_3$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ , 2-aminometilfenilo, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etinilo, ciclohexilo, 4-metilpiperidinilo,  $-\text{OCO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ ,  $\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2$ -tetrahydrofuran-3-ilo,  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ , o 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo.

En una realización,  $\text{R}'$  es hidrógeno.

En una realización,  $\text{R}'$  es un grupo alifático  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$  o  $\text{OCHF}_2$ , en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático  $\text{C}_1\text{-C}_8$  están opcionalmente sustituidas con  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{OCON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2-$  o  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ .

En una realización,  $\text{R}'$  es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que  $\text{R}'$  está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidas con  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{OCON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2-$  o  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ .

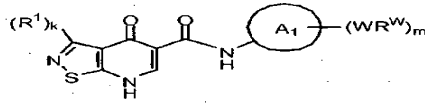
En una realización,  $\text{R}'$  es un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que  $\text{R}'$  está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidas con  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{OCON}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2-$  o  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ .

En una realización, dos apariciones de  $\text{R}'$  se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que  $\text{R}'$  está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidas con  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{CO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ , -

N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)CON(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -OCON(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)CO-, -S-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>- o -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIA**:

5

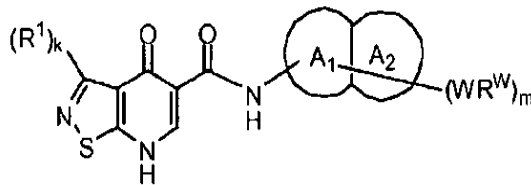


**IIA**

10

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

15



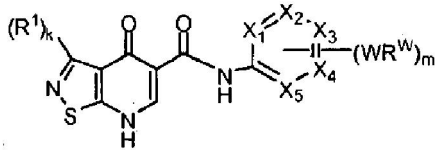
**IIB**

20

25

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

30



**IIIA**

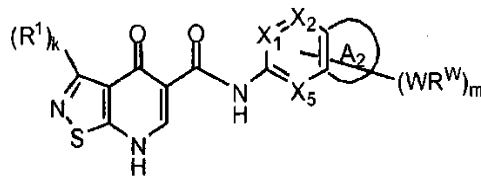
35

40

en la que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> está seleccionado independientemente de CH o N.

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

45



**IIIB**

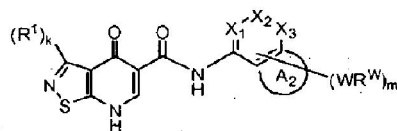
50

55

en la que cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> está seleccionado independientemente de CH o N.

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

60



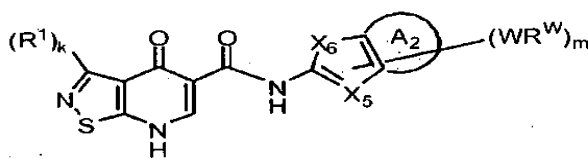
**IIIC**

65

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

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

5



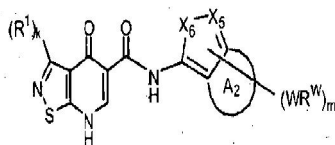
10

**IIID**

15 en la que  $X_5$  está seleccionado independientemente de CH o N y  $X_6$  es O, S o  $NR'$ .

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

20



25

**IIIE**

en la que  $X_5$  está seleccionado independientemente de CH o N y  $X_6$  es O, S o  $NR'$ .

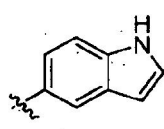
En algunas realizaciones de fórmula **IIIA**, cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  es CH.

30

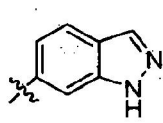
En algunas realizaciones de fórmula **IIIA**,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$ , tomados conjuntamente, es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

En algunas realizaciones de fórmula **IIIB**, o fórmula **IIIC**,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  o  $X_5$ , tomados conjuntamente con el anillo  $A_2$ , es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

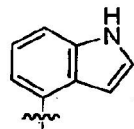
35



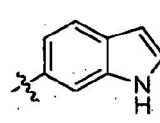
**b-i**



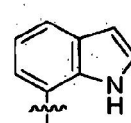
**b-ii**



**b-iii**

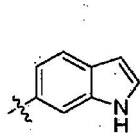


**b-iv**

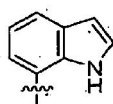


**b-v**

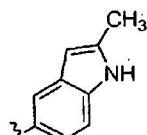
40



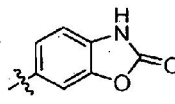
**b-vi**



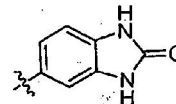
**b-vii**



**b-viii**



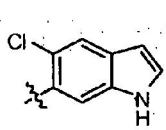
**b-ix**



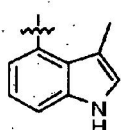
**b-x**

45

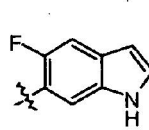
50



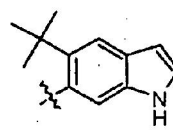
**b-xi**



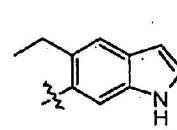
**b-xii**



**b-xiii**



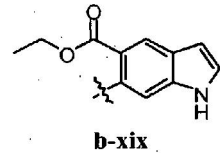
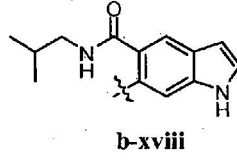
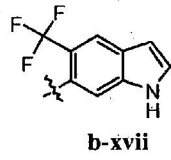
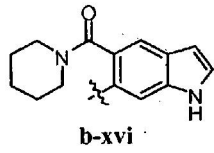
**b-xiv**



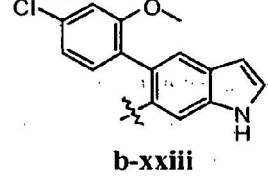
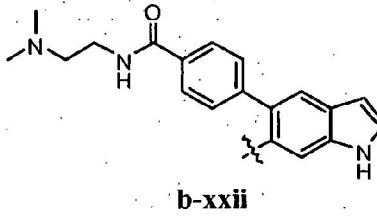
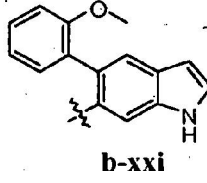
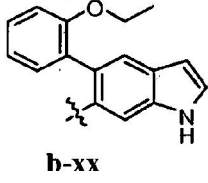
**b-xv**

60

65

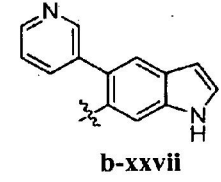
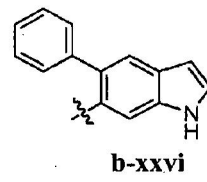
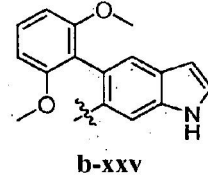
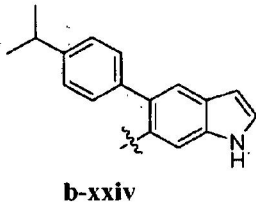


5



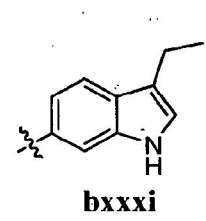
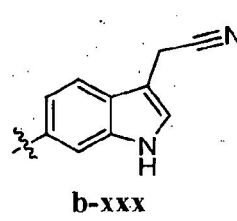
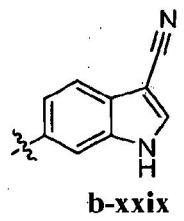
10

15



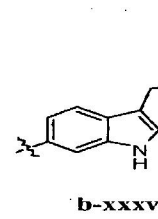
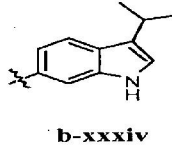
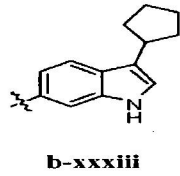
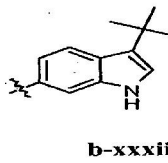
20

25



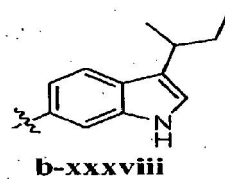
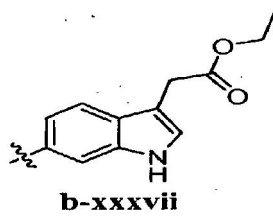
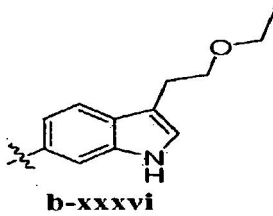
30

35



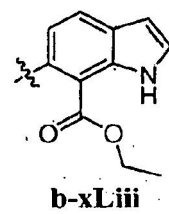
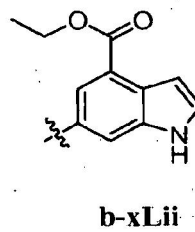
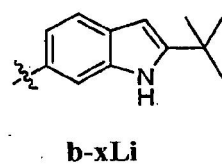
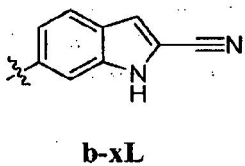
40

45



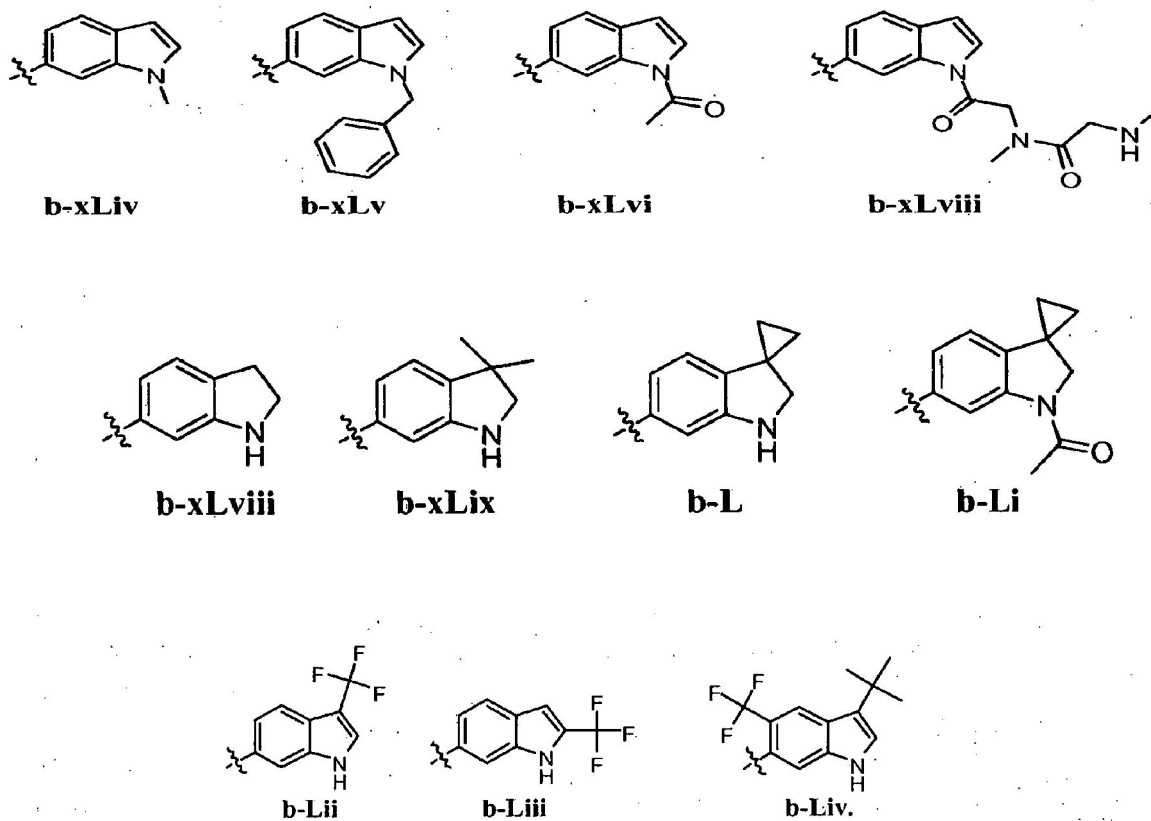
50

55



60

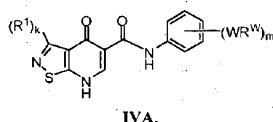
65



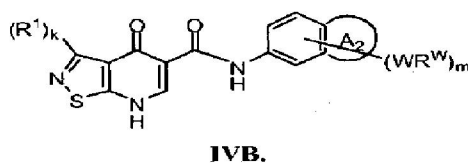
35 En algunas realizaciones,  $R^W$  está seleccionado de halógeno, ciano,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCHF_2$ , Me, Et,  $CH(Me)_2$ ,  $CHMeEt$ , n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe,  $SCF_3$ ,  $SCHF_2$ , SEt,  $CH_2CN$ ,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $N(Me)_2$ ,  $NHEt$ ,  $N(Et)_2$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)Ph$ ,  $C(O)NH_2$ , SPh,  $SO_2$ -(aminopiridilo),  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2Ph$ ,  $SO_2NHPH$ ,  $SO_2$ -N-morfolino,  $SO_2$ -N-pirrolidilo, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-on-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  $NHSO_2Me$ .

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

45 Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IV A**:



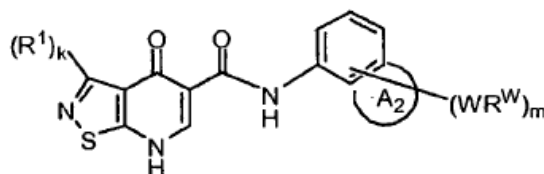
55 Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB**:



65



Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVC**:



**IVC.**

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

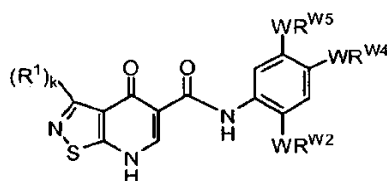
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVB**, o fórmula **IVC**, en las que el anillo  $A_2$  es un anillo de siete miembros saturado, insaturado o aromático opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S o N. Anillos a modo de ejemplo incluyen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

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

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

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

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



**VA-1**

en la que cada uno de  $WR^{W2}$  y  $WR^{W4}$  está seleccionado independientemente de hidrógeno, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, fenilo, heteroarilo  $C_5$ - $C_{10}$  o heterocíclico  $C_3$ - $C_7$ , en el que dicho heteroarilo o heterocíclico tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en el que dicho  $WR^{W2}$  y  $WR^{W4}$  está independientemente y opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-OR'$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $SR'$ ,  $S(O)R'$ ,  $SO_2R'$ ,  $-SCF_3$ , halógeno, CN,  $-COOR'$ ,  $-COR'$ ,  $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ ,  $-O(CH_2)N(R')(R')$ ,  $-CON(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2OR'$ ,  $-(CH_2)OR'$ ,  $CH_2CN$ , fenilo opcionalmente sustituido o fenoxi,  $-N(R')(R')$ ,  $-NR'C(O)OR'$ ,  $-NR'C(O)R'$ ,  $-(CH_2)_2N(R')(R')$  o  $-(CH_2)N(R')(R')$ ; y

$WR^{W5}$  está seleccionado de hidrógeno, halógeno,  $-OH$ ,  $NH_2$ , CN,  $CHF_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-NHC(O)OR'$ ,  $NHSO_2R'$ ,  $-OR'$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2N(R')_2$ ,  $C(O)OR'$ ,  $C(O)N(R')_2$ ,  $SO_2NHR'$ ,  $SO_2N(R')_2$ ,  $OSO_2N(R')_2$ ,  $OSO_2CF_3$  o  $CH_2NHC(O)OR'$ . O,  $WR^{W4}$  y  $WR^{W5}$  tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros que contiene 0-3 tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes  $WR^W$ .

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

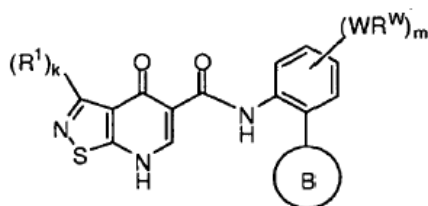
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-1**, en la que  $k$  es 1 y  $R^1$  es halógeno.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-1**, en la que  $k$  es 1 y  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_3$ .

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA-1**, en la que  $k$  es 1 y  $R^1$  es Me.

En el presente documento se desvelan compuestos de fórmula **VA-2**:

5



10

**VA-2**

15

en la que:

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

20

Q es W;

R<sup>Q</sup> es R<sup>W</sup>;

25

m es 0-4;

n es 0-4; y

R<sup>1</sup>, k, W y R<sup>W</sup> son como se han definido anteriormente.

30

En un caso, m es 0-2. O, m es 0. O m es 1.

En un caso, n es 0-2. O, n es 0. O, n es 1.

35

En otro caso, el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R<sup>Q</sup>. Anillos heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen N-morfolinilo, N-piperidinilo, 4-benzoil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 4-metil-piperidin-1-ilo.

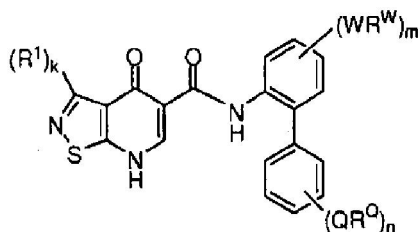
40

En otro caso, el anillo B es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R<sup>Q</sup>. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen bencimidazol-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo, piridin-4-ilo, indol-5-ilo, indol-2-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 2-acil-tien-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, 4-metil-tien-2-ilo, 5-ciano-tien-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.

45

En el presente documento se desvelan compuestos de fórmula **VA-3**:

50



55

**VA-3**

en la que:

60

Q es W;  
R<sup>Q</sup> es R<sup>W</sup>;

m es 0-4;

65

n es 0-4; y

$R^1$ ,  $k$ ,  $W$  y  $R^W$  son como se han definido anteriormente.

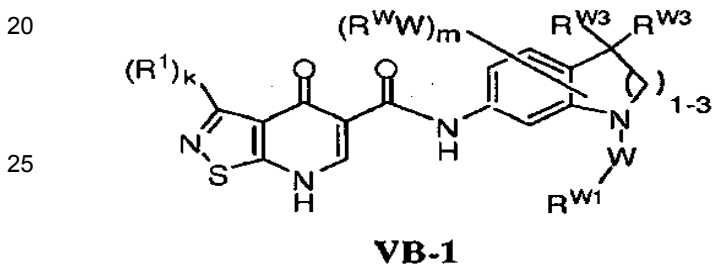
En un caso,  $n$  es 0-2.

5 En otro caso,  $m$  es 0-2. En un caso,  $m$  es 0. En un caso,  $m$  es 1. O,  $m$  es 2.

En un caso,  $QR^Q$  tomados conjuntamente es halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ , alifático  $C_1-C_6$ , O-alifático  $C_1-C_6$ , O-fenilo,  $NH$ (alifático  $C_1-C_6$ ), o  $N$ (alifático  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, en el que dicho alifático y fenilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, ciano,  $OH$  o  $CF_3$ , en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático  $C_1-C_6$  o alquilo  $C_1-C_6$  están opcionalmente sustituidas con  $-CO-$ ,  $-CONR'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR'CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR'CONR'$ ,  $-OCONR'$ ,  $-NR'CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $-SO_2NR'$ ,  $NR'SO_2-$  o  $-NR'SO_2NR'$ . En otro caso, el  $R'$  anterior es alquilo  $C_1-C_4$ .

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

En el presente documento se desvelan compuestos de fórmula **VB-1**:



30 en la que:

$R^{W1}$  es hidrógeno o alifático  $C_1-C_6$ ;

35 cada uno de  $R^{W3}$  es hidrógeno o alifático  $C_1-C_6$ ; o

ambos  $R^{W3}$  tomados conjuntamente forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$  o anillo heterocíclico que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de  $O$ ,  $S$  o  $NR'$ , en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes  $WR^W$ ;

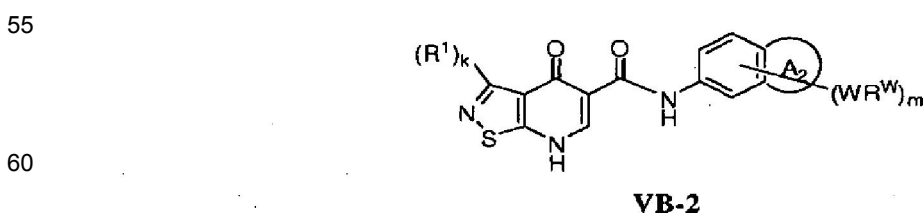
40  $m$  es 0-4; y

$k$ ,  $R^1$ ,  $W$  y  $R^W$  son como se han definido anteriormente.

45 En un caso,  $WR^{W1}$  es hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ ,  $C(O)$ -alifático  $C_1-C_6$  o  $C(O)O$ -alifático  $C_1-C_6$ .

En otro caso, cada  $R^{W3}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ . O, ambos  $R^{W3}$  tomados conjuntamente forman un anillo cicloalifático  $C_3-C_6$  o anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de  $O$ ,  $S$  o  $N$ , en el que dicho anillo cicloalifático o heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $WR^{W1}$ . A modo de ejemplo, tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, piperidilo opcionalmente sustituido, etc.

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



en la que:

65 el anillo  $A_2$  es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo  $A_2$  y el anillo de fenilo condensado al mismo tienen juntos hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de  $WR^W$ ;

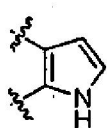
m es 0-4; y

W, R<sup>W</sup>, k y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente.

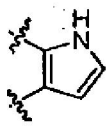
5 En una realización, el anillo A<sub>2</sub> es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

En una realización, el anillo A<sub>2</sub> es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o triazolilo. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen:

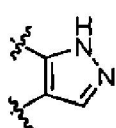
10



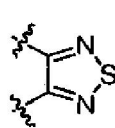
aa



bb



cc



dd

15

20



ee



ff



gg;

25

en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido como se expone anteriormente.

30 En otra realización, el anillo A<sub>2</sub> es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen piridilo, pirazinilo o triazinilo. En otra realización, dicho anillo es un piridilo opcionalmente.

En una realización, el anillo A<sub>2</sub> es fenilo.

35 En otra realización, el anillo A<sub>2</sub> es pirrolilo, pirazolilo, piridilo o tiadiazolilo.

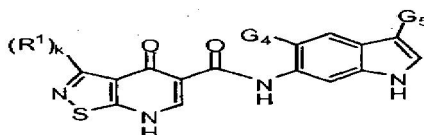
W a modo de ejemplo en la fórmula **VB-2** incluye un enlace, C(O), C(O)O o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 R<sup>W</sup> a modo de ejemplo en la fórmula **VB-2** incluyen ciano, halógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalifático C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, en el que dicho alifático, fenilo y heterocíclico están independientemente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, OH, o CF<sub>3</sub>, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'. En otra realización, el R' anterior es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45

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

50



**VB-3**

55

en la que:

60 G<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un fenilo, en el que G<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes WR<sup>W</sup>; en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR';

65 G<sub>5</sub> es hidrógeno, un alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub> o CN; en el que dicho sistema de anillos de indol está adicionalmente opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de WR<sup>W</sup>.

En una realización, G<sub>4</sub> es hidrógeno, O, G<sub>5</sub> es hidrógeno.

En otra realización, G<sub>4</sub> es hidrógeno y G<sub>5</sub> es alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o CN, en el que dicho alifático está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano o CF<sub>3</sub>, y en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'. En otra realización, el R' anterior es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización, G<sub>4</sub> es hidrógeno y G<sub>5</sub> es ciano, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, cianometilo, metoxietilo, GH<sub>2</sub>C(O)OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)O-*terc*-butilo o ciclopentilo.

En otra realización, G<sub>5</sub> es hidrógeno y G<sub>4</sub> es halógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que dicho alifático o fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano o CF<sub>3</sub>, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'. En otra realización, el R' anterior es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización, G<sub>5</sub> es hidrógeno y G<sub>4</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub>, etoxicarbonilo, t-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, (4-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>)-fenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, piridin-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, sec-butilaminocarbonilo, etilo, t-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

En otra realización, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son ambos hidrógeno, y el átomo de anillo de nitrógeno de dicho anillo de indol está sustituido con alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, en los que dicho alifático o bencilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano o CF<sub>3</sub>, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'. En otra realización, el R' anterior es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

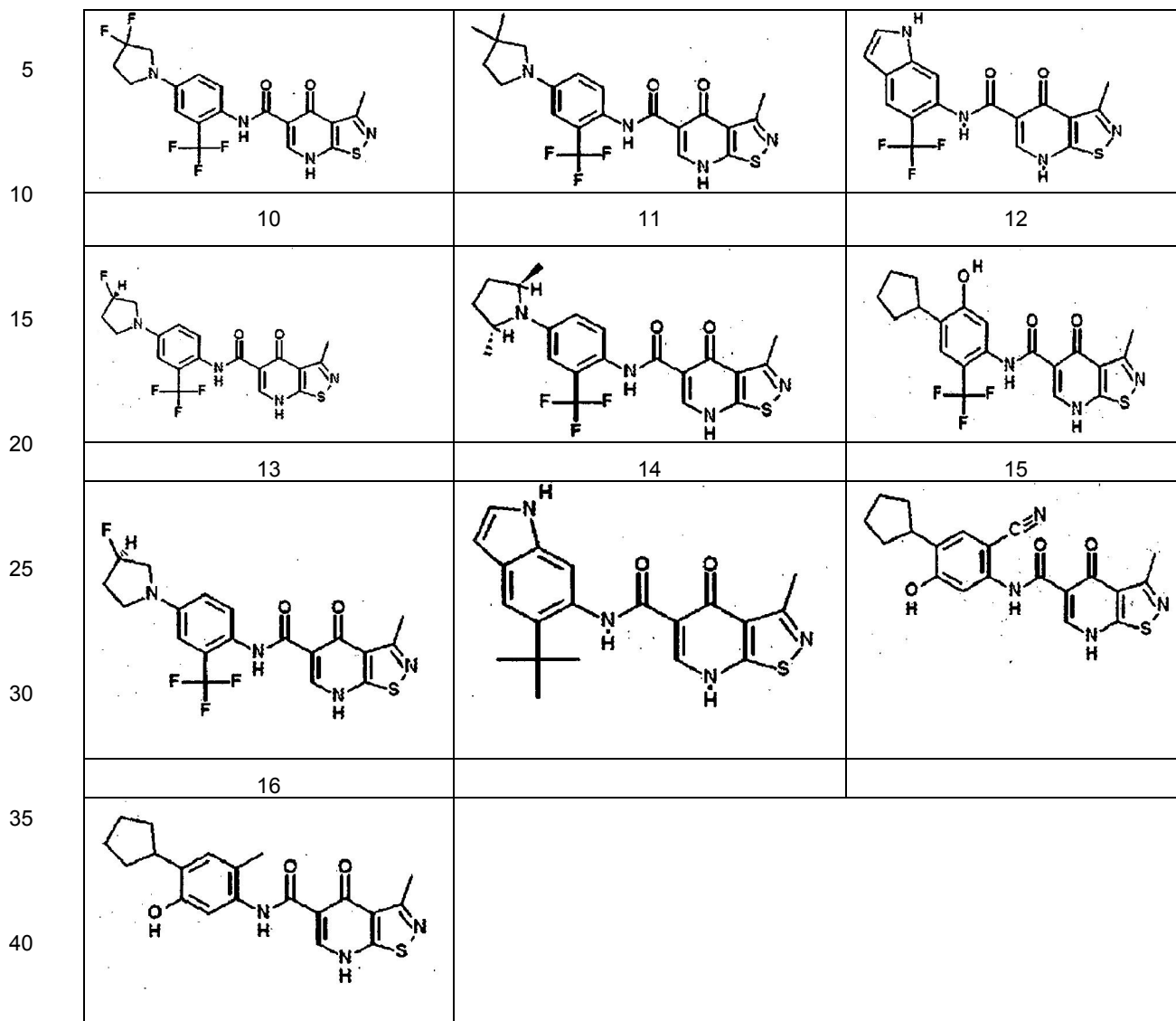
En otra realización, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son ambos hidrógeno, y el átomo de anillo de nitrógeno de dicho anillo de indol está sustituido con acilo, bencilo, C(O)CH<sub>2</sub>N(Me)C(O)CH<sub>2</sub>NHMe o etoxicarbonilo.

Compuestos representativos de la presente invención se exponen a continuación en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

1	2	3
4	5	6
7	8	9

(continuación)



#### 4. Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. En los ejemplos más adelante en el presente documento se ilustran métodos a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención.

50

#### 5. Usos, formulación y administración

##### Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se trata anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de transportadores ABC y así son útiles en el tratamiento de enfermedad, trastornos o afecciones tales como fibrosis quística, enfiema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la

65

poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espino-cerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o 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 describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o si es apropiado, como derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente en necesidad del mismo pueda proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de otra manera en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales 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-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+$ (alquilo  $C_{1-4}$ ). La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico que contiene de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando convenga, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es apropiado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de las composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida de que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de un modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, 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 de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y

almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón de fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede estar presentes conservantes y antioxidantes en la composición, según el criterio del formulador.

*Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

En todavía otro caso, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en la que está implicada la actividad de transportadores ABC, por ejemplo, CFTR. En ciertos casos, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en la que está implicada una deficiencia de actividad de transportadores ABC, comprendiendo el método administrar una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto, preferentemente un mamífero, en necesidad del mismo.

En ciertos casos, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo I, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o síndrome 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.

Según un caso preferido alternativo, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de fibrosis quística que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una composición que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

Según la divulgación, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

Los compuestos y composiciones, según el método desvelado en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de



mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espino-cerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

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

En ciertos casos, los compuestos y 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 de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas estándar. Tales métodos identifican actividad de CFTR usando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, medición de sudor o concentraciones de Cl<sup>-</sup> salivares, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para monitorizar la densidad de la superficie celular. Usando tales métodos, la actividad de CFTR residual puede detectarse fácilmente en pacientes heterocigóticos u homocigóticos para una variedad de mutaciones diferentes, que incluyen pacientes homocigóticos o heterocigóticos para la mutación más común, ΔF508.

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

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

En un caso, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico de moderado a leve que normalmente se correlaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical de epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que presentan suficiencia pancreática o pacientes diagnosticados con pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad pulmonar leve.

La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición 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 unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico adjunto dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y la tasa de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa 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 otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas o gotas), bucal, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose. En ciertas realizaciones, 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 por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas del mismo. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por 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 uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrada se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Se preparan formas de liberación prolongada inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de compuesto liberada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

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

Las formas de dosificación sólidas para administración por vía 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 vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras

usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

5 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos muy 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 normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo, o preferencialmente, en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, esprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que formulación oftálmica, gotas para los ojos y colirios están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse tanto proporcionando una membrana de control de la tasa como dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Como se ha descrito generalmente anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores ABC. Así, sin desear ceñirse a teoría particular alguna, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la hiperactividad o inactividad de transportadores ABC participa en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC participa en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse una "enfermedad, afección o trastorno mediada por transportadores ABC". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC participa en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como modulador de un transportador ABC puede ensayarse según métodos descritos generalmente en la materia y en los ejemplos en el presente documento.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posterior a, uno o varios de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticos o procedimientos) para emplear en una pauta de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden alcanzar efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad, o afección, particular se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que está tratándose".

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

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

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, prótesis endovasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente

invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse opcionalmente adicionalmente por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.

La divulgación también se refiere a modular la actividad de transportadores ABC en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

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

En otro caso más se desvela un método de modulación de la actividad de un canal de aniones *in vitro* o *in vivo* que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En casos preferidos, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otros casos preferidos, el canal de aniones es un canal de cloruro.

Según un caso alternativo, en el presente documento se desvela un método de aumento del número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula (I). El término "transportador ABC funcional", como se usa en el presente documento, significa un transportador ABC que puede transportar actividad. En casos preferidos, dicho transportador ABC funcional es CFTR.

Según otro caso preferido, la actividad del transportador ABC se mide midiendo el potencial del voltaje transmembrana. Medios para medir el potencial del voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden emplear cualquiera de los métodos conocidos en la materia, tales como ensayo óptico del potencial de membrana u otros métodos electrofisiológicos.

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

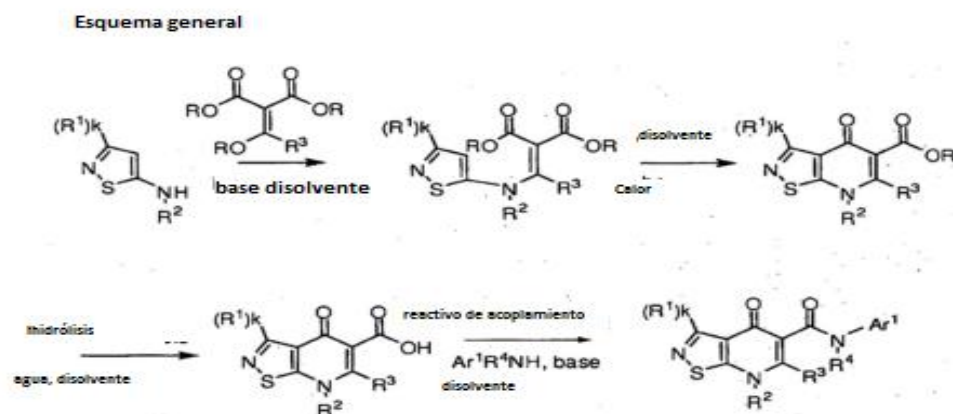
Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana DiSBAC<sub>2</sub>(3) y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la capa externa de la membrana plasmática y actúa de donante de FRET. Los cambios en el potencial de membrana ( $V_m$ ) hacen que DiSBAC<sub>2</sub>(3) negativamente cargado se redistribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia pueden monitorizarse usando VIPR™ II, que es un sistema de manipulación de líquidos integrado y detector fluorescente diseñado para realizar los cribados basados en células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

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

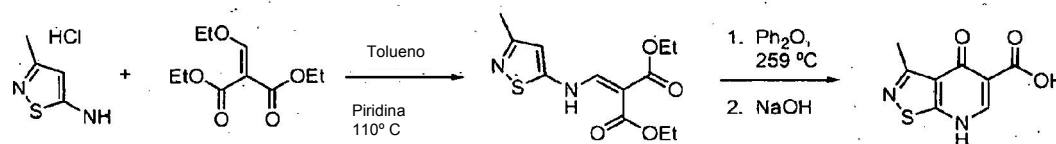
casos preferidos, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS



### Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico

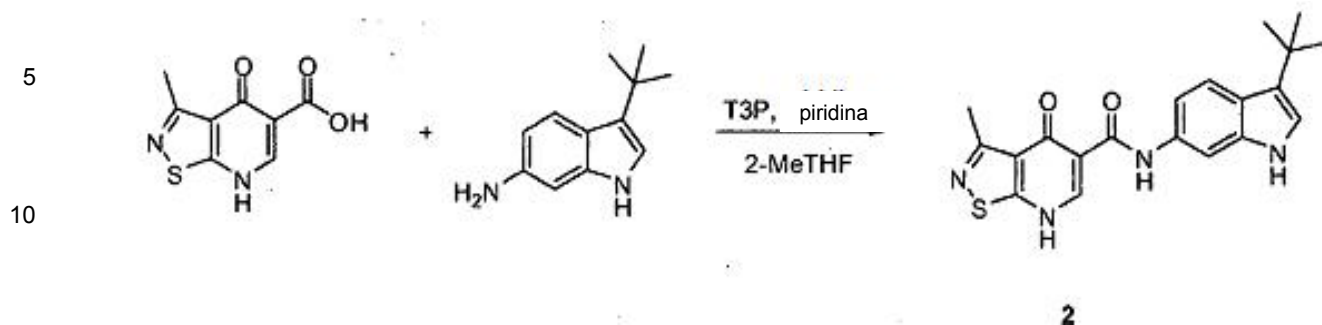


Se disolvió clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (25,0 g, 166,0 mmoles) en tolueno (100 ml) y piridina (13,45 g, 13,75 ml, 170 mmoles), luego se trató con 2-(etoximetil)malonato de dietilo (38,92 g, 36,07 ml, 180 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de hexano-acetato de etilo, 1,5 kg de sílice) dando 2-((3-metilisotiazol-5-ilamino)metil)malonato de dietilo (40,0 g, rendimiento del 85 %). EM/CL  $m/z$  285,2  $[M+H]^+$ , tiempo de retención 1,36 min (RP-C<sub>18</sub>, 10-99 % de  $CH_3CN/0,05$  % de TFA durante 3 min).

Se añadió 2-((3-metilisotiazol-5-ilamino)metil)malonato de dietilo (10 g, 35,17 mmoles) a éter difenílico (40 ml) a reflujo y la reacción se mantuvo a reflujo (259 °C) durante 3,5 h. Después de haberse consumido el material de partida, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El producto se precipitó como un sólido marrón oscuro añadiendo éter dietílico (100 ml) a la mezcla de reacción enfriada. El sólido se filtró, se lavó con éter y se dejó secar al aire. El producto 3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo se obtuvo como un polvo marrón (5,5 g, rendimiento del 66 %). EM/CL  $m/z$  239,0  $[M+H]^+$ , tiempo de retención 0,91 min (RP-C<sub>18</sub>, 10-99 % de  $CH_3CN/0,05$  % de TFA durante 3 min).

Se suspendió 3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (18 g, 75,55 mmoles) en  $NaOH$  2 N (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de completarse la hidrólisis, la reacción se filtró dando un sólido marrón oscuro. El sólido se lavó con agua (100 ml) y acetona (50 ml), luego se secó al aire proporcionando ácido 3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico como un polvo marrón oscuro (15 g, rendimiento del 79 %). EM/CL  $m/z$  210,8  $[M+H]^+$ , tiempo de retención 0,67 min (RP-C<sub>18</sub>, 10-99 % de  $CH_3CN/0,05$  % de TFA durante 3 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de N-(3-terc-butil-1H-indol-6-il)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida (Compuesto 2, Tabla 1)



15 Se añadieron ácido 3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico (100,0 mg, 475,7  $\mu$ moles) y 3-terc-butil-1H-indol-6-amina (89,56 mg, 0,4757 mmoles) a un vial de 20 ml y se suspendió en 2-metil-THF (1 ml), seguido de anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P®, disolución al 50 % en acetato de etilo, 757 mg, 1,19 mmoles). Entonces se añadió piridina (75,26 mg, 76,95  $\mu$ l, 951,4  $\mu$ moles) y la disolución se calentó a 45 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (1 x 10 ml). Se retiró la fase orgánica y se concentró. El residuo se disolvió en 6 ml de DMF y se purificó por HPLC (RP-C<sub>18</sub>, 20-99 % de CH<sub>3</sub>CN/0,05 % de TFA). Las fracciones de producto reunidas se concentraron a aproximadamente 5 ml, proporcionando un sólido blanco suspenso. El material suspenso se filtró, se lavó con agua y se secó al aire dando el producto N-(3-terc-butil-1H-indol-6-il)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridin-5-carboxamida (60 mg, rendimiento del 33 %) como un sólido blanquecino. EM/CL  $m/z$  381,0 [M+H]<sup>+</sup>, tiempo de retención 1,79 min (RP-C<sub>18</sub> 10-99 % de CH<sub>3</sub>CN/0,05 % de TFA durante 3 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,11 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,5, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

30 Los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

35

40

45

50

55

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	393.0	1.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.15 (br s, 1H), 12.46 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J= 8.6, 1.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).
2	381.0	1.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.11 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).
3	414.4	1.93	-
4	437.2	1.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.10 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.15 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
5	416.2	2.03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.14 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.63-1.33 (m, 8H), 1.25 (s, 3H).
6	370.0	1.48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.19 (br s, 1H), 12.53 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 2.77(s, 3H).
7	459.1	1.70	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.11 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.91(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.60 . - 2.50 (m, 2H).

60

65

(continuación)

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
8	451.1	2.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.10 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).
9	393.0	1.50	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.11 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
10	44.01	1.60	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.11 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.34 (m, 4H), 2.75 (s, 3H) and 2.31 - 2.24 (m, 2H).
11	451.1	2.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.11 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.23 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
12	438.2	1.93	-
13	441.1	1.60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.10 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 54 Hz, 1H), 3.63 - 3.34 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 2H).
14	381.2	1.62	
15	395	1.63	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.20 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H) and 1.63 - 1.51 (m, 4H) ppm
16	384	1.72	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>TM</sup> 13.09 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.16 (dd, J = 9.4, 17.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.73 (m, 2H) and 1.65 - 1.52 (m, 4H) ppm

#### Ensayos para detectar y medir las propiedades de potenciación de $\Delta F508$ -CFTR de compuestos

##### Métodos ópticos de potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de compuestos

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

Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana, DiSBAC<sub>2</sub>(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la capa externa de la membrana plasmática y actúa de donante de FRET. Cambios en el potencial de la membrana ( $V_m$ ) hacen que el DiSBAC<sub>2</sub>(3) negativamente cargado se distribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia se monitorizaron usando VIPR<sup>TM</sup> II, que es un manipulador de líquidos integrado y detector fluorescente diseñado para realizar los cribados basados en células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

##### Identificación de compuestos potenciadores

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl<sup>-</sup> de la membrana de basolateral a apical. Para fijar este gradiente, se usó Ringer normal sobre la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 µg/ml), mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato de sodio equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) dando un gran gradiente de concentración de Cl<sup>-</sup> a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 min después de

la permeabilización con nistatina. Se añadieron forskolina (10  $\mu$ M) y todos los compuestos de prueba a ambos lados de los insertos de cultivo celular. La eficacia de los potenciadores de  $\Delta$ F508-CFTR putativos se comparó con la del potenciador conocido, genisteína.

## 5 Disoluciones

Disolución basolateral (en mM): NaCl (135), CaCl<sub>2</sub> (1,2), MgCl<sub>2</sub> (1,2), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,4), KHPO<sub>4</sub> (0,6), ácido N-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) (10) y dextrosa (10). La disolución se valoró a pH 7,4 con NaOH.

Disolución apical (en nM): Misma que la disolución basolateral con NaCl sustituido con gluconato de Na (135).

## Cultivo celular

10 Se usaron células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresan  $\Delta$ F508-CFTR (FRT <sup>$\Delta$ F508-CFTR</sup>) para experimentos en la cámara de Ussing para los moduladores de  $\Delta$ F508-CFTR putativos identificados a partir de los ensayos ópticos de los presentes inventores. Las células se cultivaron sobre insertos de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> en medio Ham's F-12 modificado con Coon complementado con 5 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin. Antes de uso para caracterizar la actividad

15 potenciadora de compuestos, las células se incubaron a 27 °C durante 16 - 48 h para corregir  $\Delta$ F508-CFTR. Para determinar la actividad de compuestos de corrección, las células se incubaron a 27 °C o 37 °C con y sin los compuestos durante 24 horas.

### 2. Registros de células completas

20 Se monitorizaron la corriente de  $\Delta$ F508-CFTR macroscópica ( $I_{\Delta F508}$ ) en células NIH3T3 corregidas con la temperatura y el compuesto de prueba que expresan establemente  $\Delta$ F508-CFTR usando el registro de células completas de parches perforados. Brevemente, se realizaron registros de pinzas de voltaje de  $I_{\Delta F508}$  a temperatura ambiente usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA).

25 Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron a paso bajo a 1 kHz. Las pipetas tuvieron una resistencia de 5 - 6 M $\Omega$  cuando se llenaron con la disolución intracelular. Bajo estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado de Cl<sup>-</sup> ( $E_{Cl}$ ) a temperatura ambiente fue -28 mV. Todos los registros tuvieron una resistencia al sellado > 20 G $\Omega$  y una resistencia en serie < 15 M $\Omega$ . Se realizaron generación de pulsos, adquisición de datos y análisis usando un PC equipado con una interfaz A/D Digidata 1320 conjuntamente con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contuvo < 250  $\mu$ l de solución salina y se perfundió continuamente a una

30 tasa de 2 ml/min usando un sistema de perfusión accionada por la gravedad.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores del casete de unión a ATP. La Tabla 3 ilustra a continuación la CE<sub>50</sub> y la eficacia relativa de ciertas realizaciones en la Tabla 1.

35 En la Tabla 3 a continuación se aplican los siguientes significados:

CE50: "+++" significa < 10  $\mu$ M; "++" significa entre 10  $\mu$ M y 25  $\mu$ M; "+" significa entre 25  $\mu$ M y 60  $\mu$ M.  
% de eficacia: "+" significa < 25 %; "++" significa entre 25 % y el 100 %; "+++" significa > 100 %.

40

45

50

55

60



Tabla 3

Cmpd#	EC <sub>50</sub> (μ m)	% Eficacia
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	++
10	+++	++
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++
15	+++	++
16	+++	++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

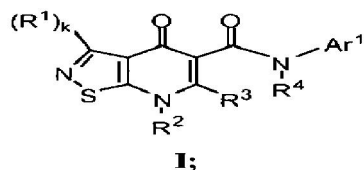
55

60

65

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



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

Ar<sup>1</sup> es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo de 5-12 miembros, monocíclico o bicíclico, aromático, parcialmente insaturado, o saturado, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que Ar<sup>1</sup> tiene m sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de -WR<sup>W</sup>;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas con O, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -C(O)NR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR';

R<sup>W</sup> es independientemente R', halógeno, ciano, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, Me, Et, CH(Me)<sub>2</sub>, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OH, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF<sub>3</sub>, SCHF<sub>2</sub>, SEt, CH<sub>2</sub>CN, NH<sub>2</sub>, NHMe, N(Me)<sub>2</sub>, NHet, N(Et)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)Ph, C(O)NH<sub>2</sub>, SPh, SO<sub>2</sub>-(amino-piridilo), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Ph, SO<sub>2</sub>NHPh, SO<sub>2</sub>-N-morfolino, SO<sub>2</sub>-N-pirrolidilo, N-pirrolilo, 2-metilpirrolilo, 3-fluoropirrolilo, 3,3-difluoropirrolilo, 3,3-dimetilpirrolilo, 2,5-dimetilpirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-on-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<sub>2</sub>Me;

m es 0-5;

k es 0-1;

cada uno de R<sup>1</sup> es independientemente -X-R<sup>X</sup>;

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de X están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR';

R<sup>X</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

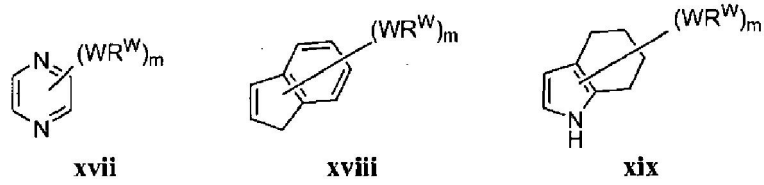
R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1</sub>-6 opcionalmente sustituido con -X-R<sup>X</sup>;

R' está seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

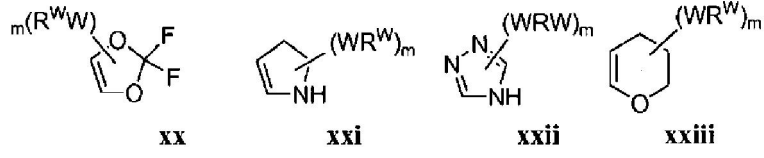
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> está seleccionado de:



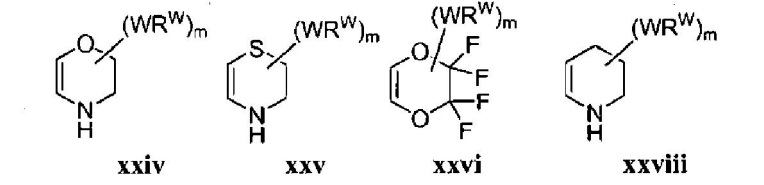
5



10

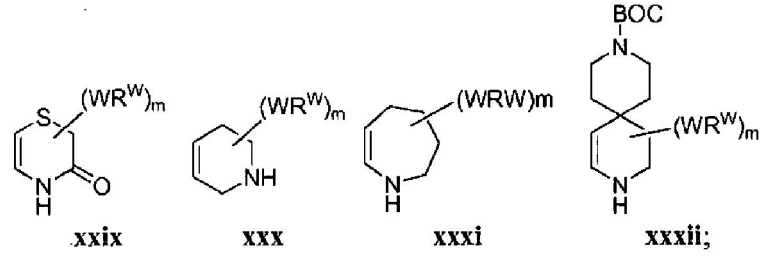


15



20

25



30

35

en las que el anillo A<sub>2</sub> está condensado con el anillo A<sub>1</sub> mediante dos átomos de anillo adyacentes.

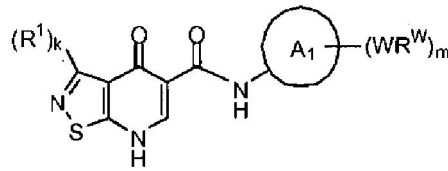
40

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es hidrógeno.

40

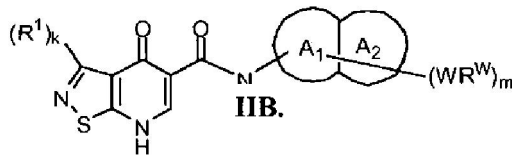
10. El compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IIA o la fórmula IIB:

45



50

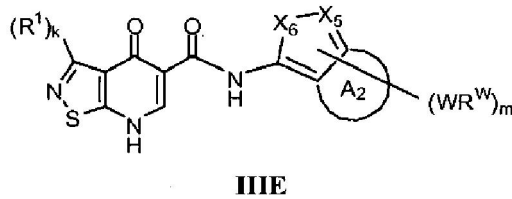
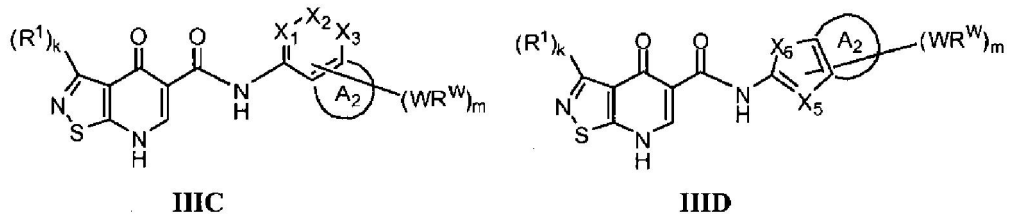
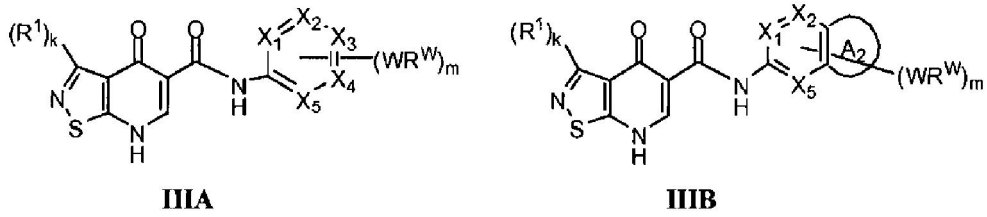
55



60

11. El compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IIIA, fórmula IIIB, fórmula IIIC, fórmula IIID o fórmula IIIE:

65



30 en las que:

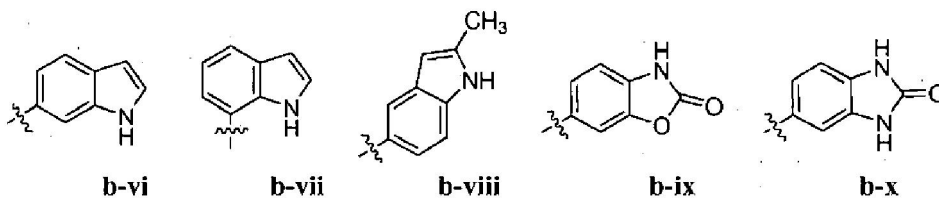
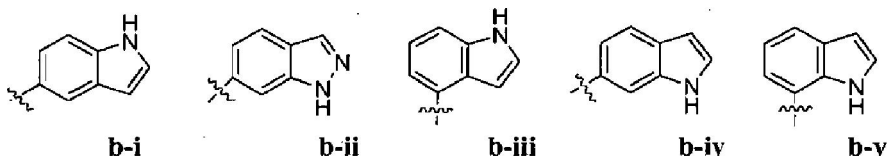
35 cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  está seleccionado independientemente de CH o N; y

$X_6$  es O, S o NR'.

40 12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  en la fórmula IIIA es CH.

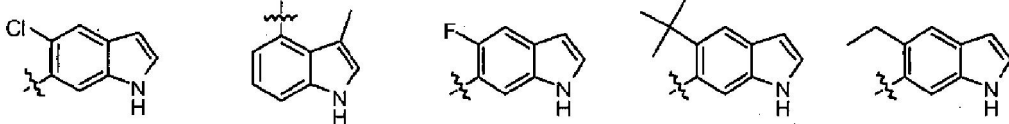
13. Los compuestos según la reivindicación 11, en los que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  tomados conjuntamente en el compuesto de fórmula IIIA es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de piridilo, pirazinilo o pirimidinilo.

45 14. El compuesto según la reivindicación 11, en el que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  o  $X_5$ , tomados conjuntamente con el anillo  $A_2$  en los compuestos de fórmula IIIB, o fórmula IIIC, es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:



65

5



**b-xi**

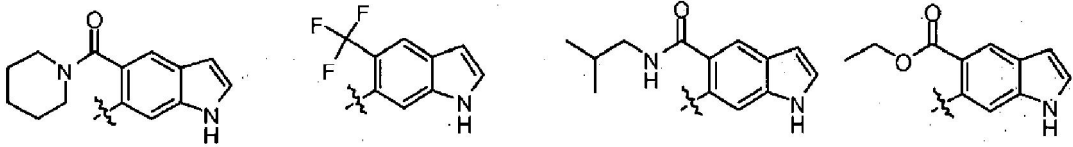
**b-xii**

**b-xiii**

**b-xiv**

**b-xv**

10



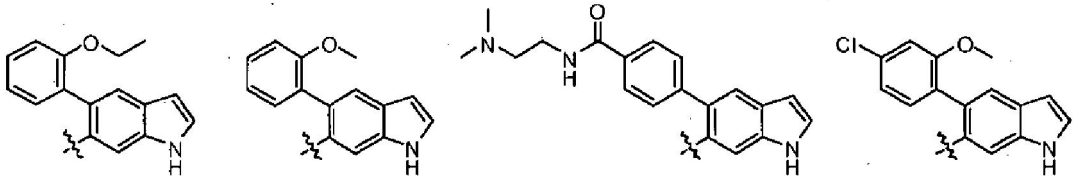
**b-xvi**

**b-xvii**

**b-xviii**

**b-xix**

20



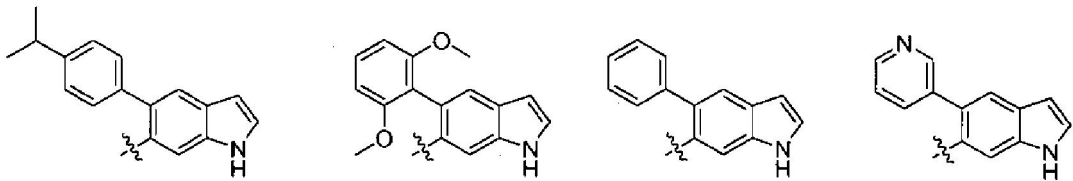
**b-xx**

**b-xxi**

**b-xxii**

**b-xxiii**

35



**b-xxiv**

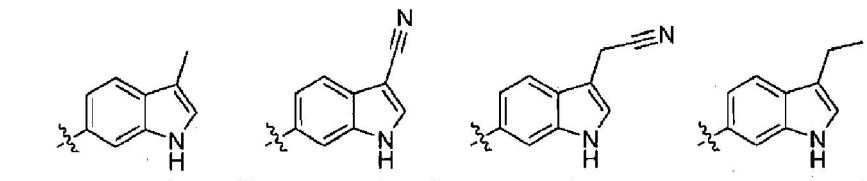
**b-xxv**

**b-xxvi**

**b-xxvii**

45

50



**b-xxviii**

**b-xxvix**

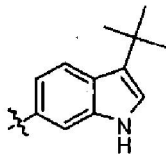
**b-xxx**

**b-xxx**

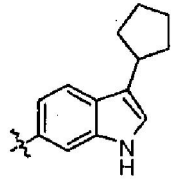
60

65

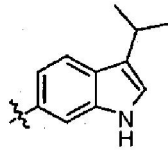
5



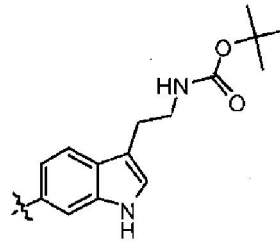
**b-xxxii**



**b-xxxiii**



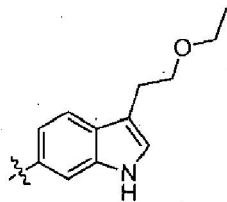
**b-xxxiv**



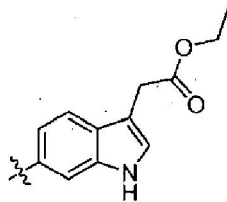
**b-xxxv**

10

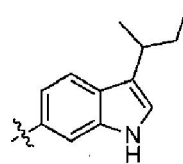
15



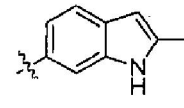
**b-xxxvi**



**b-xxxvii**



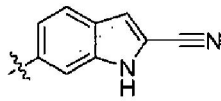
**b-xxxviii**



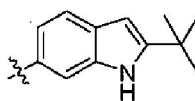
**bxxxix**

20

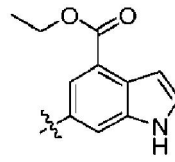
25



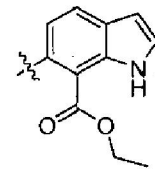
**b-xL**



**b-xLi**



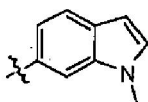
**b-xLii**



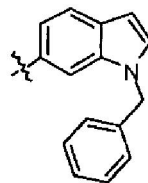
**b-xLiii**

30

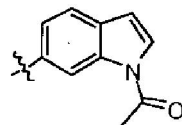
35



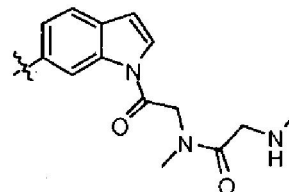
**b-xLiv**



**b-xLv**



**b-xLvi**

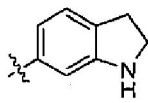


**b-xLviii**

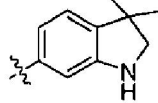
40

45

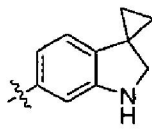
50



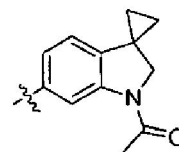
**b-xLviii**



**b-xLix**



**b-L**



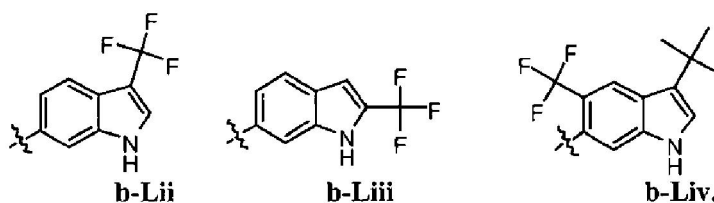
**b-Li**

55

60

65

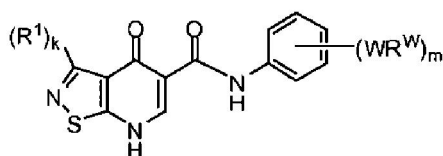
5



10

15. El compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IVA.

15



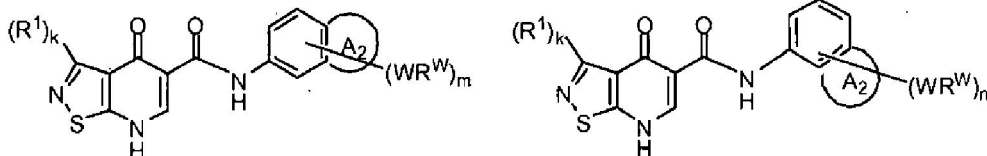
20

**IVA**

25

16. El compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IVB, o fórmula IVC:

30



35

**IVB**

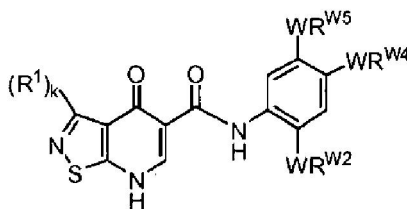
**IVC.**

17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que el anillo A<sub>2</sub> de fórmula IVB o IVC es un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado o aromático opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S o N.

40

18. El compuesto según la reivindicación 15, en el que dicho compuesto tiene la fórmula VA-1:

45



50

**VA-1**

en la que cada uno de WR<sup>W2</sup> y WR<sup>W4</sup> está seleccionado independientemente de hidrógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, fenilo, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en la que dicho heteroarilo o heterocíclico tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en la que dicho WR<sup>W2</sup> y WR<sup>W4</sup> está independientemente y opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de -OR', -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, SR', S(O)R', SO<sub>2</sub>R', -SCF<sub>3</sub>, halógeno, CN, -COOR', -COR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')(R'), -O(CH<sub>2</sub>)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', -(CH<sub>2</sub>)OR', CH<sub>2</sub>CN, fenilo opcionalmente sustituido o fenoxi, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')(R') o -(CH<sub>2</sub>)N(R')(R'); y

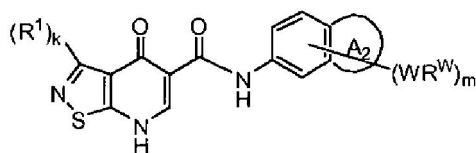
60

WR<sup>W5</sup> está seleccionado de hidrógeno, halógeno, -OH, NH<sub>2</sub>, CN, CHF<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', NHSO<sub>2</sub>R', -OR', CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, C(O)OR', C(O)N(R')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>NHC(O)OR'.

65

19. El compuesto según la reivindicación 16, en el que dicho compuesto tiene la fórmula VB-2:





**VB-2;**

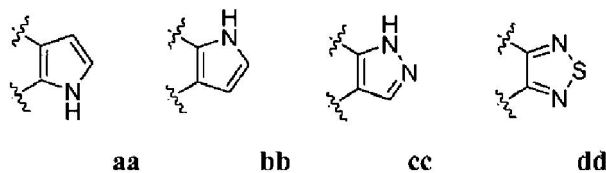
10 en la que:

el anillo A<sub>2</sub> es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, en la que el anillo A<sub>2</sub> y el anillo de fenilo condensado al mismo tienen juntos hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de WR<sup>W</sup>; y

15 m es 0-4.

20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que el anillo A<sub>2</sub> es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

21. El compuesto según la reivindicación 19, en el que el anillo A<sub>2</sub> está seleccionado de:

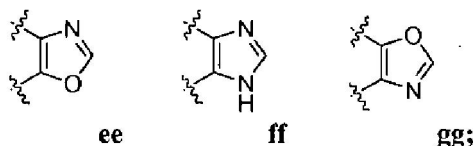


**aa**

**bb**

**cc**

**dd**



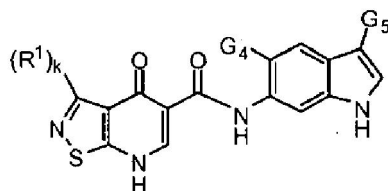
**ee**

**ff**

**gg;**

40 en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido.

22. El compuesto según la reivindicación 21, en el que dicho compuesto tiene la fórmula VB-3:



**VB-3;**

en la que:

G<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un fenilo, en la que G<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes WR<sup>W</sup>; en la que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR';

G<sub>5</sub> es hidrógeno, CN, o un alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

en la que dicho sistema de anillos de indol está adicionalmente opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de WR<sup>W</sup>.

23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que G<sub>4</sub> es hidrógeno y G<sub>5</sub> es alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alifático está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano o CF<sub>3</sub>, y en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'.

24. El compuesto según la reivindicación 22, en el que G<sub>4</sub> es hidrógeno y G<sub>5</sub> es ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, cianometilo, metoxietilo, CH<sub>2</sub>C(O)OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)O-*tert*-But o ciclopentilo.

25. El compuesto según la reivindicación 22, en el que G<sub>5</sub> es hidrógeno, CN o CF<sub>3</sub> y G<sub>4</sub> es halógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que dicho alifático o fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano o CF<sub>3</sub>, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR'CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO<sub>2</sub>NR', NR'SO<sub>2</sub>- o -NR'SO<sub>2</sub>NR'.

26. El compuesto según la reivindicación 25, en el que G<sub>5</sub> es hidrógeno, CN o CF<sub>3</sub> y G<sub>4</sub> es halógeno, etoxicarbonilo, t-butilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, (4-C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>)-fenilo, 2-metoxi-4-cloro-fenilo, piridin-3-ilo, 4-isopropilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, sec-butilaminocarbonilo, etilo, t-butilo o piperidin-1-ilcarbonilo.

27. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está seleccionado de 3-metil-4-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(3-*tert*-butil-1H-indol-6-il)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(2,4-di-*tert*-butil-5-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(3-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, (S)-3-metil-*N*-(4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, 3-metil-4-oxo-*N*-(5-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, (S)-*N*-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(4-ciclopentil-5-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(4-ciclopentil-5-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, (R)-*N*-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, *N*-(5-*tert*-butil-1H-indol-6-il)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida, o *N*-(2-ciano-4-ciclopentil-5-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carboxamida.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

29. La composición según la reivindicación 28, en la que dicha composición comprende un agente adicional seleccionado de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, modulador de CFTR o un agente nutricional.

30. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está seleccionado de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo I, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo I, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espino-cerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.