

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 154**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/405</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/553</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012 PCT/US2012/064217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13070961**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12794811 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2776427**

54 Título: **Moduladores de transportadores de cassette de unión atp-binding**

30 Prioridad:

**08.11.2011 US 201161557043 P**  
**13.03.2012 US 201261610257 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LOOKER, ADAM, R.;**  
**LITTLER, BENJAMIN, JOSEPH;**  
**CHOUDHURY, ANUSUYA;**  
**HARRISON, CRISTIAN;**  
**VELURI, RAVIKANTH;**  
**RYAN, MICHAEL, P.;**  
**JIANG, LICONG y**  
**LUSS-LUSIS, EDUARD**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 622 154 T3

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

**Moduladores de transportadores de cassette de unión atp-binding****Descripción**

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10 **[0001]** La presente invención se refiere a moduladores de transportadores de ATP-Binding Cassette ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo composiciones de Cístico Fibrosis Regulador Conductancia Transmembrana ("CFTR") de los mismos y sus métodos. La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por transportadores ABC utilizando dichos moduladores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos y xenobióticos, así como aniones. Los transportadores ABC son proteínas de membrana homólogas que se unen y usan trifosfato de adenosina celular (ATP) para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP1), defendiendo células cancerosas malignas contra agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha, 48 transportistas ABC han sido identificados y agrupados en 7 familias basándose en su identidad de secuencia y función.

25 **[0003]** Los transportadores ABC regulan una variedad de funciones fisiológicas importantes dentro del cuerpo y proporcionan una defensa contra compuestos dañinos ambientales. Debido a esto, representan objetivos potenciales de fármacos importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos en el transportador, prevención del transporte de fármacos fuera de la célula diana e intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC puede ser beneficiosa.

30 **[0004]** Un miembro de la familia de transportadores ABC comúnmente asociada con la enfermedad es el canal de aniones mediados por cAMP/ATP, CFTR. CFTR se expresa en una variedad de tipos de células, incluyendo las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo aniónico a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo. CFTR se compone de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta de una repetición en tándem de dominios de transmembrana, conteniendo cada 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 sola copia del gen defectuoso sin efectos adversos aparentes. En contraste, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ sufren los efectos debilitantes y fatales de la FQ, incluida la enfermedad pulmonar crónica.

40 **[0005]** El gen que codifica CFTR se ha identificado y secuenciado (Véase Gregory, RJ et al. (1990) Nature 347: 382-386; Rich, DP et al. (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, JR y otros (1989) Science 245: 1066 - 1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en CFTR resultando en Fibrosis Quística ("FQ"), la enfermedad genética fatal más común en humanos. La Fibrosis Quística afecta aproximadamente a 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 sola copia del gen defectuoso sin efectos adversos aparentes. En contraste, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ sufren los efectos debilitantes y fatales de la FQ, incluida la enfermedad pulmonar crónica.

50 **[0006]** En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en el epitelio respiratorio conducen a reducción de la secreción de aniones apical causando un desequilibrio en transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que finalmente causan muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ sufren típicamente problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, producen la muerte. Además, la mayoría de los varones con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad disminuye entre las mujeres con fibrosis quística. En contraste con los efectos graves de dos copias del gen asociado a la FC, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FC presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea, tal vez explicando la relativamente alta frecuencia del gen de la FQ dentro de la población.

60 **[0007]** El análisis de secuencia del gen CFTR de cromosomas de FQ ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedades (corte, GR et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863: 870 y Kerem, BS y otros (1989) Science 245: 1073 - 1080, Kerem, BS y otros (1990) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451). Hasta la fecha, > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la FQ han sido identificadas (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácido CFTR, y se conoce comúnmente como F508-CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente 70% de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad severa.

65

**[0008]** La supresión de residuo 508 en F508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del ER, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en células que expresan CFTR de tipo salvaje. Además de la mala conducta, la mutación resulta en gating defectuoso del canal. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y el gating defectuoso conduce a un transporte aniónico reducido a través de los epitelios que conduce al transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, PM (1990), FASEB J. 4: 2709 - 2727). Los estudios han demostrado, sin embargo, que la reducción del número de F508-CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que CFTR de tipo salvaje. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528, Denning et al., Supra, Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem., 270: 12347 - 50). Además de F508-CFTR, otra enfermedad que causa mutaciones en CFTR que resultan en el tráfico defectuoso, síntesis, y/o gating de canal podría regularse hacia arriba o hacia abajo para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

**[0009]** Aunque CFTR transporta una variedad de moléculas, además de aniones, es evidente que este papel (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal epitelial de  $\text{Na}^+$ , ENaC,  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  co-transportador de bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  y los canales de membrana basolateral  $\text{K}^+$ , que son responsables de la absorción de cloruro en el célula.

**[0010]** Estos elementos trabajan juntos para conseguir el transporte direccional a través del epitelio a través de su expresión selectiva y la localización dentro de la célula. Absorción de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  y los canales  $\text{Cl}^-$  expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede salir pasivamente de la célula a través de canales de  $\text{Cl}^-$ , dando como resultado un transporte vectorial. La disposición de co-transportador  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  y los canales de membrana basolateral de  $\text{K}^+$  en la superficie basolateral y CFTR en el lado luminal de coordinadas de la secreción de cloruro a través de CFTR en el lado luminal. Debido a que probablemente el agua nunca se transporta activamente, su flujo a través de los epitelios depende de gradientes osmóticos transepitiales pequeños generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

**[0011]** Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no directamente causadas por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades de plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Estos incluyen, pero no se limitan a enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad ocular seca y Síndrome de Sjögren.

**[0012]** La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no completamente reversible. La limitación del flujo aéreo se debe a la hipersecreción del moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores de CFTR mutante o de tipo salvaje ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de mucosidad y la alteración de la depuración mucociliar que es común en la EPOC. Específicamente, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluido en el líquido de la superficie de la vía aérea para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un aclaramiento mucociliar mejorado y a una reducción en los síntomas asociados con EPOC. La enfermedad ocular seca se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas acuosas y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucinas de la lámina lagrimal. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular Lasik, artritis, medicamentos, productos químicos/quemaduras térmicas, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través de CFTR podría mejorar el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas incluyen ojo seco, boca y vagina, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también se asocia con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimitispositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteínas causa la enfermedad, para la cual las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad CFTR pueden hidratar los diversos órganos afligidos por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

**[0013]** Como se discutió anteriormente, se cree que la supresión de residuo 508 en F508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del ER, y el tráfico 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 los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular del procesamiento de ER defectuoso de los transportistas ABC por la maquinaria de ER es la base subyacente no sólo para la enfermedad de los FQ, sino para una amplia gama de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos maneras en que la maquinaria de ER puede funcionar incorrectamente es por pérdida de acoplamiento a la exportación de ER de las proteínas que conduce a la degradación, o por la acumulación de ER de estas proteínas defectuosas/mal plegadas [Aridor M, et al., Nature Med., 5 7), pp 745 - 751 (1999); Shastry, BS, y col., Neurochem. International, 43, pp 1-7 (2003);

Rutishauser, J., y col., *Swiss Med Wkly*, 132, pp. 211 - 222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, páginas 466 - 469 (2000); Bross P., y col., *Human Mut.*, 14, pp. 186 - 198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de mal funcionamiento ER son fibrosis quística (debido a F508-CFTR mal plegada como se discutió anteriormente), el enfisema (debido a al-antitripsina; variantes no PiZ), la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria de tipo 1, deficiencias de lípidos de procesamiento, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debido a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a  $\beta$ -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debido a UDP-glucuronilo-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormonas de crecimiento), deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatóide), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento ER son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema (debido a alfa 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debido a procolágeno de tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debido al fibrinógeno), la deficiencia de ACT (debido a  $\alpha$ 1-antiquimotripsina), la diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a hormona Vasopressin/receptor V2), DI Neprogénica (debido a acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debido a APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia de espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debido a un defecto de procesamiento de la proteína del prión), enfermedad de Fabry (debida a  $\alpha$ -galactosidasa lisosomal A) y el síndrome de Sträussler-Scheinker (debido a un defecto de procesamiento de Prp).

**[0014]** Además de la regulación de la actividad de CFTR, la reducción de la secreción de aniones por moduladores de CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, en el que el transporte de agua epitelial aumenta drásticamente como resultado del transporte de cloruro de secretagogo activado. El mecanismo implica la elevación de cAMP y la estimulación de CFTR.

**[0015]** Aunque hay numerosas causas de la diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, resultantes de transporte de cloruro excesivo son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, alteraciones en el crecimiento y la muerte.

**[0016]** Diarreas agudas y crónicas representan un problema médico importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es un factor significativo en la desnutrición y la principal causa de muerte (5.000.000 de muertes/año) en niños menores de cinco años.

**[0017]** Las diarreas secretoras son también una afección peligrosa en pacientes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la enfermedad inflamatoria crónica del intestino (IBD). 16 millones de viajeros de los países en desarrollo de países industrializados cada año desarrollan diarrea, con la severidad y el número de casos de diarrea variando dependiendo del país y área de viaje.

**[0018]** La diarrea en animales de establo y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como diarrea neonatal, es una causa importante de muerte en estos animales. La diarrea puede resultar de cualquier transición importante, como el destete o movimiento físico, así como en respuesta a una variedad de infecciones bacterianas o virales y generalmente ocurre dentro de las primeras horas de la vida del animal.

**[0019]** La diarrea más común que causa bacterias es enterotoxinógena E-coli (ETEC) que tiene el antígeno K99 pilus. Las causas virales comunes de la diarrea incluyen el rotavirus y el coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen criptosporidio, giardia lamblia y salmonella, entre otros.

**[0020]** Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. El coronavirus causa una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. A menudo, sin embargo, un animal joven puede estar infectado con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos al mismo tiempo. Esto aumenta drásticamente la gravedad de la enfermedad.

**[0021]** Por consiguiente, existe una necesidad de moduladores de una actividad del transportador ABC, y composiciones de los mismos, que se puede utilizar para modular la actividad del transportador ABC en la membrana celular de un mamífero.

**[0022]** Hay una necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades mediadas de transportador ABC utilizando dichos moduladores de actividad del transportador ABC.

[0023] Hay una necesidad de métodos para modular una actividad del transportador ABC en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero.

5 [0024] Existe una necesidad de moduladores de actividad CFTR que se puedan usar para modular la actividad de CFTR en la célula de membrana de un mamífero.

[0025] Existe una necesidad de métodos para tratar enfermedades mediadas por CFTR utilizando tales moduladores de actividad CFTR.

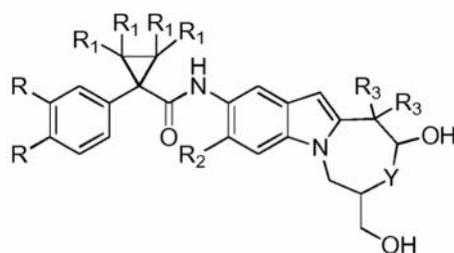
10 [0026] Hay una necesidad de métodos para modular la actividad de CFTR en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero.

15 [0027] El documento WO2007/117715 A2 describe compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables que se dice que es útil como moduladores de transportadores de casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). También se describen procedimientos para tratar enfermedades mediadas por transportador ABC utilizando dichos compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

20 [0028] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad del transportador ABC, en particular actividad CFTR. Estos compuestos tienen la fórmula general II:

25



30

II

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde independientemente para cada ocurrencia:

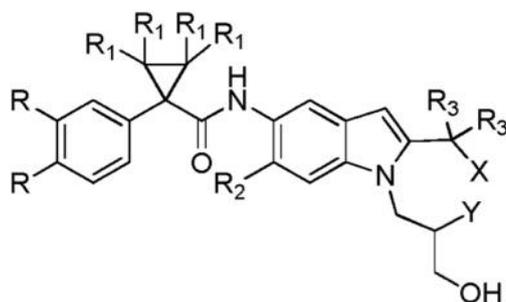
40

- R es H, OH, OCH<sub>3</sub> o dos R tomados juntos forman -OCH<sub>2</sub>O-o-OCF<sub>2</sub>O-;
- R<sub>1</sub> es H o hasta dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sub>2</sub> es H o halo;
- R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Y es O o NR<sub>4</sub>; y

45

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. También se describen los compuestos de fórmula I en la presente memoria:

50



55

60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde independientemente para cada ocurrencia:

65

- Y es OH o NH; y
- X es CO<sub>2</sub>J;
- en la que J es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R es H, OH, OCH<sub>3</sub> o dos R tomados juntos forman -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub> O-;  
 R<sub>1</sub> es H o hasta dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sub>2</sub> es H o halo; y  
 R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 **[0029]** La invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula II. También se describen métodos para preparar compuestos de fórmula I.

10 **[0030]** Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, fibrosis quística, enfisema, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, proteínas de deficiencia de C, deficiencia de C 1, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, 15 diabetes mellitus, enanismo de laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida, neurofisiol, nefrogénico, Síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasmografía supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, trastornos neurológicos de poliglutamina, Huntington, ataxia espinoocerebular de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiano dentatorubal, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y enfermedad de Sjögren.

25 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

#### Definiciones

30 **[0031]** Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

**[0032]** El término "transportador ABC" Tal como se usa en este documento significa una proteína ABC-transportador o un fragmento del mismo que comprende al menos un dominio de unión, en el que dicha proteína o fragmento del mismo está presente in vivo o in vitro. El término "dominio de unión" tal como se utiliza en la presente memoria significa un dominio en el transportador ABC que puede unirse a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, TC et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111 (3), 477 - 90.

40 **[0033]** El término "CFTR" Tal como se usa en este documento significa CFTR o una mutación del mismo capaz de actividad reguladora, incluyendo, pero no limitado a, F508 CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones CFTR).

45 **[0034]** El término "modular" tal como se utiliza en este documento significa el aumento o disminución, por ejemplo, actividad, por una cantidad medible. Los compuestos que modulan la actividad de transportador ABC, tales como la actividad CFTR, aumentando la actividad del transportista ABC, por ejemplo, un canal de anión CFTR, se llaman agonistas. Los compuestos que modulan la actividad de transportador ABC, tales como la actividad CFTR, al disminuir la actividad del transportador ABC, por ejemplo, el canal de anión CFTR, se llaman antagonistas. Un agonista interactúa con un transportador ABC, tal como un canal de anión CFTR, para aumentar la capacidad del receptor de transducir una señal intracelular en respuesta a la unión del ligando endógeno. Un antagonista interactúa con un transportador ABC, tal como CFTR, y compite con el ligando o sustratos endógenos para el sitio de unión en el receptor para disminuir la capacidad del receptor de transducir una señal intracelular en respuesta a unión del ligando endógeno.

55 **[0035]** La frase "tratar o reducir la gravedad de una enfermedad mediada por transportador ABC" se refiere tanto a tratamientos para enfermedades que son causadas directamente por transportador ABC como a actividades de CFTR y el alivio de los síntomas de enfermedades no causadas directamente por transportador ABC y/o actividades de canal aniónico CFTR. Ejemplos de enfermedades cuyos síntomas pueden ser afectados por la actividad de transportador ABC y/o CFTR incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, enfisema, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, Como la hipercolesterolemia familiar, la quilomiconemia de tipo 1, la abetalipoproteinemia, las enfermedades de almacenamiento lisosomal, como la enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, las mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, la poliendocrinopatía/Diabetes mellitus, Enanismo de Laron, Deficiencia de Mileoperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glicanosis CDG de tipo 1, Enfisema, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, Diabetes insípido (DI), Neurofisiol DI, Nefrogénico DI, El síndrome de Charcot-Marie Tooth, la enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Plasma supranuclear progresivo, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina

tales como Huntington, ataxia espinocerebular de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia de Dentatorubal palidoluisiano y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como Enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad de los ojos secos y enfermedad de Sjogren.

**[0036]** Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos versión, CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

**[0037]** Tal como se utiliza aquí, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

**[0038]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6, o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heterocicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarboniloo, cicloalquilaminocarboniloo, heterocicloalquilaminocarboniloo, arilaminocarboniloo, o heteroariloaminocarboniloo], amino [por ejemplo, alifaticamino, cicloalifaticamino, o heterocicloalifaticamino], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-], sulfinito, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifaticoxilo, heterocicloalifaticoxilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroariloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiarilo)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquilo-SO<sub>2</sub>-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo, o haloalquilo.

**[0039]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, O 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarboniloo, cicloalquilaminocarboniloo, heterocicloalquilaminocarboniloo, arilaminocarboniloo, o heteroariloaminocarboniloo], amino [por ejemplo, alifaticamino, cicloalifaticamino, heterocicloalifaticamino, o alifaticsulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquilo-SO<sub>2</sub>-, cicloalifático-SO<sub>2</sub>-, o arilo-SO<sub>2</sub>-], sulfinito, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, cicloalifaticoxi, heterocicloalifaticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiarilo)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquilo-SO<sub>2</sub>-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, (cicloalifático)alquenilo, o haloalquenilo.

**[0040]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo [alifaticsulfanilo o cicloalifaticsulfanilo], sulfinito [por ejemplo, alifaticsulfinito o cicloalifaticsulfinito], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-, alifaticamino-SO<sub>2</sub>-, o cicloalifático-SO<sub>2</sub>-], amido [por ejemplo, aminocarboniloo, alquilaminocarboniloo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarboniloo, heterocicloalquilaminocarboniloo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarboniloo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroariloaminocarboniloo], urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi o (heteroarilo)alcoxi.

**[0041]** Tal como se usa en este documento, un "amido" abarca tanto "aminocarboniloo" como "carbonilamino". Estos

términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como  $-N(R^X)-C(O)-R^Y$  o  $-C(O)-N(R^X)_2$ , terminal cuando se utiliza, y  $-C(O)-N(R^X)-o-N(R^X)-C(O)-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se definen a continuación. Ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático) amido, (heteroarilo) amido, (heteroarilo) amido, (heterocicloalquilo) alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquilo) alquilamido o cicloalquilamido.

**[0042]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a  $-NR^X R^Y$  donde cada uno de  $R^X$  y  $R^Y$  es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfino, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heteroarilofalifático)carbonilo, (heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroarilo)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, cada uno de los cuales se define aquí y está opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por  $-NR^X-$ .  $R^X$  tiene el mismo significado como se define anteriormente.

**[0043]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas anulares monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, tetrahydrofluorenilo de fluorenilo o tetrahydroantraceno, antraceno) en los que el sistema anular monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema anular bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclico y tricíclico incluyen anillos carbocíclicos benzofusionados de 2 - 3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo fusionado con dos o más restos carbocíclicos  $C_{4-8}$ . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; aminado; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzofundido); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático); (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático- $SO_2-$  o amino- $SO_2-$ ]; sulfino [por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifáticos-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; aureola; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Alternativamente, un grupo arilo puede estar no sustituido.

**[0044]** Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tales como *p,m*-dihaloarilo), y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxycarbonil)arilo, ((aralquilo)carboniloxi)arilo, y (alcoxycarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonilo)arilo, ((alquilamino)alquilo)aminocarbonilo]arilo, (alquilcarbonilo)aminoarilo, (arilaminocarbonilo)arilo, y (((heteroarilo)amino)carbonilo)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonilo)amino)arilo o ((dialquilo)amino)arilo]; (cianoalquilo)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoilo)arilo [por ejemplo, (aminosulfonilo)arilo]; (alquilsulfonilo)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquilo)arilo; ((alcoxi)alquilo)arilo; (hidroxilo)arilo, ((carboxi)alquilo)arilo; ((dialquilo)amino)alquilo]arilo; (nitroalquilo)arilo; (((alquilsulfonilo)amino)alquilo)arilo; ((heterocicloalifático)carbonilo)arilo; ((alquilsulfonilo)alquilo)arilo; (cianoalquilo)arilo; (hidroxialquilo)arilo; (carbonilo alquilo)arilo; alquilarilo; (trihaloalquilo)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxycarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-o-(alquilo))arilo.

**[0045]** Tal como se usa en este documento, un "aralifático tal como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de un aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

**[0046]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo tal como trifluorometilo], cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

**[0047]** Tal como se usa en este documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras membradas 8-12 (por ejemplo, 9, 10, o 11) que forman dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalqueno), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

**[0048]** Tal como se usa en este documento, un "carbociclo" o grupo "cicloalifático" abarca un grupo "cicloalquilo" y

un grupo "cicloalqueno", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

**[0049]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado mono o bicíclico (condensado o puenteado) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo [3.2.1] octilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [3.3.1] nonilo, biciclo [3.3.2.] decilo, biciclo [2.2.2] octilo, adamantilo, o ((aminocarbonilo)cicloalquilo)cicloalquilo.

**[0050]** Un grupo "cicloalqueno", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tienen uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos de cicloalqueno incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo [2.2.2] octenilo, o biciclo [3.3.1] nonenilo.

**[0051]** Un grupo cicloalquilo o cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaroiilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (arilo)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroarilo)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilo-SO<sub>2</sub>- y arilo-SO<sub>2</sub>-], sulfonilo [por ejemplo, alquilo-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquilo-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

**[0052]** Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclo" o "heterocicloalifático" abarca un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

**[0053]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una de 3-10 miembros mono- o bicíclico (condensado o puenteado) (por ejemplo, de 5 a 10 miembros mono- o bicíclicos) estructura de anillo saturado, en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, o, S, o combinaciones de los mismos). Ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolano, 1,4-ditiano, 1,3-dioxolano, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromonilo, octahidrotiocromonilo, octahidroindolilo, octahidropiridinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobencotiofenilo, 2-oxa-biciclo [2.2.2] octilo, 1-aza-biciclo [2.2.2] octilo, 3-aza-biciclo [3.2.1] octilo y 2, 6-dioxa-triciclo [3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar fusionado con un resto de fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasifica como heteroarilo.

**[0054]** Un grupo "heterocicloalqueno", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo no aromática mono- o bicíclica (por ejemplo, mono- o bicíclica de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, o, o S). Heterocicloalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

**[0055]** Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaroiilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (arilo)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroarilo)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

**[0056]** Un grupo "heteroarilo", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzo fusionado con uno o dos de 4 a 8 restos heterocicloalifáticos miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo [1,3] dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo,

cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

5 **[0057]** Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piranoilo, 4-H-pranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

10 **[0058]** Sin limitación, los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizininilo, isoindolilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

15 **[0059]** Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquenoilo, o alquinoilo]; cicloalifático; alifático (cicloalifático); heterocicloalifático; alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; oxi (cicloalifático); oxi (heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; oxi (aralifático); (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaroiilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático o anillo heterocíclico de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifaticarbonilo; carbonilo (cicloalifático);  
20 ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; carbonilo (heterocicloalifático); ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifaticulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinoilo [por ejemplo, alifaticulfinoilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifaticulfanilo]; nitro; ciano; aureola; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Alternativamente, un heteroarilo puede estar no sustituido.

25 **[0060]** Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo) heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo) heteroarilo]; (carboxi) heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonilo) heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonilo)amino) heteroarilo y ((dialquilo)amino) heteroarilo]; (amido) heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonilo)amino) heteroarilo, (((alquilo)amino)alquilo)aminocarbonilo] heteroarilo,  
30 (((heteroarilo)amino)carbonilo) heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonilo) heteroarilo, y ((alquilcarbonilo)amino) heteroarilo]; (cianoalquilo) heteroarilo; hetero(alcoxi)arilo; (sulfamoilo) heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonilo) heteroarilo]; (sulfonilo) heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonilo) heteroarilo]; (hidroxialquilo) heteroarilo; (alcoxialquilo) heteroarilo; (hidroxilo) heteroarilo; ((carboxi)alquilo) heteroarilo; (((dialquilo)amino)alquilo) heteroarilo; (heterocicloalifático) heteroarilo; (cicloalifático) heteroarilo; (nitroalquilo) heteroarilo; ((alquilsulfonilo)amino)alquilo  
35 heteroarilo; ((alquilsulfonilo)alquilo) heteroarilo; (cianoalquilo) heteroarilo; (acilo) heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonilo) heteroarilo]; (alquilo) heteroarilo, y heteroarilo (haloalquilo) [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

40 **[0061]** Un "heteroaralifático" (tal como un grupo heteroaralquilo), Tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

45 **[0062]** Un grupo "heteroaralquilo", Tal como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Ambos "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroiilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarboniloo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino,  
50 (heterocicloalquilalquilo)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

55 **[0063]** Tal como se usa en este documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillo mono-, bi-, y tri-cíclicos que incluyen cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

60 **[0064]** Tal como se usa en este documento, un "sistema de anillo bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillo bicíclico heterocicloalifático o sistema de anillo bicíclico cicloalifático en el que están puenteados los anillos. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclico con puente incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, norbornanilo, biciclo [3.2.1] octilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [3.3.1] nonilo, biciclo [3.2.3] nonilo, 2-oxabicyclo [2.2.2] octilo, 1-azabicyclo [2.2.2] octilo, 3-azabicyclo [3.2.1] octilo, y 2,6-dioxa-triciclo [3.3.1.0<sup>3,7</sup>] nonilo. Un sistema de anillo bicíclico puenteadado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroiilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarboniloo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo)carbonilamino, arilcarbonilamino,  
65

aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquilo)carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

5 **[0065]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o  $R^X-C(O)-$  (tal como alquilo- $C(O)-$ , también conocido como "alquilcarbonilo") donde  $R^X$  y "alquilo" se han definido anteriormente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

10 **[0066]** Tal como se usa en este documento, un "arilo" o "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo- $C(O)-$  o un heteroarilo- $C(O)-$ . La porción de arilo y heteroarilo del arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido como se define anteriormente.

15 **[0067]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo-O- en donde "alquilo" se ha definido anteriormente.

**[0068]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura  $-O-CO-NR^X R^Y$  o  $-NR^X-CO-OR^Z$ , en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente y  $R^Z$  pueden ser alifáticos, de arilo, aralifáticos, heterocicloalifáticos, de heteroarilo, o heteroaralifáticos.

20 **[0069]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a  $-COOH$ ,  $-COOR^X$ ,  $-O-C(O)H$ ,  $-O-C(O)R^X$ , cuando se utiliza como un grupo terminal; o  $-O-C(O)-O-C(O)-$  cuando se usa como un grupo interno.

25 **[0070]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo  $-FQ_3$ .

**[0071]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a  $-SH$ .

30 **[0072]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a  $-SO_3H$  o  $-SO_3R^X$  cuando se usa terminalmente o  $-S(O)_3-$  cuando se usan internamente.

**[0073]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura  $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$  cuando se usa terminalmente y  $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$ ,  $R^Y$ , y  $R^Z$  se han definido anteriormente.

35 **[0074]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura  $-S(O)_2-NR^X R^Y$  o  $-NR^X-S(O)_2-R^Z$  cuando se usan terminalmente; o  $-S(O)_2-NR^X-O-NR^X-S(O)_2-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$ ,  $R^Y$ , y  $R^Z$  se han definido anteriormente.

40 **[0075]** Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a  $-SR^X$  cuando se usa terminalmente y  $-S-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente. Ejemplos de sulfanilos incluyen alifático-S-, cicloalifático-S-, arilo-S-, o similares.

45 **[0076]** Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfino" se refiere a  $-S(O)-R^X$  cuando se usa terminalmente y  $-S(O)-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente. Grupos de sulfino ejemplares incluyen alifático- $S(O)-$ , arilo- $S(O)-$ , (cicloalifático(alifático))- $S(O)-$ , cicloalquilo- $S(O)-$ , heterocicloalifático- $S(O)-$ , heteroarilo- $S(O)-$ , o similares.

50 **[0077]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a  $-S(O)_2-R^X$  cuando se usa terminalmente y  $-S(O)_2-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$  se ha definido anteriormente. Grupos de sulfonilo ejemplares incluyen alifático- $S(O)_2-$ , arilo- $S(O)_2-$ , (cicloalifático(alifático))- $S(O)_2-$ , cicloalifáticos- $S(O)_2-$ , heterocicloalifático- $S(O)_2-$ , heteroarilo- $S(O)_2-$ , (cicloalifático(amido(alifático)))- $S(O)_2-OR$  similares.

**[0078]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a  $-O-SO-R^X$  o  $-SO-O^X$ , cuando se usa terminalmente y  $-OS(O)-O-S(O)-O-$  cuando se usa internamente, donde  $R^X$  se ha definido anteriormente.

55 **[0079]** Tal como se usa en este documento, un "halógeno" o grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

**[0080]** Tal como se usa en este documento, un "alcoxicarbonilo", que está contenida en el término carboxi, utilizado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquilo- $O-C(O)-$ .

60 **[0081]** Tal como se usa en este documento, un "alcoxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquilo-O-alquilo, en donde alquilo se ha definido anteriormente.

**[0082]** Tal como se usa en este documento, un "carbonilo" se refiere a  $-C(O)-$ .

65 **[0083]** Tal como se usa en este documento, un "oxo" se refiere a  $=O$ .

**[0084]** Tal como se utiliza aquí, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen  $-P(O)(R^P)_2$ , en donde  $R^P$  es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi arilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

5 **[0085]** Tal como se usa en este documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura  $(R^X)_2 N$ -alquilo-.

**[0086]** Tal como se usa en este documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura  $(NC)$ -alquilo-.

10 **[0087]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura  $-NR^X-CO-NR^YR^Z$  y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura  $-NR^X-CS-NR^YR^Z$  cuando se usa terminalmente y  $-NR^X-CO-NR^Y$ - o  $-NR^X-CS-NR^Y$ - cuando se usa internamente, en la que  $R^X$ ,  $R^Y$ , y  $R^Z$  han sido definidos anteriormente.

15 **[0088]** Tal como se usa en el presente documento, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura  $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$  o  $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$  en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente.

**[0089]** Tal como se utiliza aquí, el término grupo "amidino", se refiere a la estructura  $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$  en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente.

20 **[0090]** En general, el término "vecinal" se refiere a la colocación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

**[0091]** En general, el término "geminal" se refiere a la colocación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, donde los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

25 **[0092]** Los términos "terminal" y "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir,  $R^XO(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi se usa terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquilo- $C(O)O$ - o alquilo- $O-C(O)$ -) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, alquilo- $C(O)O$ -arilo o alquilo- $O(CO)$ -alquilo) son ejemplos de grupos carboxi utilizados internamente.

30

**[0093]** Tal como se usa en este documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenoilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura  $-[CH_2]_v-$ , donde  $v$  es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura  $-[CQQ]_v-$  donde cada  $Q$  es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo,  $Q$  será un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenoilo, y las cadenas de alquinilo, donde el alquilo, alquenoilo y alquinilo se definen anteriormente.

35

40

**[0094]** La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". 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 en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. Como se describe en este documento, las variables  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , y otras variables contenidas en las fórmulas descritas en este documento abarcan grupos específicos, tales como alquilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , y otras variables contenidas en el mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Cada sustituyente de un grupo específico está además opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción de cicloalquilo de un carbonilamino (cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo al que están unidos.

45

50

55

**[0095]** En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto igual como diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema anular espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Tal como una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la

60

65

formación de compuestos estables o químicamente factibles.

[0096] La frase "estable o químicamente factible", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente 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.

[0097] Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad necesaria para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado, y se determina típicamente en base a la edad, el área de superficie, peso y estado del paciente. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). Área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

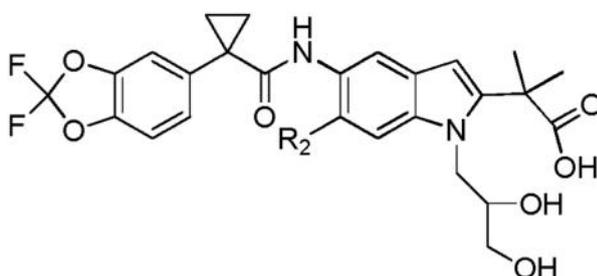
[0098] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un <sup>13</sup>C- o <sup>14</sup>C de carbono enriquecido están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos.

[0099] Los compuestos de la presente invención son moduladores útiles de los transportadores ABC y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas de transportador ABC.

[0100] En otro aspecto, se describe aquí un compuesto de fórmula I, en el que dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, y R<sub>2</sub> es F. En otro aspecto, dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es F, y R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>. En otro aspecto, dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es F, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, y X es CO<sub>2</sub>H. En otro aspecto, dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es F, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, X es CO<sub>2</sub>H, e Y es OH.

[0101] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula II, en el que dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, y R<sub>2</sub> es F. En otra realización, dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es F, y R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>.

[0102] En otro aspecto, se describe aquí un compuesto que tiene la fórmula Ia:



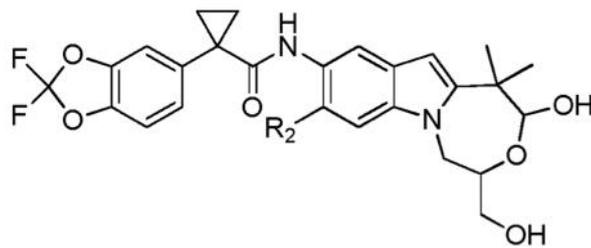
Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sub>2</sub> es H o halo.

[0103] En otra realización, R<sub>2</sub> es F.

[0104] En otra realización, la invención presenta un compuesto que tiene fórmula IIa:



5

10

IIa

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15

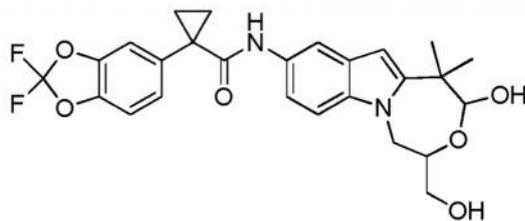
R<sub>2</sub> es H o halo.

**[0105]** En otra realización, R<sub>2</sub> es F.

20

**[0106]** En otra realización, la invención presenta el compuesto

25

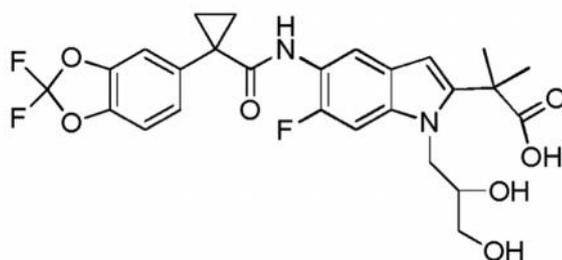


30

35

El compuesto

40



45

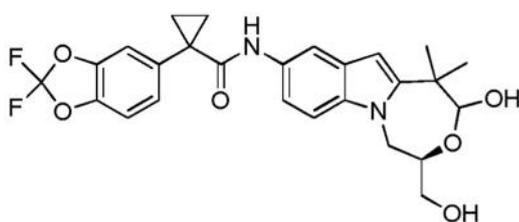
50

se describe en el presente documento.

55

**[0107]** En otra realización, la invención presenta el compuesto

60

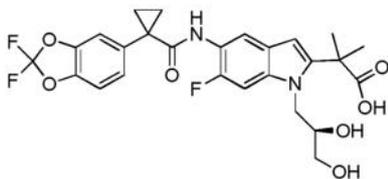


65

El compuesto

5

10



15 se describe en el presente documento.

[0108] En otro aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la invención; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición comprende además un agente adicional seleccionado entre un agente mucolítico, broncodilatador, un anti-biótico, un agente anti-infeccioso, un agente antiinflamatorio, corrector CFTR, potenciador de CFTR, o un agente nutricional.

[0109] En otro aspecto, la presente invención presenta un método *ex vivo* de aumentar el número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de la invención. En otra realización, el transportador ABC es CFTR.

[0110] En otro aspecto, la presente invención caracteriza un compuesto para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en un sujeto implicado por la actividad del transportador ABC, en donde dicho método comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto o composición de la invención.

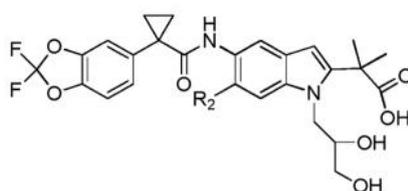
[0111] En otra realización, la afección, enfermedad, o trastorno se selecciona de fibrosis quística, enfisema, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (dI), dI neurofiseal, dI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, trastornos neurológicos de poliglutamina, Huntington, ataxia espinoocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren. En otra realización, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de fibrosis quística, enfisema, EPOC, o de la enfermedad del ojo seco.

[0112] En otro aspecto, la presente invención ofrece un kit para su uso en la medición de la actividad de un transportador ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro*, que comprende: (i) un compuesto de la invención; e (ii) instrucciones para: a) poner en contacto el compuesto con la muestra biológica; y b) la actividad de medición de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo.

[0113] En otra realización, el kit comprende además instrucciones para a) contactar un compuesto 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 del primer compuesto.

[0114] En otro aspecto, se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula la

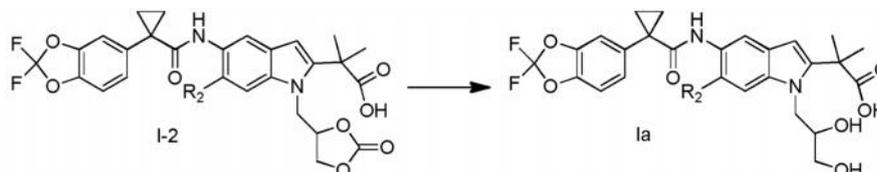
60



65

Ia

en donde las variables son como se describen anteriormente, que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula I-2 con una base.



[0115] En una característica de este aspecto,  $R_2$  es H o F.

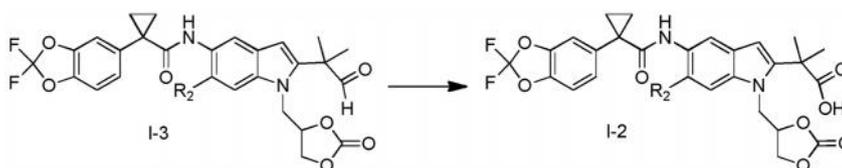
[0116] En otra característica, el tratamiento comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-2 con una base en presencia de un disolvente. En una característica, la base es un hidróxido de metal alcalino o alcalino o carbonato. En una característica, la base se selecciona de  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $NaOH$  y  $LiOH$ . Típicamente se utiliza un exceso estequiométrico de la base. Típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 equivalentes de la base se utilizan en relación con las moles del compuesto de fórmula I-2. Más típicamente, se utilizan aproximadamente 4 a aproximadamente 6 equivalentes molares de la base.

[0117] En una característica, el disolvente es un disolvente polar, tal como un alcohol o un éter, que se usa solo o que se mezcla con otro líquido. En una característica, el disolvente es metanol. En otra característica, el disolvente se mezcla metanol con acetonitrilo. En otra característica, el disolvente se mezcla metanol con isopropanol. Típicamente se utilizan aproximadamente 4 a aproximadamente 8 volúmenes de disolvente. Más típicamente, se usan aproximadamente 5 a aproximadamente 7 volúmenes de disolvente.

[0118] La conversión del compuesto de fórmula I-2 para la se realiza típicamente a una temperatura suficiente durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura es aproximadamente la temperatura ambiente.

[0119] En otra característica, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula I-2 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-2 con una base de metal alcalino o alcalinotérreo que es un hidróxido o carbonato en presencia de un disolvente. En una característica, la base de metal alcalino o alcalino es  $Na_2CO_3$  y el disolvente es metanol.

[0120] Se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-2 de un compuesto de fórmula I-3



comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-3 con un oxidante en presencia de un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula I-2; en donde las variables son como se describen anteriormente.

[0121] En una característica de este aspecto,  $R_2$  es H o F.

[0122] En una característica, el oxidante se selecciona del grupo que consiste de  $KMnO_4$  y  $NaMnO_4$ . En una característica, el oxidante es  $NaMnO_4$ . Típicamente, un exceso molar del oxidante se utiliza en relación a los moles del compuesto de fórmula I-3. Típicamente, se usan 1,01 a 1,2 equivalentes molares de oxidante. Más típicamente, se usan 1,05 equivalentes de oxidante.

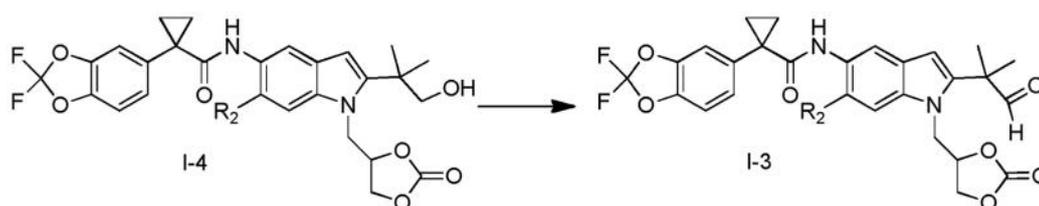
[0123] En una característica, el disolvente es un disolvente aprótico polar que se utiliza solo o que se mezcla con otro líquido. En una característica, el disolvente es acetona. Típicamente se utilizan aproximadamente 5 a aproximadamente 15 volúmenes de disolvente. Más típicamente, se utilizan aproximadamente 7 a aproximadamente

13 volúmenes de disolvente, y más típicamente, se usan aproximadamente 9 a aproximadamente 11 volúmenes de disolvente.

**[0124]** La conversión del compuesto de fórmula I-3 hasta I-2 se realiza típicamente a una temperatura suficiente durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura está por debajo de la temperatura ambiente. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente -10 a aproximadamente 10°C. Más típicamente, la temperatura es de aproximadamente -5 a aproximadamente 5°C.

**[0125]** En otra característica, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-2 de un compuesto de fórmula I-3 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-3 con un oxidante en presencia de un disolvente. En una característica, el oxidante es NaMnO<sub>4</sub> y el disolvente es acetona.

**[0126]** En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-3 a partir de un compuesto de fórmula I-4



comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-4 con un oxidante en presencia de un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula I-3; en donde las variables son como se describen anteriormente.

**[0127]** En una realización de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

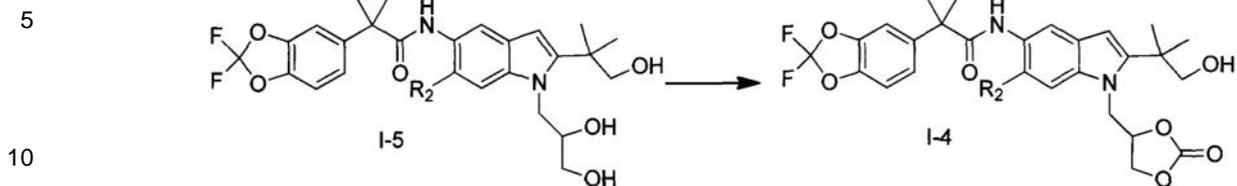
**[0128]** En una realización, el oxidante se selecciona del grupo que consiste de complejo de piridina trióxido de azufre, dicromato de piridinio (PDC), N-clorosuccinimida (NCS)/bencenosulfenamida (PhSNHtBu) opcionalmente en presencia de 2-metilo-2-buteno como un eliminador de cloro, RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, tetrametilpiperidina N-óxido (TEMPO)/bisacetoxiidobenceno (BIAB)/NaHCO<sub>3</sub>, y ácido 2-yodoxibenzoico (IBX). En una realización, el oxidante es N-clorosuccinimida (NCS)/bencenosulfenamida (PhSNHtBu) en presencia de una base de amina terciaria y 2-metilo-2-buteno como un eliminador de cloro. Bases de amina terciaria que se pueden utilizar en este proceso son bien conocidos para el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, y colidina. En una realización, la base de amina terciaria es colidina. Típicamente, se utiliza una cantidad catalítica de PhSNHtBu, con relación al número de moles del compuesto de fórmula 1-4, y los NCS, base de amina terciaria, y 2-metilo-2-buteno se usa en exceso molar. Por ejemplo 0,1 a 0,3 equivalente molar de PhSNHtBu se utiliza, en relación al número de moles del compuesto de fórmula 1-4, y 1,1 a 1,5 equivalentes de NCS, 1-3 equivalentes de base amina terciaria, y 1-3 se utilizan equivalentes molares de 2-metilo-2-buteno. Más típicamente, se utiliza por ejemplo 0,15 a 0,25 equivalente molar de PhSNHtBu, en relación al número de moles del compuesto de fórmula 1-4, y 1,1 a 1,3 equivalentes de NCS, 1,5-2,5 equivalentes de base amina terciaria, y se usan 1,5-2,5 equivalentes molares de 2-metilo-2-buteno.

**[0129]** En una realización, el disolvente es un disolvente aprótico polar que se utiliza solo o que se mezcla con otro líquido. En una realización, el disolvente es diclorometano. Típicamente se utilizan aproximadamente 5 a aproximadamente 10 volúmenes de disolvente. Más típicamente, se usan aproximadamente 6 a aproximadamente 8 volúmenes de disolvente.

**[0130]** La conversión del compuesto de fórmula I-4 I-3 se realiza típicamente a una temperatura suficiente durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura está por debajo de la temperatura ambiente. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente -10 a aproximadamente 10°C. Más típicamente, la temperatura es de aproximadamente -5 a aproximadamente 5°C.

**[0131]** En otra realización, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1-3 a partir de un compuesto de fórmula I-4 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula 1-3 con N-clorosuccinimida (NCS)/bencenosulfenamida (PhSN-HtBu) en presencia de una base de amina terciaria y 2-metilo-2-buteno como un eliminador de cloro en presencia de un disolvente. En una realización, la base de amina terciaria y el disolvente es diclorometano.

[0132] En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-4 a partir de un compuesto de fórmula I-5



15 que comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-4 con carbonilo diimidazol (CDI) en presencia de un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula I-4; en donde las variables son como se describen anteriormente.

[0133] En una realización de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

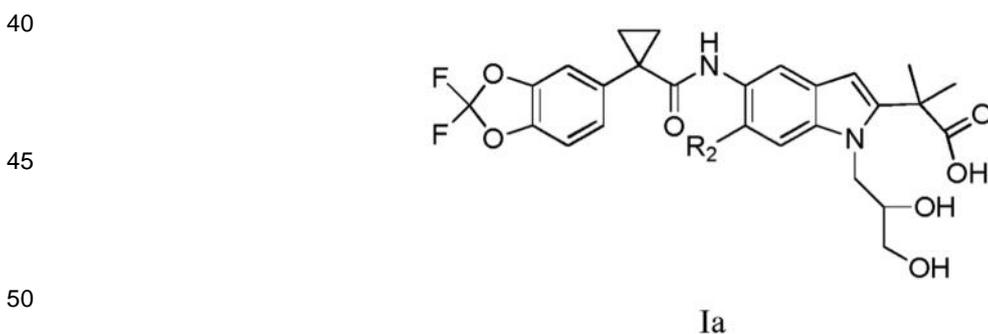
20 [0134] En una realización, un exceso molar de CDI se utiliza con respecto a los moles del compuesto de fórmula I-5. Típicamente, se utilizan 1,1 a 3 equivalentes molares de CDI. Más típicamente, se usan 1,5 a 2,5 equivalentes molares de CDI.

25 [0135] En una realización, el disolvente es un disolvente polar que se usa solo o que se mezcla con otro líquido. En una realización, el disolvente es un éter o diclorometano. En una realización, el disolvente es diclorometano. Típicamente se utilizan aproximadamente 12 a aproximadamente 16 volúmenes de disolvente. Más típicamente, se utilizan aproximadamente 13 a aproximadamente 15 volúmenes de disolvente.

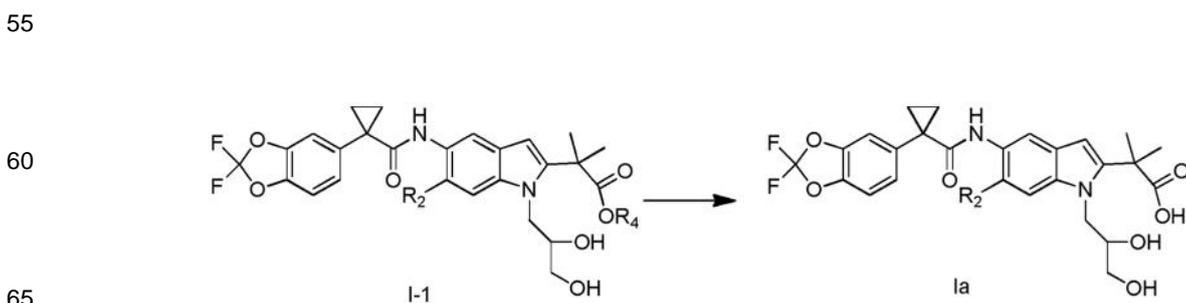
30 [0136] La conversión del compuesto de fórmula I-5 a I-4 se realiza típicamente a una temperatura suficiente durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura está por debajo de la temperatura ambiente. Por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente -20 a aproximadamente 10°C. Más típicamente, la temperatura es de aproximadamente -15 a aproximadamente 5°C.

35 [0137] En otra realización, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-4 a partir de un compuesto de fórmula I-5 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-5 con CDI en presencia de un disolvente. En una realización, el disolvente es diclorometano.

[0138] Se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia



comprendiendo la conversi[on de un ester de fórmula I-1 a un compuesto de fórmula Ia:



en la que independientemente para cada caso:

R<sub>2</sub> es H o halo; y  
R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo.

[0139] En una característica de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F, y R<sub>4</sub> es metilo, etilo, isopropilo, butilo, o bencilo.

[0140] En otra característica, R<sub>2</sub> es H o F, y R<sub>4</sub> es isopropilo o bencilo.

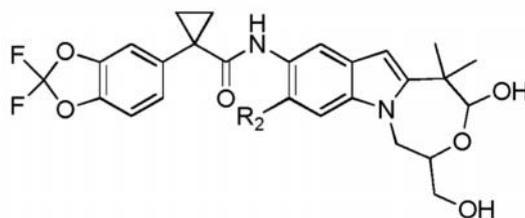
[0141] En otra característica, la conversión comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-1 con una base en presencia de un disolvente. En una característica, la base es un alcalino o hidróxido de metal alcalino. En una característica, la base es NaOH o LiOH.

[0142] En una característica, el disolvente es un disolvente polar, tal alcohol o un éter, que se usa solo o que se mezcla con otro líquido. En una característica, el disolvente es metanol. En otra característica, el disolvente es metanol que se mezcla con agua. En otra característica, el disolvente es tetrahidrofurano. En otra característica, el disolvente es tetrahidrofurano que se mezcla con agua.

[0143] La conversión del compuesto de fórmula I-1 a la se realiza típicamente a una temperatura durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura está por encima de la temperatura ambiente. Más típicamente, la temperatura es de aproximadamente 50°C. Típicamente los tiempos de reacción son de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

[0144] En otra característica, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula I-1 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-1 con un hidróxido de metal alcalino o alcalino en presencia de un disolvente. En una característica, el alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo es LiOH o NaOH y el disolvente es metanol solo o mezclado con agua, o THF solo o mezclado con agua.

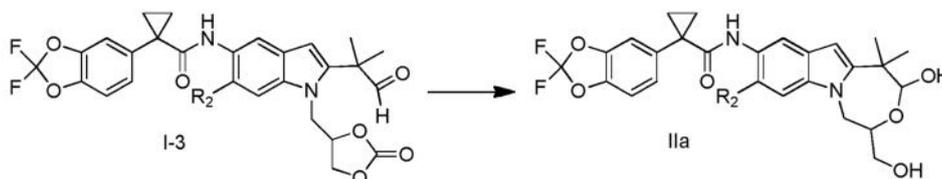
[0145] En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ia



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sub>2</sub> es H o halo; que comprende:

la conversión del compuesto de fórmula I-3 en el compuesto de fórmula Ia.



[0146] En una realización de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

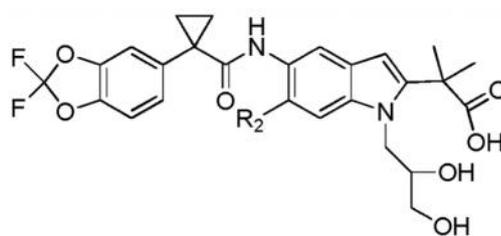
[0147] En una realización, el tratamiento comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-3 con una base en presencia de un disolvente. En una realización, la base es un alcalino o hidróxido de metal alcalino o carbonato. En una realización, la base se selecciona entre NaOH, KOH, y LiOH. En una realización, la base es NaOH. Típicamente se utiliza un exceso estequiométrico de la base. Típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 equivalentes de la base se utilizan en relación con las moles del compuesto de fórmula I-3. Más típicamente, se utilizan aproximadamente 4 a aproximadamente 6 equivalentes molares de la base. Típicamente, la base se usa como una solución en agua.

[0148] En una realización, el disolvente es un disolvente polar, tal como un alcohol o un éter, que se usa solo o que se mezcla con otro líquido. En una realización, el disolvente es metanol. En otra realización, el disolvente es metanol y se mezcla con acetonitrilo. En otra realización, el disolvente es metanol que se mezcla con isopropanol. Típicamente se utilizan aproximadamente 4 a aproximadamente 8 volúmenes de disolvente. Más típicamente, se usan aproximadamente 5 a aproximadamente 7 volúmenes de disolvente.

[0149] La conversión del compuesto de fórmula I-2 para la se realiza típicamente a una temperatura durante un tiempo suficiente para permitir la conversión del material de partida al producto. Típicamente, la temperatura es aproximadamente la temperatura ambiente.

[0150] En otra realización, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula I-2 comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula I-2 con una base de metal alcalino o alcalinotérreo que es un hidróxido o carbonato en presencia de un disolvente. En una realización, la base de metal alcalino o alcalino es Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el disolvente es metanol.

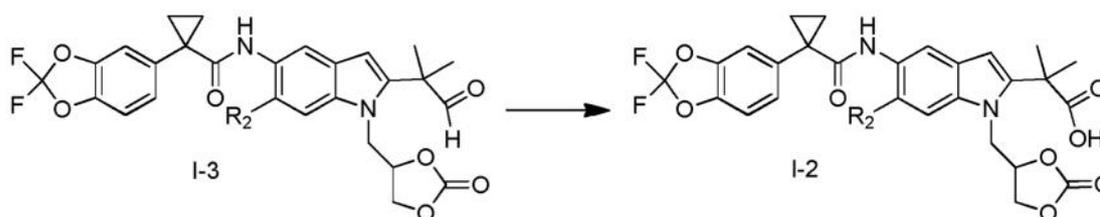
[0151] Se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia



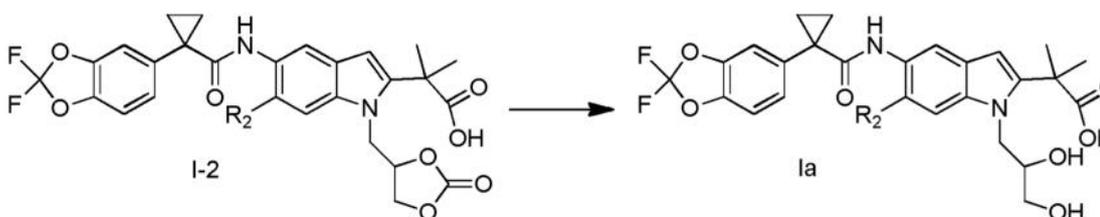
Ia

en donde las variables son como se describen anteriormente, que comprende:

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula I-2;



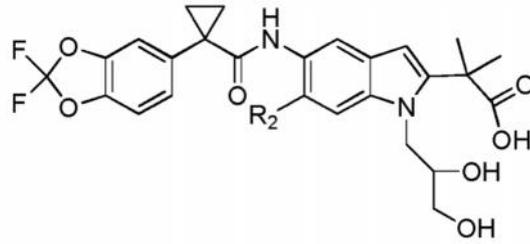
y  
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula I-2 con una base en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula Ia.



[0152] En una característica de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

[0153] Se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia

5



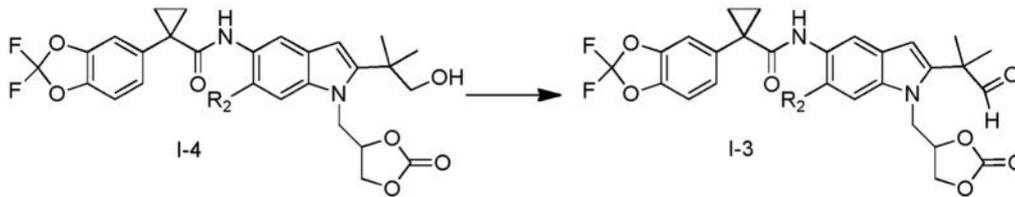
10

Ia

15 en donde las variables son como se describen anteriormente, que comprende:

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula I-4 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula I-3

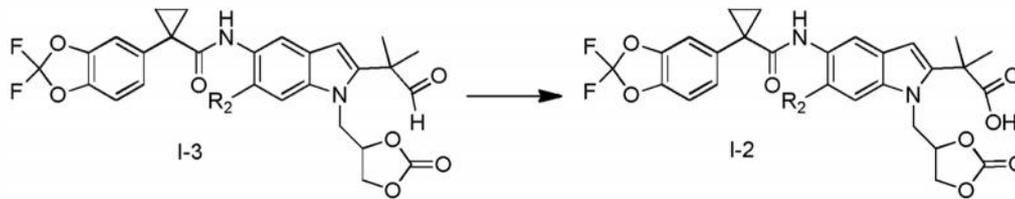
20



25

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar el compuesto de fórmula I-2;

30

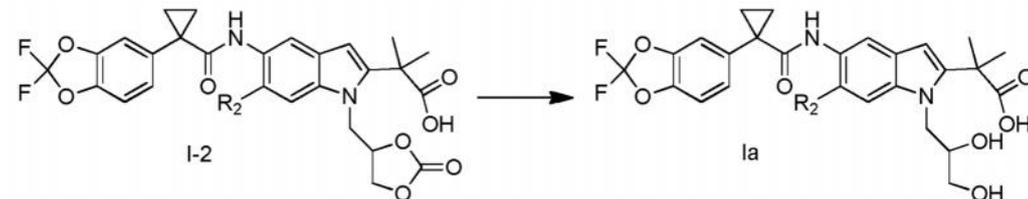


35

40

y  
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula I-2 con una base en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula Ia.

45

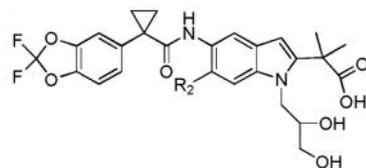


50

55 **[0154]** En una característica de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

**[0155]** Se describe aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia

60

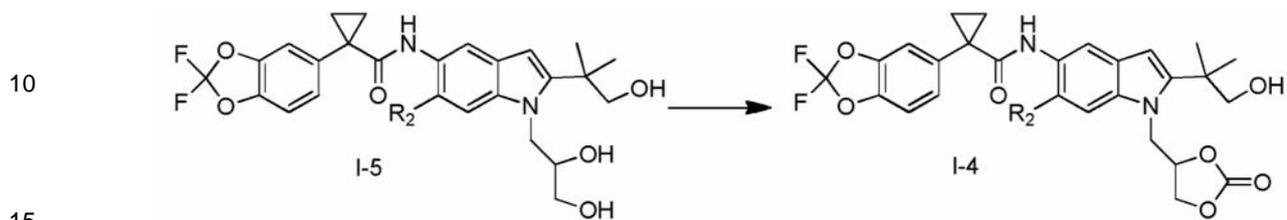


65

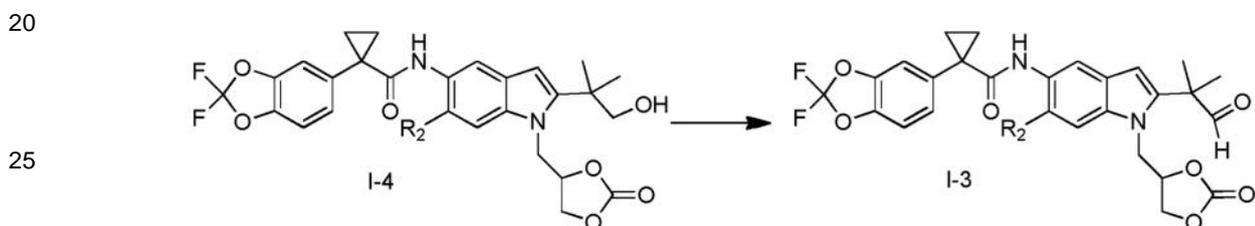
Ia

en donde las variables son como se describen anteriormente, que comprenden:

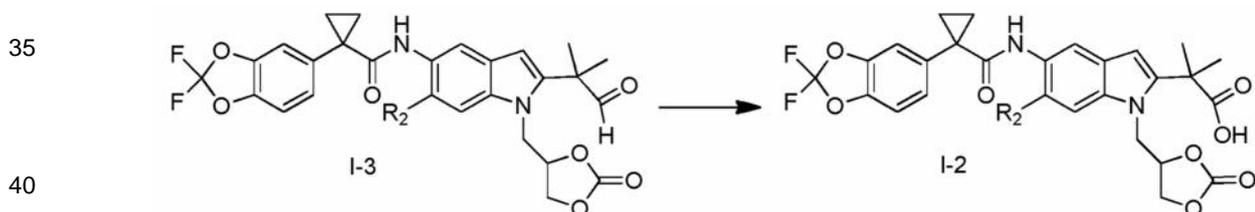
- 5 (a) poner en contacto el compuesto de fórmula I-5 con carbonilo diimidazol (CDI) en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula I-4



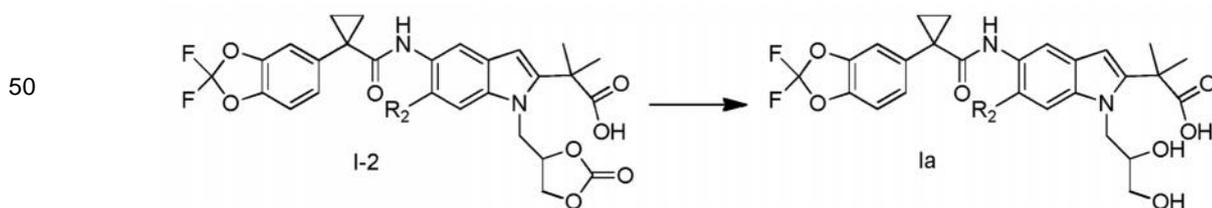
- (b) poner en contacto el compuesto de fórmula I-4 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula I-3



- 30 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar el compuesto de fórmula I-2;



- y  
45 (d) poner en contacto el compuesto de fórmula I-2 con una base en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula Ia.



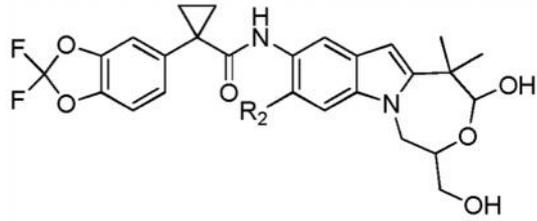
[0156] En una característica de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

[0157] En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IIa

60

65

5



10

IIa

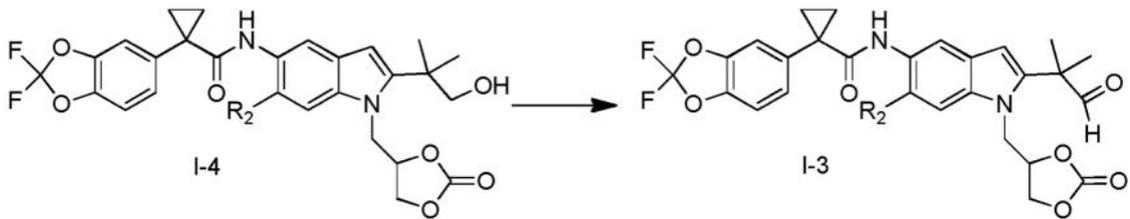
15

en donde las variables son como se describen anteriormente, que comprende:

20

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula I-4 con un oxidante en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula I-3

25

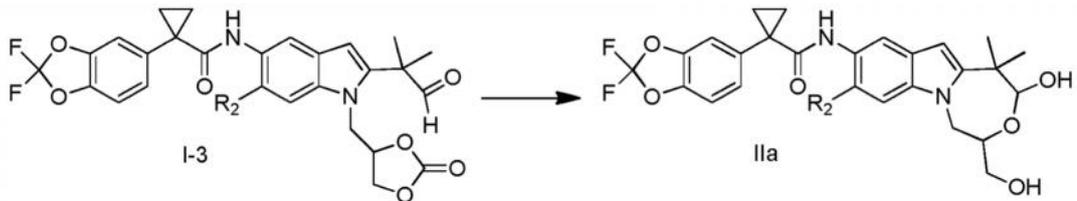


30

35

y  
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con una base en presencia de un disolvente como se establece anteriormente para dar un compuesto de fórmula IIa.

40



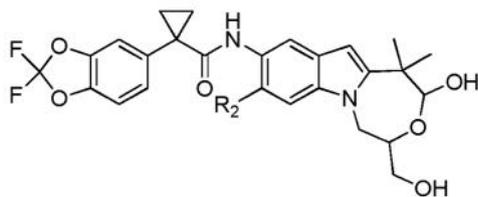
45

50

**[0158]** En una realización de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

**[0159]** En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IIa

55



60

IIa

65

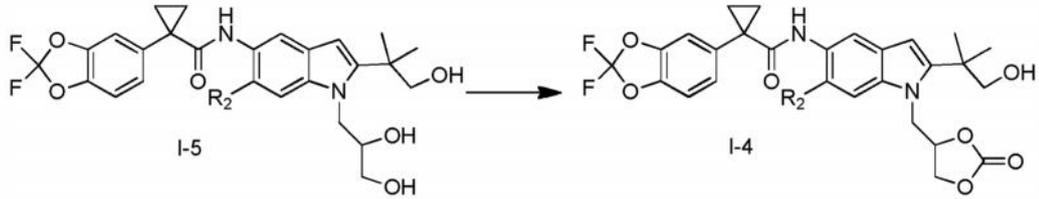
en la que R<sub>2</sub> es H o halo, que comprende:

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula I-5 con carbonilo diimidazol (CDI) en presencia de un disolvente

para dar un compuesto de fórmula I-4;

5

10

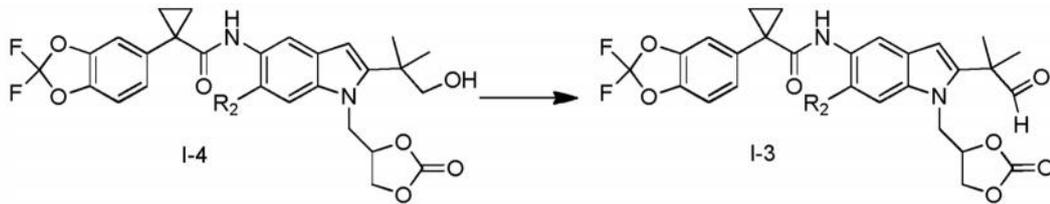


15

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula I-4 con un oxidante en presencia de un disolvente para dar un compuesto de fórmula I-3;

20

25

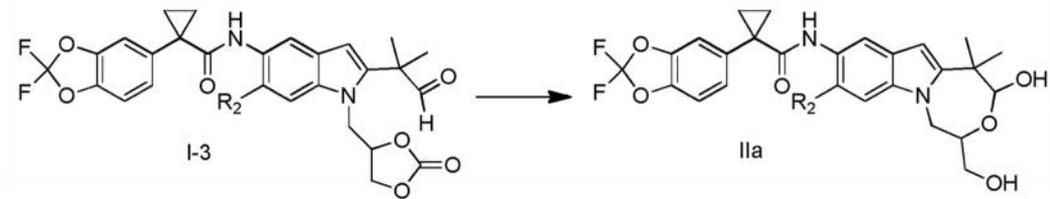


30

y  
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con una base en presencia de un disolvente para dar un compuesto de fórmula IIa;

35

40



**[0160]** En una realización de este aspecto, R<sub>2</sub> es H o F.

45

**[0161]** Los siguientes compuestos se describen en el presente documento:

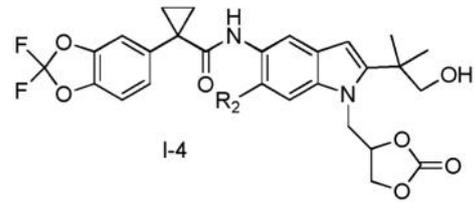
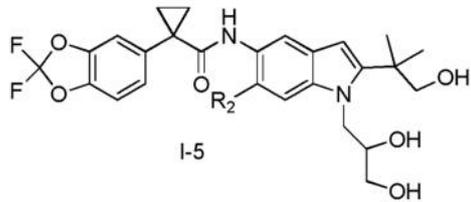
50

55

60

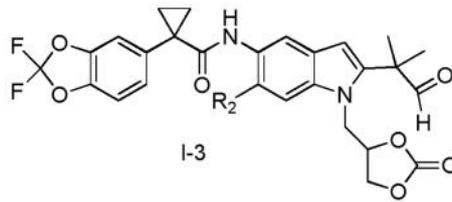
65

5



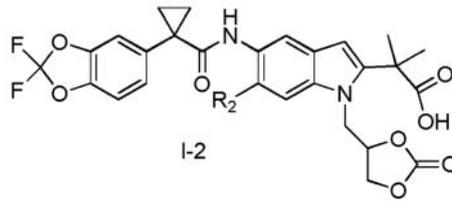
10

15



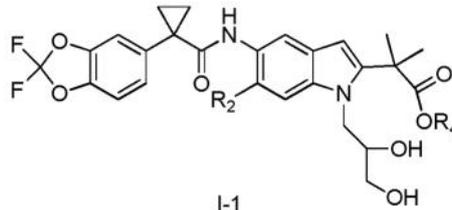
20

25



30

35



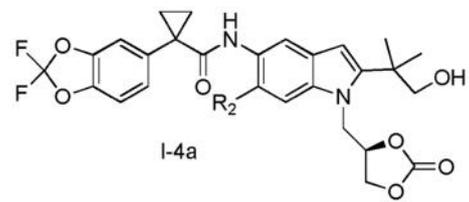
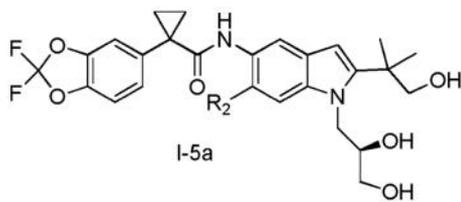
40

en la que R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se definen del modo anterior.

45

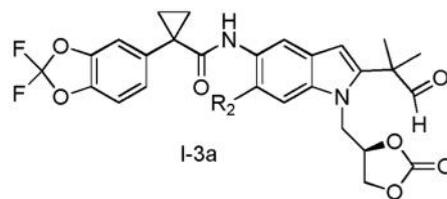
**[0162]** Los siguientes compuestos se describen en el presente documento:

50



55

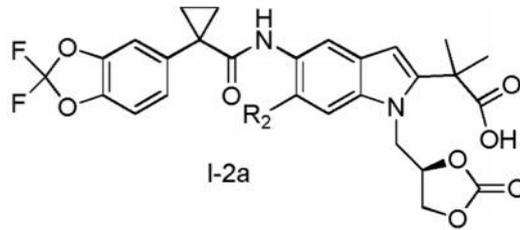
60



65

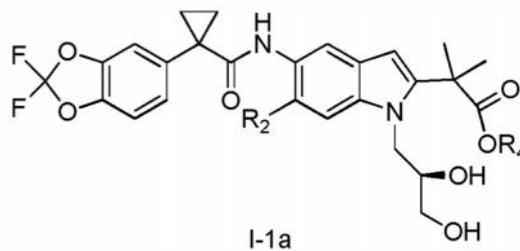
5

10



15

20



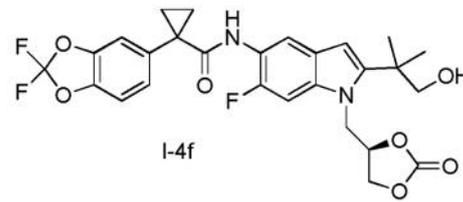
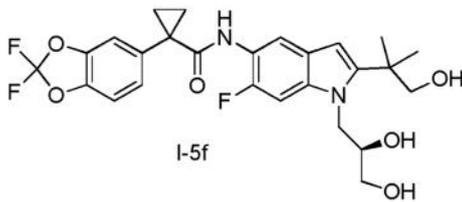
25

en la que R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se definen del modo anterior.

30

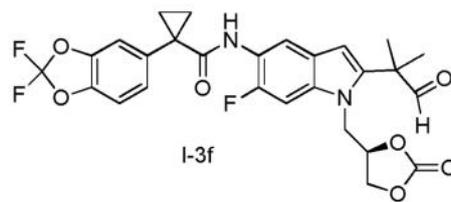
**[0163]** Los siguientes compuestos se describen en el presente documento:

35



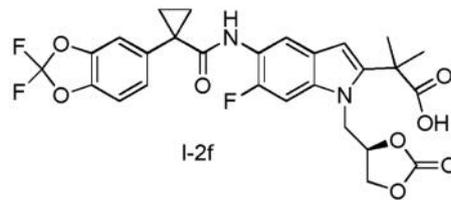
40

45



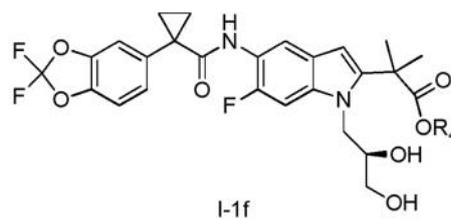
50

55



60

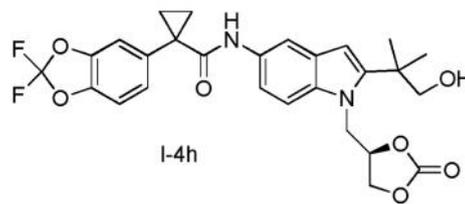
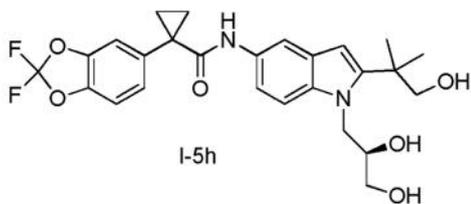
65



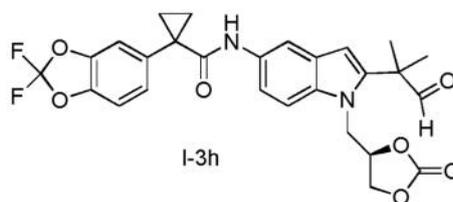
5  
 en la que R<sub>4</sub> es iPr o bencilo.

[0164] Los siguientes compuestos se describen en el presente documento:

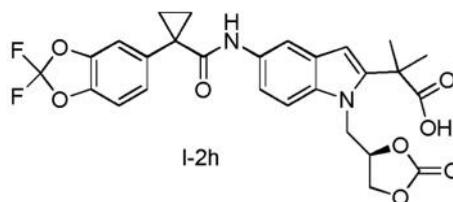
10



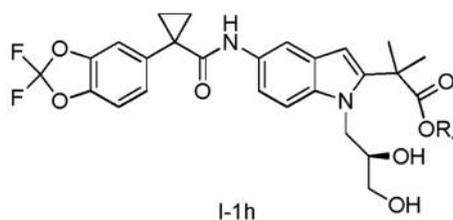
20



30



40



en la que R<sub>4</sub> es iPr o bencilo.

**Descripción general de la síntesis de compuestos de Fórmula I y Fórmula II**

50

[0165] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por acoplamiento de un resto de cloruro de ácido con un resto de amina seguido por cierre de anillo de acuerdo con la siguiente esquema de 1 a 5.

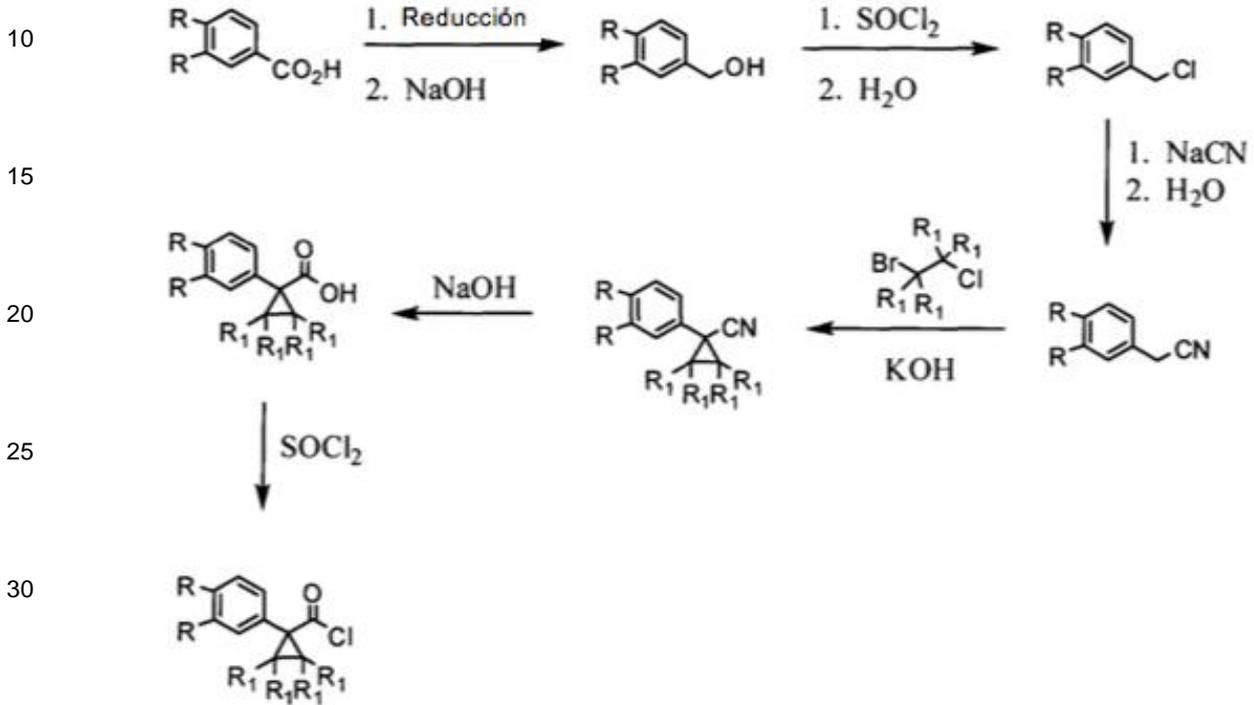
55

60

65

5

Esquema 1: Síntesis de un resto de cloruro de ácido



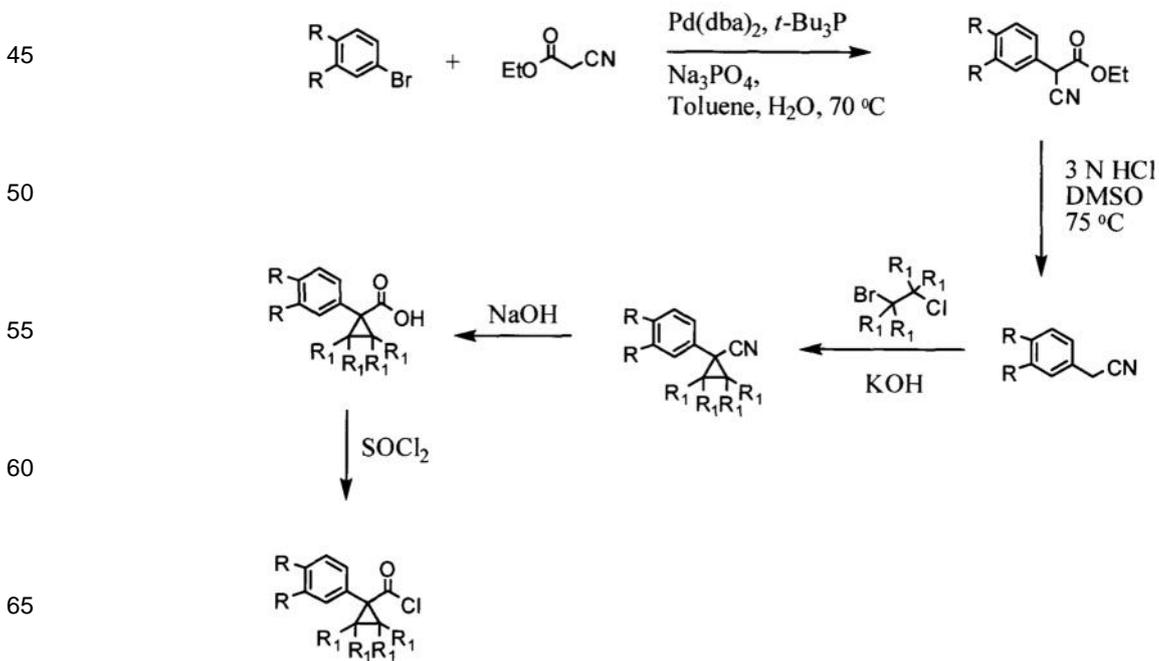
35

R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, o 2 R tomados juntos desde -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub>O-; R<sub>1</sub> = H o hasta dos R<sub>1</sub> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

[0166] El Esquema 1 representa la preparación de cloruro de benzo-ciclopropanocarbonilo sustituido por R y R<sub>1</sub>, que se utiliza en el Esquema 3 para hacer el enlace de amida de los compuestos de fórmula I.

40

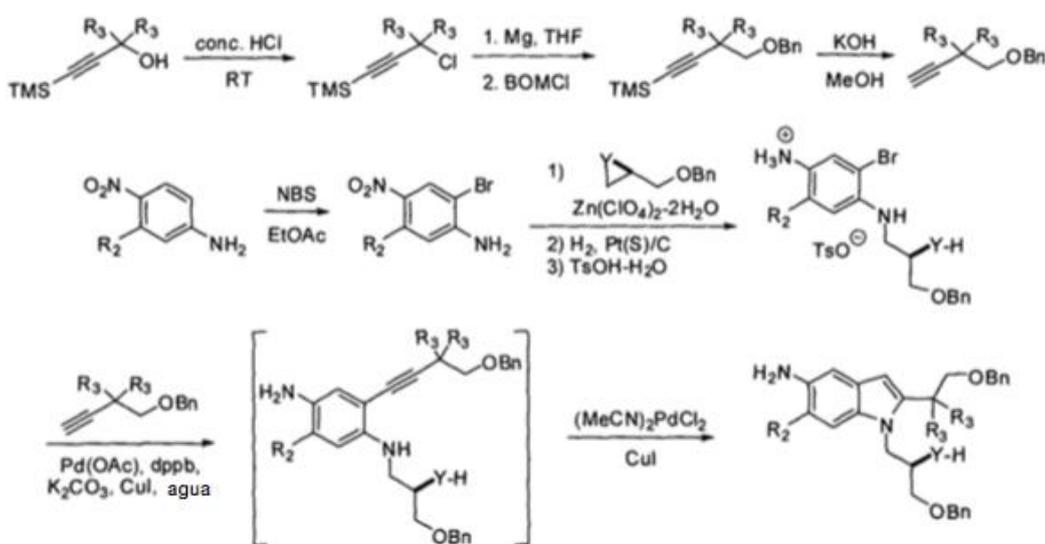
Esquema 2: Síntesis alternativa del resto de cloruro de ácido



R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> R tomados juntos desde -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub> O-; R<sub>1</sub> = H o hasta dos R<sub>1</sub> = Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

[0167] El Esquema 2 proporciona una síntesis alternativa del cloruro de ácido requerido. 5-bromobenceno R-sustituido se acopla con cianoacetato de etilo en presencia de un catalizador de paladio para formar el correspondiente éster de acetato de alfa ciano. La saponificación del resto éster en el ácido carboxílico proporciona el compuesto del cianoetilo. La alquilación del compuesto cianoetilo con etano de 1-bromo-2-cloro sustituido por R<sub>1</sub> en presencia de una base proporciona el compuesto del cianociclopropilo. El tratamiento del compuesto de cianociclopropilo con la base da la sal de carboxilato, que se convierte en el ácido carboxílico por tratamiento con ácido. La conversión del ácido carboxílico en el cloruro de ácido se realiza entonces usando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o similares.

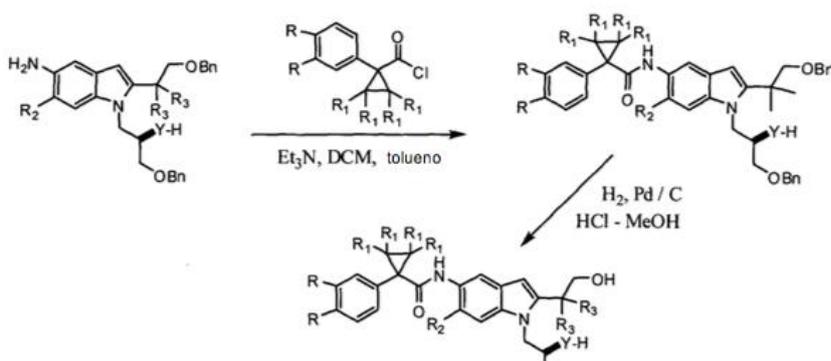
Esquema 3: Síntesis de un resto de amina



R<sub>2</sub> = H o halo; R<sub>3</sub> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

[0168] El Esquema 3 proporciona una visión general de la síntesis del resto de amina de compuestos de fórmula I a través de un protocolo de Sonogashira/ciclación. Desde el alcohol de propargilo protegido por sililo mostrado, la conversión al cloruro de propargilo seguido de la formación del reactivo de Grignard y de sustitución nucleófila posterior proporciona ((R<sub>3</sub>-sustituido-but-3-iniloxi)metilo)benceno, que se utiliza en otra etapa del síntesis. Para completar el resto de amina, 4-nitro-3-R<sub>2</sub>-anilina se bromo primero, y luego se convierte a la sal de ácido toluenosulfónico de (R)-1-(4-amino-2-bromo-5-R<sub>2</sub>-sustituido-fenilamino)-3-(benciloxi)propan-2-ol en un proceso de dos etapas que comienza con la alquilación del grupo amino anilina por (R)-2-(benciloximetilo)oxirano, seguido por reducción del grupo nitro a la amina correspondiente. El acoplamiento catalizado por paladio del producto con ((R<sub>3</sub> sustituido-pero-3-iniloxi)metilo)benceno (discutido anteriormente) proporciona el compuesto de alquino intermedio que después se cicla para el resto de indol para producir el resto de amina protegido con bencilo.

Esquema 4: Acoplamiento de cloruro ácido y resto de amina



5

R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> R tomados juntos desde -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub> O-; R<sub>1</sub> = H o hasta dos R<sub>1</sub> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> = H o halo; R<sub>3</sub> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 **[0169]** El esquema 4 representa el acoplamiento de los restos de ácido y amina. En el primer paso, (R)-1-(5-amino-2-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-6-R<sub>2</sub>-1H-indol-1-il)-3-(benciloxi)propan-2-ol se acopla con 1-(R-sustituido-5-il)cloruro de ciclopropanocarbonilo para proporcionar los precursores protegidos de bencilo para compuestos de fórmula I. Este paso se puede realizar en presencia de una base y un disolvente. La base puede ser una base orgánica tal como trietilamina, y el disolvente puede ser un disolvente orgánico tal como DCM o una mezcla de DCM y tolueno.

15 **[0170]** En el último paso, el intermedio bencilado se desprotege para producir precursores de compuestos de fórmula I. La etapa de desprotección se puede realizar usando condiciones reductoras suficientes para eliminar el grupo bencilo. Las condiciones reductoras pueden ser condiciones de hidrogenación tales como gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el alcohol. Este material se puede convertir directamente a un compuesto de fórmula I a través de la oxidación microbiana.

**Esquema 5: Cierre de anillo para producir compuestos de fórmula II**

25



30

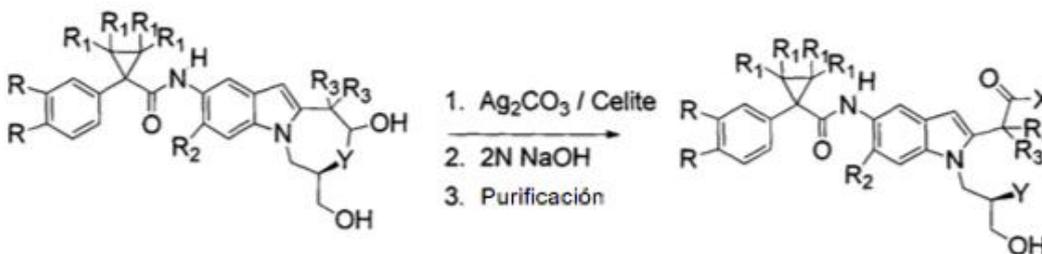
35 R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, o 2 R tomado de -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub> O-; R<sub>1</sub> = H o hasta dos R<sub>1</sub> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> = H o halo; R<sub>3</sub> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 **[0171]** El Esquema 5 proporciona la preparación de un compuesto de fórmula II. El producto representado en el Esquema 4 se oxida con dicromato de piridinio en diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula II.

45

**Esquema 6: Oxidación e hidrolisis para producir compuestos de fórmula I**

45



50

55 R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, o 2 R tomado de -OCH<sub>2</sub> O-o-OCF<sub>2</sub> O-; R<sub>1</sub> = H o hasta R<sub>1</sub> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> = H o halo; R<sub>3</sub> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; X = CO<sub>2</sub> J, donde J = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

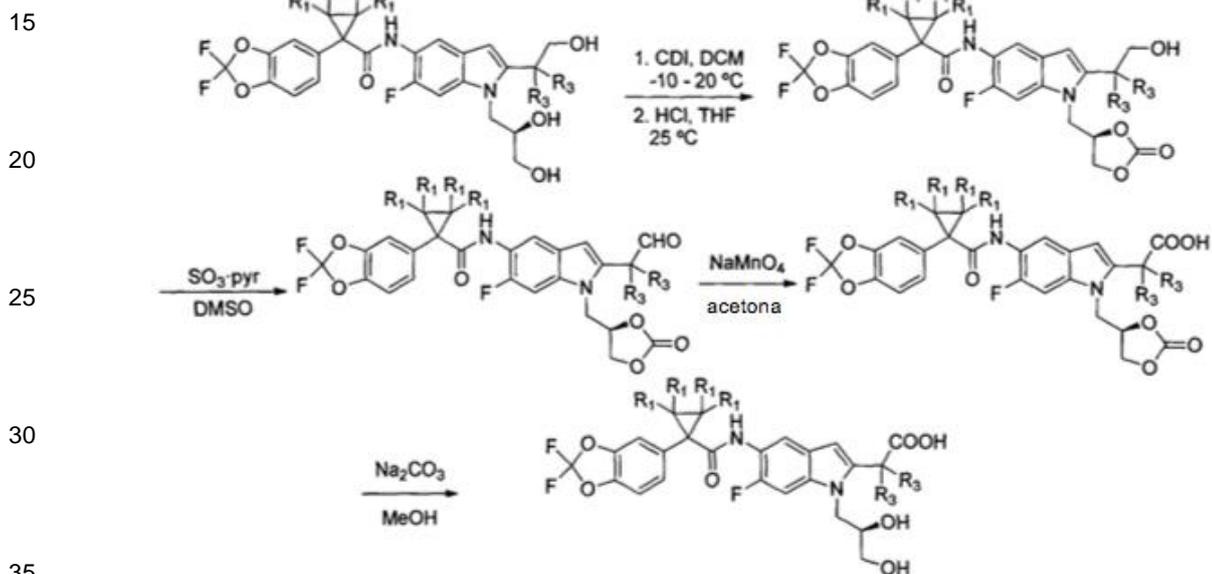
60 **[0172]** El Esquema 6 proporciona la preparación de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II. La oxidación del compuesto de fórmula II representado en el Esquema 5 con carbonato de plata en presencia de celita da inicialmente un producto de lactona cíclica, que se hidroliza en presencia de hidróxido de sodio 2N para proporcionar el compuesto de fórmula I.

65

5

10

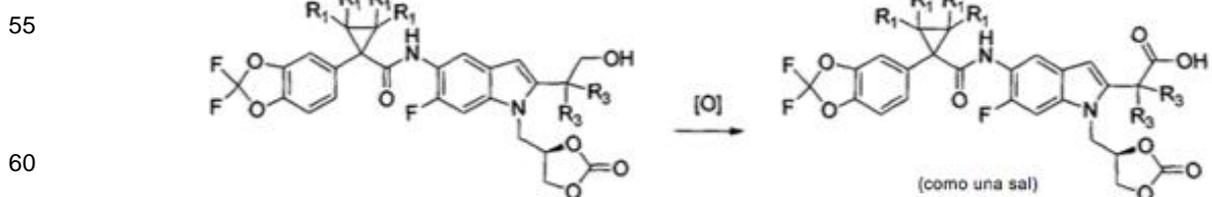
Esquema 7: Proceso alternativo para preparar el compuesto de la fórmula I



[0173] El Esquema 7 proporciona un procedimiento alternativo para preparar un compuesto de fórmula I. El producto del Esquema 5 se trata con carbonildiimidazol en diclorometano seguido de un ácido de trabajo para proporcionar el éster de carbonato. Las etapas posteriores implican la oxidación del alcohol primario en el aldehído y, posteriormente, en el ácido carboxílico seguido de desprotección para dar un compuesto de fórmula I. Condiciones de oxidación para convertir el alcohol en el aldehído incluyen oxidación de Parikh-Doering del resto alcohol primario usando complejo de piridina trióxido de azufre para dar el aldehído correspondiente. Agentes de oxidación alternativos para convertir el alcohol primario en el aldehído incluyen di-cromato de piridinio (PDC), N-clorosuccinimida (NCS)/bencenosulfenamida (PhSNHtBu) opcionalmente en presencia de 2-metilo-2-buteno como un eliminador de cloro, RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, tetrametilpiperidina N-óxido (TEMPO)/bisacetoxiidobenceno (BIAB)NaHCO<sub>3</sub>, o ácido 2-yodooxibenzoico (IBX). Las condiciones de oxidación para convertir el aldehído al carboxílico incluyen sodio o permanganato de potasio. Desprotección mediada por carbonato de sodio en metanol proporciona el compuesto de fórmula I.

50

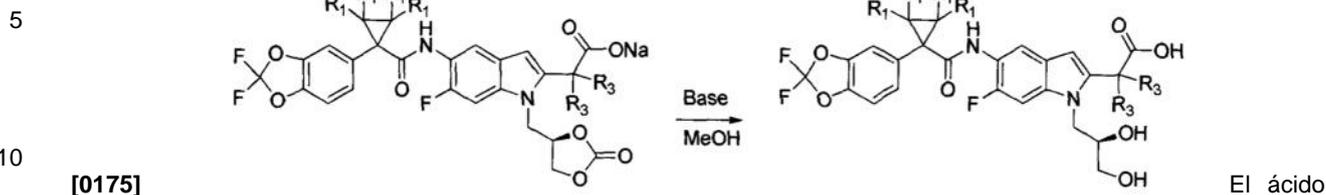
Esquema 8: Oxidación de un recipiente a ácido carboxílico



[0174] Alternativamente, la síntesis en un solo recipiente del ácido carboxílico se puede lograr usando perutenato de tetrapropilamonio (TPAP) /N-metilo morfolina N-óxido (NMO) monohidrato tal como se representa en el Esquema 8. Otros oxidantes que pueden utilizarse para esta transformación incluyen Oxona/TPAP/NMO/TBAB, y KMnO<sub>4</sub>.

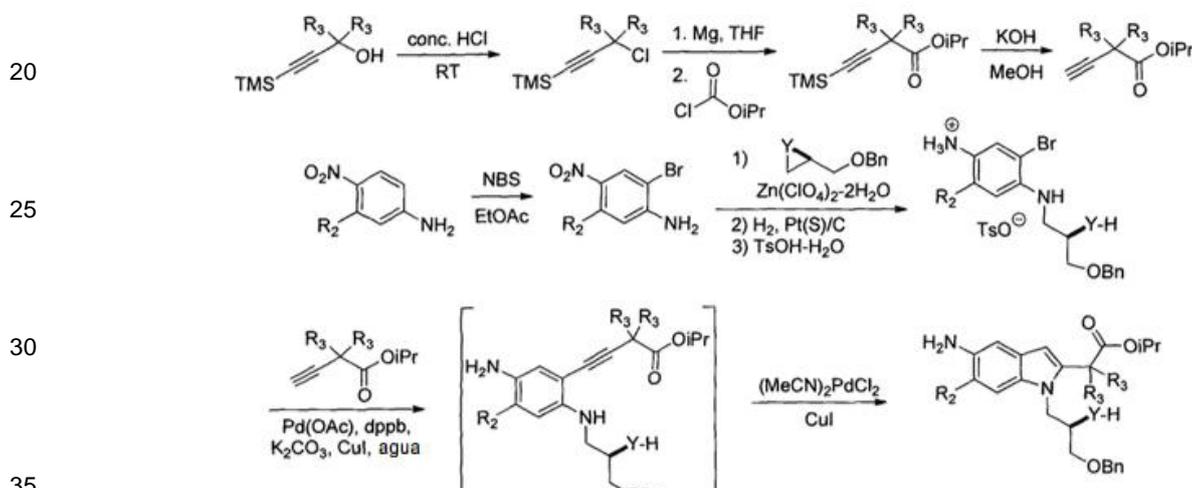
65

Esquema 9: Hidrolisis para formar un compuesto de fórmula I



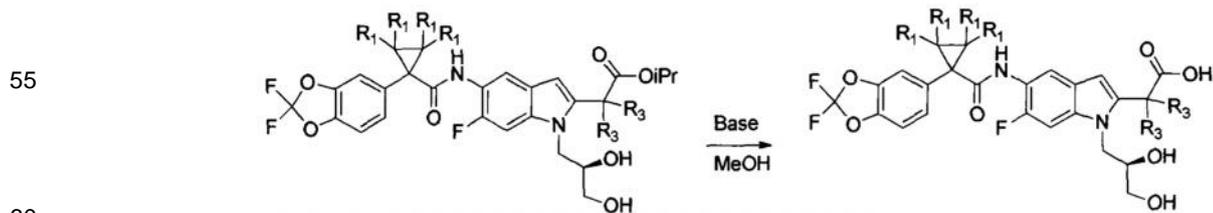
carboxílico protegido puede desprotegerse usando una base para formar un compuesto de fórmula I, como se representa en el Esquema 9. Las bases que se pueden usar para esta transformación incluyen NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub>.

Esquema 10: Síntesis alternativa del compuesto de fórmula I



[0176] El Esquema 10 proporciona un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula I a través de un protocolo de Sonagashira/ciclación similar al descrito en el Esquema 3 y 4. En el alcohol de propargilo sililo protegido mostrado, la conversión al cloruro de propargilo seguido por formación de reactivo de Grignard y sustitución nucleófila posterior proporciona ((R<sub>3</sub>-éster de isopropilo sustituido, que se utiliza en otra etapa de la síntesis. Para completar el resto de amina, 4-nitro-3-R<sub>2</sub>-anilina se broma primero, y después se convierte a la sal de ácido toluenosulfónico de (R)-1-(4-amino-2-bromo-5-R<sub>2</sub>-sustituido-fenilamino)-3-(benciloxi)propan-2-ol en un proceso de dos etapas que comienza con la alquilación del grupo amino anilina por (R)-2-(benciloximetilo)oxirano, seguido por reducción del grupo nitro a la amina correspondiente. Acoplamiento catalizado por paladio del producto con el R<sub>3</sub>-sustituido-éster de isopropilo (discutido anteriormente) proporciona el compuesto de alquínido intermedio, que después se cicla para el resto de indol para producir el resto de amina protegido con bencilo. El mismo proceso se puede utilizar a partir de alcohol de sililpropargilo para dar el éster de bencilo. El acoplamiento posterior con 1-(R-sustituido-5-il)cloruro de ciclopropanocarbonilo de acuerdo con el Esquema 4 proporciona el éster isopropílico de un compuesto de Fórmula I.

Esquema 11: Hidrolisis de éster de isopropilo



[0177] La hidrólisis del éster isopropílico del Esquema 11 proporciona el compuesto de fórmula I. Bases que pueden utilizarse para esta transformación incluyen hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos; se puede utilizar NaOH, LiOH.

65

5

10

Esquema 12: Síntesis de compuestos de fórmula Ia y IIa, donde R<sub>2</sub> es F

15

20

25

30

35

40

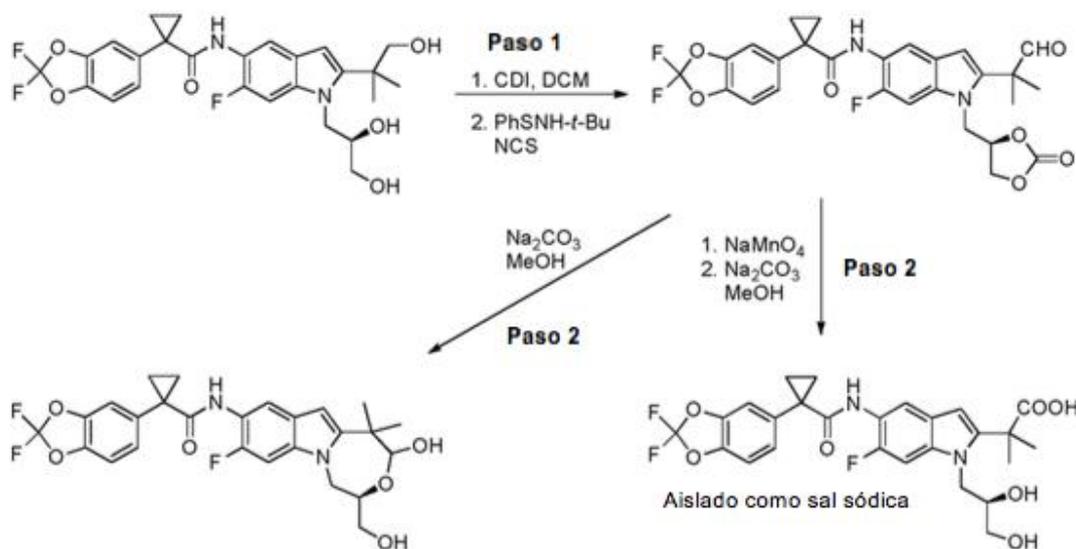
45

50

55

60

65



**[0178]** El esquema 12 representa la síntesis de un compuesto de fórmula Ia o IIa donde R<sub>2</sub> es F. En el primer paso, el diol se trata con carbonildiimidazol para proteger el resto de diol como el éster de carbonato y después el oxidante N-clorosuccinimida (NCS)/bencenosulfenamida (PhSNH*t*Bu), que se utiliza opcionalmente en la presencia de 2-metilo-2-buteno como un eliminador de cloro, proporciona el intermedio de aldehído. El aldehído intermedio se convierte en el compuesto de fórmula Ia en el que R<sub>2</sub> es F a través del tratamiento con permanganato, seguido de desprotección en presencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para dar el ácido carboxílico deseado como la sal de sodio. Alternativamente, el aldehído intermedio se convierte en el compuesto de fórmula II a, donde R<sub>2</sub> es F, a través de tratamiento con una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

#### Formulaciones, administraciones y usos

**[0179]** Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento, y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

**[0180]** También se apreciará que ciertos de los compuestos de presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable. Se dan a conocer en el presente documento profármacos que incluyen, pero no se limitan a, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente en necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

**[0181]** Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibidoramente activo en esto.

**[0182]** Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas de adición de ácido 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 utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>). Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. El agua o productos solubles en aceite o dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

**[0183]** Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo, que, tal como se usa aquí, incluyen cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactúan de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla para estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxiopropileno de bloques, grasa de lana, 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 para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y tampón de fosfato de soluciones, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilo sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presente en la composición, según el juicio del formulador.

**[0184]** En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno implicado por la actividad del transportador ABC. Se describe aquí un método para tratar una afección, enfermedad, o trastorno implicado por una deficiencia de la actividad del transportador ABC, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición que comprende un compuesto de fórmulas (I o Ia) a un sujeto, preferiblemente un mamífero, en necesidad del mismo.

**[0185]** Se describe aquí un método para tratar fibrosis quística, enfisema, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, enfisema, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido al defecto de procesamiento de proteínas Prion),

5 enfermedad de Fabry, enfermedad de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjogren, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmulas (I o Ia), o una forma de realización preferida de la misma como se expuso anteriormente.

10 **[0186]** Se describe aquí un método para tratar 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 fórmulas (I o Ia), o una realización preferida de la misma como se expuso anteriormente.

15 **[0187]** Según la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de fibrosis quística, enfisema, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como

20 enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, el enfisema, el hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), neurofiseal DI, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades

25 neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina un tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, enfermedad de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad de riñón poliquístico,

30 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren.

**[0188]** Los compuestos y composiciones, para uso en el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de uno o

35 más de fibrosis quística, enfisema, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, Tipo 1 quilomicronemia, enfermedades de almacenamiento abetalipoproteinemia, lisosomales, tales como enfermedad de célula I/Pseudo-Hurler, mucopolisacáridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, el enfisema, el hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades

40 neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasia supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina como la de Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, enfermedad de Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren.

45

**[0189]** La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. El término "forma de dosificación unitaria" tal como se utiliza aquí se refiere a una

50 unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar 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 tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se

55 usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

**[0190]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la

60 infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por

vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente 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.

5 **[0191]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

15 **[0192]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

25 **[0193]** Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, 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 del uso.

30 **[0194]** Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

35 **[0195]** Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

45 **[0196]** Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con excipiente o al menos un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución 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, laurilo sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

50 **[0197]** Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o

preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como glicoles de polietileno de alto peso molecular y similares.

**[0198]** Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida 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 de compresión y otros ayudantes de compresión tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

**[0199]** Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Potenciadores de la absorción también pueden ser usados para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de proporción o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

**[0200]** Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores ABC. Así, sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de los transportadores ABC está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC está implicada en una enfermedad particular, afección o trastorno, enfermedad, afección, o trastorno también pueden denominarse como un "Transportador ABC mediado por la enfermedad, afección o trastorno". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC está implicada en el estado de enfermedad.

**[0201]** La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un modulador de un transportador ABC puede ensayarse de acuerdo con los métodos descritos generalmente en la técnica y en los Ejemplos de este documento.

**[0202]** También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posteriormente a uno o más otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o condición, son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando".

**[0203]** En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente anti-inflamatorio, un modulador CFTR distinto de un compuesto de fórmula I de la invención, o un agente nutricional.

**[0204]** En una realización, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. Antibióticos ejemplares útiles en este documento incluyen tobramicina, incluyendo tobramicina inhalada en polvo (TIP), azitromicina, aztreonam, incluyendo la forma de aerosol de aztreonam, amikacina, incluyendo formulaciones liposomales de los mismos, ciprofloxacina, incluyendo formulaciones de los mismos adecuadas para la administración por inhalación, levofloxacina, incluyendo formulaciones en aerosol de los mismos y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo,

fosfomicina y tobramicina.

**[0205]** En otra realización, el agente adicional es un mucolítico. Ejemplos mucolíticos útiles en esta invención incluyen Pulmozyme®.

**[0206]** En otra realización, el agente adicional es un broncodilatador. Broncodilatadores ejemplares incluyen albuterol, sulfato de metaprotenerol, acetato de pirbuterol, salmeterol, o sulfato de tetrabulina.

**[0207]** En otra realización, el agente adicional es eficaz en la restauración de líquido de la superficie de la vía aérea pulmonar. Tales agentes mejoran el movimiento de la sal en y fuera de las células, permitiendo que el moco en las vías respiratorias del pulmón esté más hidratado y, por lo tanto, se aclaró con más facilidad. Los ejemplos de tales agentes incluyen la solución salina hipertónica, de tetrasodio denufosol ([[(3S, 5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidina-1-il)-3-hidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforilo] [[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidina-1-il)-3,4-dihidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforilo] oxi-hidroxifosforilo] fosfato de hidrógeno), o bronquitol (formulación inhalada de manitol).

**[0208]** En otra realización, el agente adicional es un agente anti-inflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Los ejemplos de tales agentes útiles en esta invención incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), el sildenafil, el glutatión se inhala, pioglitazona, hidroxicloroquina, o simvastatina.

**[0209]** En otra realización, el agente adicional es un modulador CFTR distinto de un compuesto de fórmula I, es decir, un agente que tiene el efecto de modular la actividad de CFTR. Los ejemplos de tales agentes incluyen ataluren ("PTC124®"; 3-[5-(2-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il]ácido benzoico), sinapultida, lancovutide, depelestat (un inhibidor de la elastasa de neutrófilos humanos recombinantes), y cobiprostona (7-((2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-((3S)-1,1-difluoro-3-metilpentilo)-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il)ácido heptanoico).

**[0210]** En otra realización, el agente adicional es un agente nutricional. Agentes nutricionales ejemplares incluyen pancrelipasa (reemplazo de enzima de páncreas), incluyendo Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (anteriormente Trizyte®), Aquadeks®, o inhalación de glutatión. En una realización, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

**[0211]** En otra realización, el agente adicional es un compuesto seleccionado de gentamicina, curcumina, ciclofosfamida, 4-fenilbutirato, miglustat, felodipina, nimodipina, Philoxin B, genisteína, apigenina, moduladores de cAMP/cGMP como rolipram, sildenafil, milrinona, tadalafilo, amrinona, isoproterenol, albuterol, y almeterol, desoxiespergualina, inhibidores HSP 90, inhibidores HSP 70, inhibidores de proteosoma tales como epoxomicina, lactacistina, etc.

**[0212]** En otras realizaciones, el agente adicional es un compuesto descrito en el documento WO 2004028480, WO 2004110352, WO 2005094374, WO 2005120497, o WO 2006101740. En otra realización, el agente adicional es un derivado benzo[c]quinolizino que exhibe actividad de modulación de CFTR o un derivado de benzopirano que presenta actividad de modulación de CFTR. En otra realización, el agente adicional es un compuesto descrito en la patente de los EE.UU. N° 7.202.262, la patente de los EE.UU. N° 6.992.096, US20060148864, US20060148863, US20060035943, US20050164973, WO2006110483 WO2006044456, WO2006044682, WO2006044505, WO2006044503, WO2006044502, o WO2004091502. En otra realización, el agente adicional es un compuesto descrito en WO2004080972, WO2004111014, WO2005035514, WO2005049018, WO2006099256, WO2006127588, o WO2007044560. En otra realización, el agente adicional es N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butilo-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

**[0213]** En una realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I se puede administrar a un sujeto en necesidad del mismo seguido por co-administración de 150 mg de N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butilo-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (Compuesto 2). En otra realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I se puede administrar a un sujeto en necesidad del mismo seguido por co-administración de 250 mg de Compuesto 2. En estas realizaciones, las cantidades de dosificación se pueden conseguir mediante la administración de uno o más comprimidos de la invención. El Compuesto 2 se puede administrar como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La duración de la administración puede continuar hasta que se consiga la mejora de la enfermedad o hasta que informe el médico de un sujeto, por ejemplo, la duración de la administración puede ser menos de una semana, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El período de co-administración puede ser precedida por un período de administración de un compuesto de fórmula I solo. Por ejemplo, podría ser la administración de 100 mg de Compuesto 1 durante 2 semanas seguido por la co-administración de 150 mg o 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana adicional.

**[0214]** En una realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I puede administrarse una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo seguido de la coadministración de 150 mg del Compuesto 2 una vez al día. En otra realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I puede administrarse una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo seguido por co-administración de 250 mg de Compuesto 2 una vez al día. En estas realizaciones, las cantidades de dosificación se pueden conseguir mediante la administración de uno o más comprimidos de la invención. El Compuesto 2 se puede administrar como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un

vehículo farmacéuticamente aceptable. La duración de la administración puede continuar hasta que se consiga la mejora de la enfermedad o hasta que informe el médico de un sujeto, por ejemplo, la duración de la administración puede ser menos de una semana, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El período de co-administración puede ser precedido por un periodo de administración de un compuesto de fórmula I solo. Por ejemplo, podría ser la administración de 100 mg de un compuesto de fórmula I durante 2 semanas, seguido de la coadministración de 150 mg o 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana adicional.

**[0215]** En una realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I puede administrarse una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo seguido de la coadministración de 150 mg del Compuesto 2 cada 12 horas. En otra realización, 100 mg de un compuesto de fórmula I puede administrarse una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo seguido por co-administración de 250 mg de Compuesto 2 cada 12 horas. En estas realizaciones, las cantidades de dosificación se pueden conseguir mediante la administración de uno o más comprimidos de la invención. El Compuesto 2 se puede administrar como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La duración de la administración puede continuar hasta que se consiga la mejora de la enfermedad o hasta que informe el médico de un sujeto, por ejemplo, duración de la administración puede ser menos de una semana, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, o un mes o más. El período de co-administración puede ser precedida por un periodo de administración de un compuesto de fórmula I solo. Por ejemplo, podría ser la administración de 100 mg de un compuesto de fórmula I durante 2 semanas, seguido de la coadministración de 150 mg o 250 mg del Compuesto 2 durante 1 semana adicional.

**[0216]** Estas combinaciones son útiles para tratar las enfermedades descritas en el presente documento incluyendo la fibrosis quística. Estas combinaciones son también útiles en los kits descritos en este documento.

**[0217]** La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

**[0218]** Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención tal como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases aquí descritas, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En todavía otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención tal como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases aquí descritas, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes US 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno de vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente cubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

**[0219]** Otro aspecto de la invención se refiere a la modulación de la actividad del transportador ABC en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, in vitro o in vivo), método que comprende la administración 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", tal como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

**[0220]** La modulación de la actividad del transportador ABC en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan al estudio de los transportadores ABC en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de transportadores ABC.

**[0221]** Se describe aquí un método para modular la actividad de un canal de aniones in vitro o in vivo, se proporciona que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmulas I o Ia. En realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otras realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro.

**[0222]** Se describe aquí un método para aumentar el número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmulas (I o Ia). El término "transportador ABC funcional" Tal como se usa en este documento significa un transportador ABC que es capaz de actividad de transporte. En realizaciones preferidas, dicho transportador ABC funcional es CFTR.

[0223] Según otra realización preferida, la actividad del transportador ABC se mide midiendo el potencial de voltaje de transmembrana. Medios para medir el potencial de voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden emplear cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tales como ensayo potencial de membrana óptica u otros métodos electrofisiológicos.

[0224] El ensayo potencial de membrana óptica utiliza sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (Véase, González, J.E. y R.Y. Tsien (1995) "detección de voltaje mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en células individuales" *Biophys J* 69 (4): 1272-1280, y González, J.E. y R.Y. Tsien (1997) "indicadores mejorados de potencial de membrana de células que utilizan transferencia de energía de resonancia de fluorescencia" *Chem Biol* 4 (4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (Véase, González, JE, K. Oades, et al. (1999) "ensayos basados en células y la instrumentación para el cribado de los objetivos de canales iónicos" *Drug Discov Today* 4 (9): 431-439).

[0225] Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la fluorescencia de transferencia de energía resonante (FRET) entre el colorante de membrana soluble, sensible al voltaje, DiSBAC<sub>2</sub>(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se une a la cara externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana ( $V_m$ ) hacen que la carga negativa DiSBAC<sub>2</sub>(3) se redistribuya a través de la membrana plasmática y la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE cambia en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia pueden monitorizarse usando VIPRTM II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrado diseñado para realizar pantallas basadas en células en placas de microtitulación de 96 o de 384 pocillos.

[0226] Se describe en el presente documento un kit para uso en la medición de la actividad de un transportador ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica in vitro o in vivo que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de fórmulas (I o IA) o cualquiera de las realizaciones anteriores; e (ii) instrucciones para a.) poner en contacto la composición con la muestra biológica y b.) la actividad de la medición de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo. En una característica, el kit comprende además instrucciones para a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b.) medir la actividad de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c.) comparar la actividad del transportador ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador ABC en presencia de una composición de fórmulas (I o Ia). En realizaciones preferidas, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

[0227] A fin de que la invención descrita aquí pueda entenderse más completamente, los siguientes ejemplos se exponen. Debe entenderse que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta invención de ninguna manera.

## EJEMPLOS

### Reactivos y compuestos

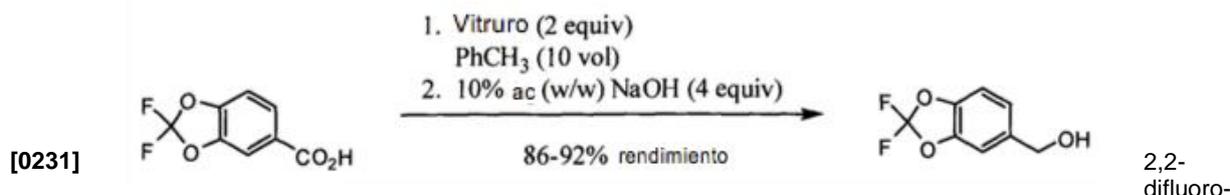
[0228] Vitride® (de sodio y bis (2-metoxietoxi) aluminio [o NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], solución de 65 % en peso en tolueno) se adquirió de Aldrich Chemicals. 3-Fluoro-4-nitroanilina se adquirió de Capot Chemicals. 5-Bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol se adquirió de Alfa Aesar. 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico se adquirió de Saltigo (una filial de la Lanxess Corporation).

[0229] En cualquier lugar en la presente solicitud, donde un nombre de un compuesto puede no describir correctamente la estructura del compuesto, la estructura reemplaza el nombre y gobierna.

### Resto de cloruro ácido

#### Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo)-metanol.

[0230]

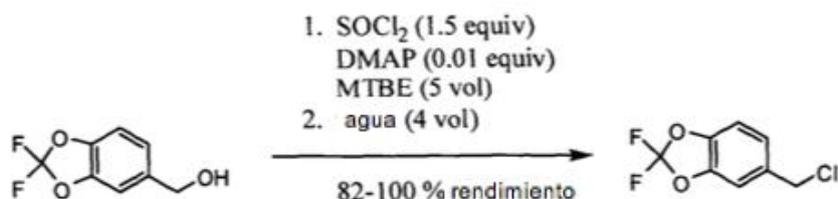


1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico comercialmente disponible (1,0 eq) se suspendió en tolueno (10 vol). Se añade Vitride® (2 eq) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura a 15-25°C. Al final de la adición, la temperatura se aumenta a 40°C durante 2h, después 10% (en peso) ac. Se añadió cuidadosamente

NaOH (4,0 eq) a través de un embudo de adición manteniendo la temperatura a 40-50°C. Después de agitación durante 30 minutos, las capas se dejaron separar a 40°C. La fase orgánica se enfrió a 20°C y se lavó con agua (2 x 1,5 vol), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar el (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metanol crudo que se utiliza directamente en el siguiente paso.

#### Síntesis de 5-clorometilo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol.

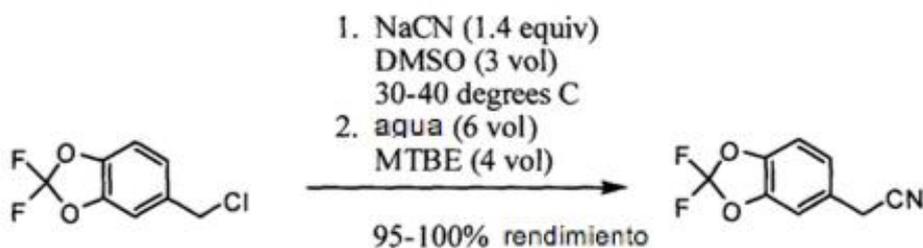
[0232]



[0233] (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol (1,0 eq) se disuelve en MTBE (5 vol). Se añade una cantidad catalítica de DMAP (1 mol%) y SOCl<sub>2</sub> se añade (1,2 eq) a través de un embudo de adición. El SOCl<sub>2</sub> se añade a una velocidad para mantener la temperatura en el reactor a 15-25°C. La temperatura se aumenta a 30°C durante 1 hora después se enfrió a 20°C después se añade agua (4 vol) a través de un embudo de adición manteniendo la temperatura a menos de 30°C. Después de agitarse durante 30 minutos, las capas se dejaron separar. La capa orgánica se agitó y 10% (p/v) ac. Se añade NaOH (4,4 vol). Después de agitarse durante 15 a 20 minutos, las capas se dejaron separar. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar 5-clorometilo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol crudo que se utiliza directamente en el siguiente paso.

#### Síntesis de acetonitrilo (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo).

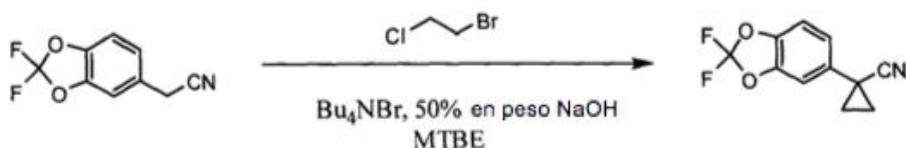
[0234]



Una solución de 5-clorometilo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1 eq) en DMSO (1,25 vol) se añadió a una suspensión de NaCN (1,4 eq) en DMSO (3 vol) manteniendo la temperatura entre 30 -40°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y después agua (6 vol) se añade seguido por MTBE (4 vol). Después de agitarse durante 30 min, las capas se separan. La capa acuosa se extrae con MTBE (1,8 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,8 vol), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron para producir acetonitrilo en bruto (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) (95%) que se utiliza directamente en el siguiente paso.

#### Síntesis de -ciclopropanocarbonitrilo (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo).

[0235]

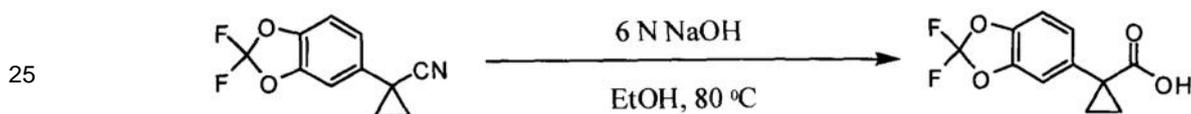


[0236] Una solución madre de 50% en peso NaOH se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante no menos de 16 h. Una cantidad apropiada de MTBE se desgasificó de manera similar para varias horas. A un reactor purgado con nitrógeno se cargó MTBE desgasificado (143 ml) seguido de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-

5 acetonitrilo (40,95 g, 207,7 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2,25 g, 10,38 mmol). Se anotó el volumen de la mezcla y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 30 min. MTBE desgasificado suficiente se carga para volver la mezcla hasta el volumen original antes de la desgasificación. A la mezcla de agitación a 23,0°C, se cargó 50% en peso NaOH desgasificado (143 ml) durante 10 min seguido de 1-bromo-2-cloroetano (44,7 g, 311,6 mmol) durante 30 min. La reacción se analizó por HPLC en intervalos de 1 h para el % de conversión. Antes del muestreo, se detuvo la agitación y las fases se dejaron separar. La fase orgánica superior se muestreó para el análisis. Cuando se observó un % de conversión > 99% (típicamente después de 2,5 - 3 h), la mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se cargó con agua (461 ml) a una velocidad tal como para mantener una temperatura <25°C. La temperatura se ajustó a 20 - 25°C y se separaron las fases. Nota: Se debería dejar suficiente tiempo para la completa separación de fases. La fase acuosa se extrajo con MTBE (123 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con 1 N HCl (163 ml) y 5% de NaCl (163 ml). La solución de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo en MTBE se concentró a 164 ml a vacío a 40 - 50°C. La solución se cargó con etanol (256 ml) y se concentró de nuevo a 164 ml a vacío a 50 - 60°C. Se cargó etanol (256 ml) y la mezcla se concentró a 164 ml a vacío a 50 - 60°C. La mezcla resultante se enfrió a 20 - 25°C y se diluyó con etanol a 266 ml en preparación para el siguiente paso. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

### Síntesis de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico.

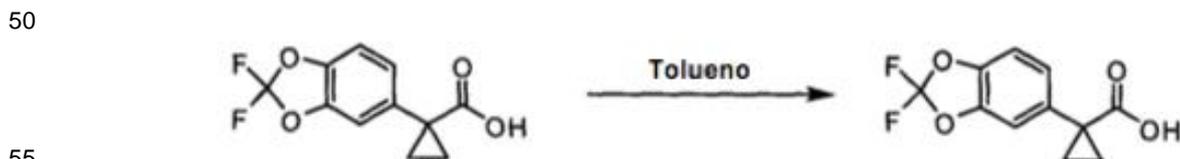
20 [0237]



30 [0238] La solución de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo en etanol de la etapa anterior se cargó con 6 N NaOH (277 ml) durante 20 min y se calentó a una temperatura interna de 77 a 78°C durante 45 min. El progreso de la reacción se controló por HPLC después de 16 h. Nota: el consumo de ambos (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo y la amida primaria resultante de la hidrólisis parcial de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo fueron monitorizados. Cuando se observó un % de conversión > 99% (típicamente 100% de conversión después de 16 h), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se cargó con etanol (41 ml) y DCM (164 ml). La solución se enfrió a 10°C y se cargó con 6 N HCl (290 ml) a una velocidad tal como para mantener una temperatura <25°C. Después de calentarse a 20 - 25°C, las fases se dejaron separar. Se recogió la fase orgánica inferior y la fase acuosa superior se extrajo de nuevo con DCM (164 ml). Nota: la fase acuosa era algo nublada antes y después de la extracción, debido a una alta concentración de sales inorgánicas. Los orgánicos se combinaron y se concentraron bajo vacío a 164 ml. Se cargó tolueno (328 ml) y la mezcla se condensó a 164 ml a 70 - 75°C. La mezcla se enfrió a 45°C, cargado con MTBE (364 ml) y se agitó a 60°C durante 20 min. La solución se enfrió a 25°C y el pulido se filtró para eliminar las sales inorgánicas residuales. se utilizó MTBE (123 ml) para enjuagar el reactor y los sólidos recogidos. Los orgánicos combinados se transfirieron a un reactor limpio en preparación para el siguiente paso.

45 **Aislamiento de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico.**

[0239]



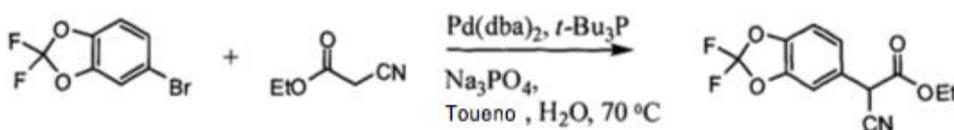
60 [0240] La solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico de la etapa anterior se concentró bajo vacío a 164 mL, cargado con tolueno (328 mL) y se concentró hasta 164 mL a 70 - 75°C. La mezcla se calentó entonces a 100 - 105°C para dar una solución homogénea. Después de agitarse a esa temperatura durante 30 min, la solución se enfrió a 5°C durante 2 horas y se mantuvo a 5°C durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró y el reactor y sólido recogido se lavó con 1: 1 de tolueno/n-heptano frío (2 X 123 mL). El material se secó al vacío a 55°C durante 17 horas para proporcionar 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido cristalino de color blanquecino 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico se aisló en un rendimiento del 79% a partir de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo (3 pasos incluyendo aislamiento) y con una pureza HPLC de 99,0% AUC. ESI-MS *m/z* calc. 242,04, encontrado 241,58 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN

(500 MHz, DMSO) 12,40 (s, 1H), 7,40 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

### Síntesis alternativa del resto de cloruro ácido

#### Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-acetato de etilo-acetonitrilo

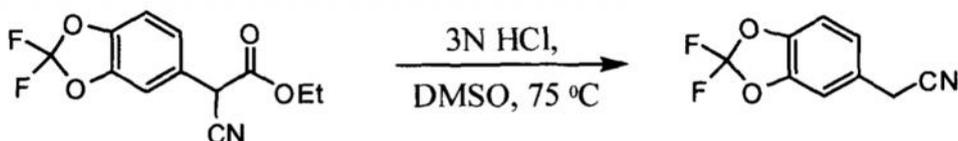
[0241]



[0242] Un reactor se purgó con nitrógeno y se cargó con 900 mL de tolueno. El disolvente se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante no menos de 16 h. Al reactor se cargó entonces  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (155,7 g, 949,5 mmol), seguido de bis (dibencilidenoacetona) paladio (0) (7,28 g, 12,66 mmol). Un 10% solución en peso de terc-butilfosfina en hexanos (51,23 g, 25,32 mmol) se cargó durante 10 min a 23°C a partir de un purgado con nitrógeno embudo de adición. La mezcla se dejó en agitación durante 50 min, en cuyo momento se añadió 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (75 g, 316,5 mmol) durante 1 min. Después de agitarse durante 50 min adicionales, la mezcla se cargó con cianoacetato de etilo (71,6 g, 633,0 mmol) durante 5 min seguido de agua (4,5 mL) en una porción. La mezcla se calentó a 70°C durante 40 min y se analizó por HPLC cada 1 - 2h para el porcentaje de conversión del reactivo al producto. Después de observarse la conversión (típicamente 100% de conversión después de 5 - 8 h), la mezcla se enfrió a 20 - 25°C y se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla de celita se aclaró con tolueno (2 X 450 mL) y los orgánicos combinados se concentraron hasta 300 mL al vacío a 60 - 65°C. El concentrado se cargó con 225 mL de DMSO y se concentró bajo vacío a 70 - 80°C hasta que la destilación activa del disolvente cesó. La solución se enfrió a 20 - 25°C y se diluyó a 900 mL con DMSO en la preparación para el paso 2.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,16 a 7,10 (m, 2H), 7,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

#### Síntesis de acetonitrilo (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo).

[0243]

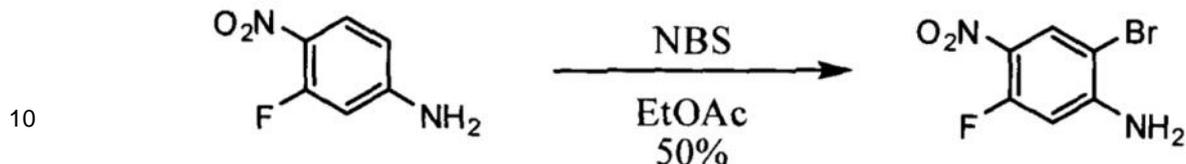


[0244] La solución de DMSO de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-acetato de etilo-acetonitrilo de arriba se cargó con 3 N HCl (617,3 mL, 1,85 mol) durante 20 min mientras se mantenía una temperatura interna <40°C. La mezcla se calentó entonces a 75°C durante 1h y se analizó por HPLC cada 1 - 2h para el % de conversión. Cuando se observó una conversión de > 99% (típicamente después de 5 - 6 h), la reacción se enfrió a 20 - 25°C y se extrajo con MTBE (2 X 525 mL), con el tiempo suficiente para permitir la separación completa de fases durante las extracciones. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl al 5% (2 X 375 mL). A continuación, la solución se transfirió a un equipo apropiado para una destilación al vacío 1,5 - 2,5 Torr que estaba equipado con un matraz receptor enfriado. La solución se concentró a vacío a <60°C para eliminar los disolventes. (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo A continuación se destila a partir del aceite resultante a 125 - 130°C (temperatura del horno) y 1,5 a 2,0 Torr. (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo se aisló como un aceite claro con un rendimiento del 66% a partir de 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (2 pasos) y con una pureza HPLC de 91,5% AUC (corresponde a ensayo en peso de 95%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,44 (br s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).

[0245] Los pasos restantes son los mismos como se describió anteriormente para la síntesis del resto de ácido.

**Resto de amina****Síntesis de 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina.**

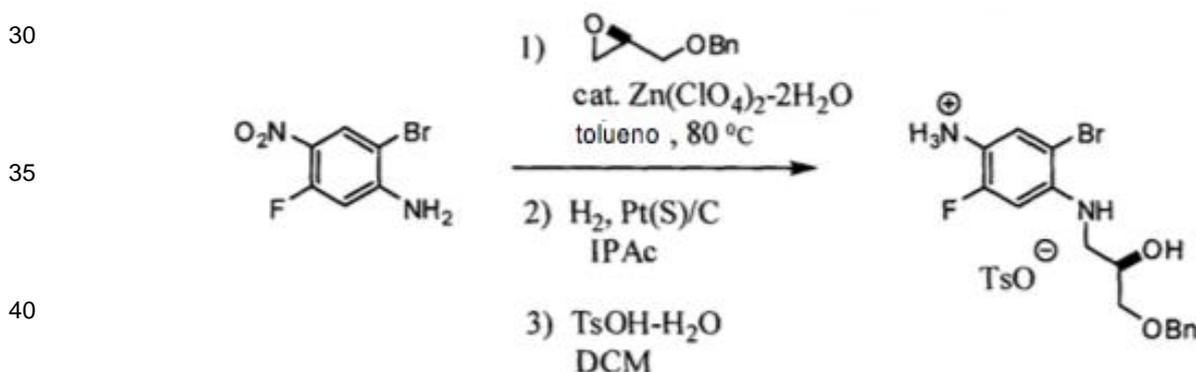
5 [0246]



15 [0247] Un matraz se cargó con 3-fluoro-4-nitroanilina (1,0 equiv) seguido por acetato de etilo (10 vol) y se agita para disolver todos los sólidos. Se añadió N-bromosuccinimida (1,0 equiv) en porciones para mantener la temperatura interna de 22°C. Al final de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a *vacío* en un rotavapor. El residuo se suspendió en agua destilada (5 vol) para disolver y eliminar la succinimida. (La succinimida también puede eliminarse por procedimiento de tratamiento de agua.) Se decantó el agua y el sólido se suspendió en 2-propanol (5 vol) durante la noche. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con 2-propanol, se secó en horno de vacío a 50°C durante la noche con N<sub>2</sub> de purga hasta que se consiguió un peso constante. Se aisló un sólido de color tostado amarillento (50% de rendimiento, 97,5% AUC). Otras impurezas eran un bromo-regioisómero (1,4% AUC) y un aducto de di-bromo (1,1% AUC). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 8,19 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,06 (br. S, 2h), 6,64 (d, 1 H, *J* = 14,3 Hz).

25 **Síntesis de sal de tosilato bencilglicolado-4-amonio-2-bromo-5-fluoroanilina.**

[0248]



45 [0249] Un matraz de fondo secado bajo N<sub>2</sub> se cargó con los siguientes: tamices moleculares activados en polvo 4A (50% en peso basado en 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanilina), 2-Bromo-5-fluoro-4-nitroanilina (1,0 equiv), dihidrato de perclorato de zinc (20% mol), y tolueno (8 vol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante NMT 30 min. Por último, (R)-éter de bencilo glicídilo (2,0 equiv) en tolueno (2 vol) se añadió en una corriente constante. La reacción se calentó a 80°C (temperatura interna) y se agitó durante aproximadamente 7 horas o hasta 2-Bromo-5-fluoro-4-nitroanilina era <5% AUC.

50 [0250] La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió celita (50% en peso), seguido por acetato de etilo (10 vol). La mezcla resultante se filtró para eliminar celita y tamices y se lavó con acetato de etilo (2 vol). El filtrado se lavó con solución de cloruro de amonio (4 vol, 20% p/v). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio (4 vol x 2.5% p/v). La capa orgánica se concentró a *vacío* en un evaporador rotatorio. La suspensión resultante se disolvió en acetato de isopropilo (10 vol) y esta solución se transfirió a un hidrogenador Buchi.

55 [0251] El hidrogenador se cargó con 5% en peso de Pt(S)/C (1,5% mol) y la mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 30°C (temperatura interna). La reacción se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> seguido de hidrógeno. La presión hidrogenadora se ajustó a 1 bar de hidrógeno y la mezcla se agitó rápidamente (> 1200 rpm). Al final de la reacción, el catalizador se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (10 vol). El filtrado se concentró a *vacío*. Cualquier acetato de isopropilo remanente se extrajo con diclorometano (2 vol) y se concentró en un rotavapor hasta sequedad.

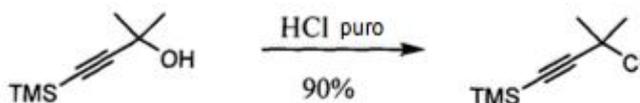
60 [0252] El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 vol). Se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,2 equiv) y se agitó durante la noche. El producto se filtró y se lavó con diclorometano (2 vol) y se

secó por succión. La torta húmeda se transfirió a bandejas de secado y en un horno de vacío y se secó a 45°C con N<sub>2</sub> de purga hasta que se consiguió un peso constante. Sal de tosilato bencilglicolado-4-amonio-2-bromo-5-fluoroanilina se aisló como un sólido de color blanquecino

[0253] Se determinó que la pureza quiral era > 97%ee.

#### Síntesis de (3-cloro-3-metilbut-1-inilo)trimetilsilano.

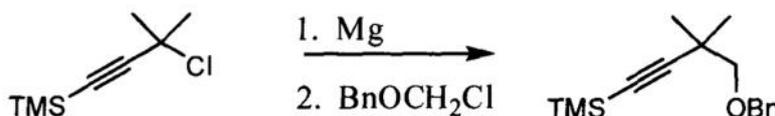
[0254]



[0255] Alcohol propargílico (1,0 equiv) se cargó a un recipiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (37%, 3,75 vol) y comenzó la agitación. Durante la disolución del alcohol sólido, se observa una endotermia modesta (5-6°C). La mezcla resultante se agitó durante la noche (16 h), convirtiéndose lentamente en rojo oscuro. Un recipiente encamisado de 30 L se carga con agua (5 vol), que se enfría a continuación a 10°C. La mezcla de reacción se transfirió lentamente en el agua mediante vacío, manteniendo la temperatura interna de la mezcla por debajo de 25°C. Se añaden hexanos (3 vol) y la mezcla resultante se agita durante 0,5 h. Las fases se establecieron y la fase acuosa (pH <1) se drenó y se desechó. La fase orgánica se concentró a vacío usando un evaporador rotatorio, proporcionando el producto como aceite de color rojo.

#### Síntesis de (4-(benciloxi)-3,3-dimetilbut-1-inilo) trimetilsilano.

[0256]



#### Método A

[0257] Todos los descriptores equivalentes y volumen en esta parte se basan en una reacción de 250 g. Virutas de magnesio (69,5 g, 2,86 mol, 2,0 equiv) se cargaron en un reactor de 4 bocas de 3 L y se agitó con un agitador magnético en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. El reactor se sumergió en un baño de agua helada. Se añadió una solución del cloruro de propargilo (250 g, 1,43 mol, 1,0 equiv) en THF (1,8 L, 7,2 vol) lentamente al reactor, con agitación, hasta observarse una exotermia inicial (~ 10°C). La formación reactivo de Grignard fue confirmada por IPC usando espectroscopía <sup>1</sup>H-RMN. Una vez que se calmó la reacción exotérmica, se añadió lentamente el resto de la solución, manteniendo la temperatura del lote <15°C. La adición requirió ~ 3,5 h. La mezcla de color verde oscuro resultante se decantó en un frasco tapado 2 L.

[0258] Todos los descriptores equivalentes y de volumen en esta parte se basan en una reacción de 500 g. Un reactor de 22 L se cargó con una solución de éter de clorometilo de bencilo (95%, 375 g, 2,31 mol, 0,8 equiv) en THF (1,5 L, 3 vol). El reactor se enfrió en un baño de agua helada. Dos lotes de reactivo de Grignard preparado como se describe anteriormente se combinaron y después se añadieron lentamente a la solución de éter de clorometilo de bencilo a través de un embudo de adición, manteniendo la temperatura del lote por debajo de 25°C. La adición requirió 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (16 h).

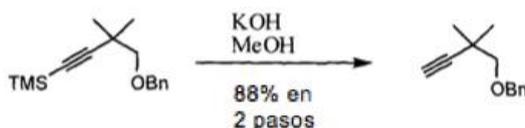
[0259] Todos los descriptores equivalentes y volumen en esta parte se basan en una reacción de 1 kg. Una solución de cloruro de amonio al 15% se preparó en un reactor encamisado 30 L (1,5 kg en 8,5 kg de agua, 10 vol). La solución se enfrió a 5°C. Dos mezclas de reacción de Grignard preparadas como se describe anteriormente se combinaron y se transfieren a continuación a la solución de cloruro de amonio a través de un recipiente de cabecera. Se observó una exotermia en este enfriamiento rápido, que se llevó a cabo a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C. Una vez que la transferencia se completa, la temperatura de la camisa recipiente se fijó a 25°C. Se añadieron hexanos (8 L, 8 vol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después de establecerse las fases, la fase acuosa (pH 9) se drenó y se descartó. La fase orgánica restante se lavó con agua (2 L, 2 vol). La fase orgánica se concentró a vacío usando un evaporador rotatorio de 22 L, proporcionando el producto bruto como un aceite naranja.

Método B

[0260] Virutas de magnesio (106 g, 4,35 mol, 1,0 eq) se cargaron a un reactor de 22 L y después se suspendieron en THF (760 mL, 1 vol). El recipiente se enfrió en un baño de agua helada tal que la temperatura del lote alcanzó 2°C. Se añadió una solución del cloruro de propargilo (760 g, 4,35 mol, 1,0 equiv) en THF (4,5 L, 6 vol) lentamente al reactor. Después se añadió 100 mL, se detuvo la adición y la mezcla se agitó hasta que se observó un 13°C de exoterma, lo que indica la iniciación del reactivo de Grignard. Una vez que la reacción exotérmica se calmó, se añadió otros 500 mL de la solución de cloruro de propargilo lentamente, manteniendo la temperatura del lote <20°C. La formación reactiva de Grignard fue confirmada por IPC usando espectroscopía <sup>1</sup>H-RMN. Se añadió lentamente el resto de la solución de cloruro de propargilo, manteniendo la temperatura del lote <20°C. La adición requirió ~ 1,5 h. La solución de color verde oscuro resultante se agitó durante 0,5 h. La formación de reactivo de Grignard fue confirmada por IPC usando espectroscopía <sup>1</sup>H-RMN. Éter de clorometilo de bencilo puro se cargó en el embudo de reactor de adición y después se añadió gota a gota en el reactor, manteniendo la temperatura del lote por debajo de 25°C. La adición requirió 1,0 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El tratamiento acuoso y la concentración se llevó a cabo utilizando el mismo procedimiento y cantidades relativas de materiales como en el Método A para dar el producto como un aceite naranja.

**Syntheisis de 4-benciloxi-3,3-dimetilbut-1-ino**

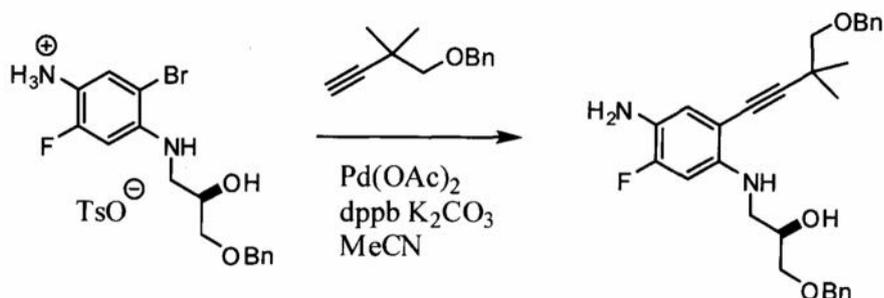
[0261]



[0262] Un reactor encamisado de 30 L se cargó con metanol (6 vol) que después se enfrió a 5°C. Se añadió hidróxido potásico (85%, 1,3 equiv) en el reactor. Se observó una exoterma de 15-20°C a medida que se disolvió el hidróxido de potasio. La temperatura de la camisa se fijó a 25°C. Se añadió una solución de 4-benciloxi-3,3-dimetil-1-trimetilsililbut-1-ino (1,0 equiv) en metanol (2 vol) y la mezcla resultante se agitó hasta que se completó la reacción, según se controló por HPLC. El tiempo de reacción típico a 25°C es de 3-4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (8 vol) y después se agitó durante 0,5 h. Hexanos (6 vol) se añadieron y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. Las fases se dejaron sedimentar y luego la fase acuosa (pH 10-11) se drenó y se desechó. La fase orgánica se lavó con una solución de KOH (85%, 0,4 equiv) en agua (8 vol) seguida de agua (8 vol). Después, la fase orgánica se concentró usando un evaporador rotatorio, dando el material del título como un aceite amarillo-naranja. La pureza típica de este material está en el intervalo 80% con principalmente una impureza individual presente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 7,28 (d, 2h, J = 7,4 Hz), 7,18 (t, 2h, J = 7,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,35 (s, 2h), 3,24 (s, 2h), 1,91 (s, 1 H), 1,25 (s, 6 H).

**Síntesis de N-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol. Método A****Síntesis de 4-amino-2-(4-benciloxi-3,3-dimetilbut-1-inilo)-5-fluoroanilina bencilglicolada.**

[0263]

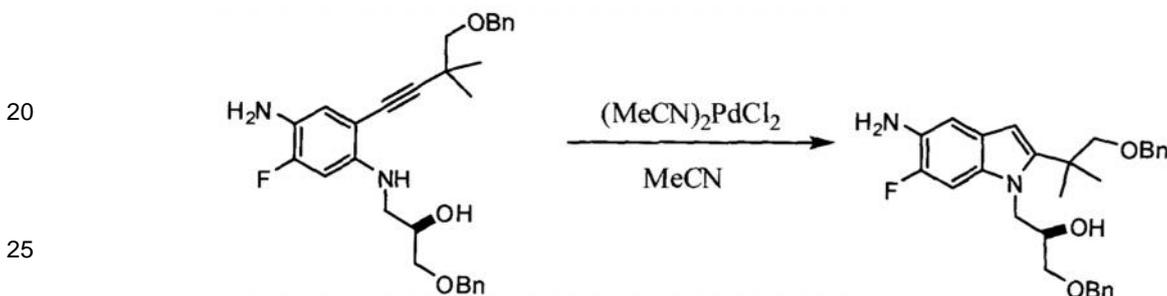


[0264] Sal de tosilato de 4-amonio-2-bromo-5-flouroanilina bencilglicolada se convirtió en base libre por agitación del sólido en EtOAc (5 vol) y solución saturada NaHCO<sub>3</sub> (5 vol) hasta lograrse la capa orgánica transparente. Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada NaHCO<sub>3</sub> (5 vol) seguida de salmuera y se concentró a vacío para obtener sal tosilato bencilglicolada de 4-amonio-2-bromo-5-flouroanilina como un aceite.

5 [0265] A continuación, un matraz se cargó con sal de tosilato bencilglicolada 4-amino-2-bromo-5-fluoroanilina (base libre, 1,0 equiv), Pd (OAc) (4,0% mol), dppb (6,0% en moles) y polvo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 equiv) y se agitó con acetonitrilo (6 vol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó durante aproximadamente 30 min burbujeando en N<sub>2</sub> con orificio de ventilación. Después, se añadió 4-benciloxi-3,3-dimetilbut-1-ino (1,1 equiv) disuelto en acetonitrilo (2 vol) en una corriente rápida y se calienta a 80°C y se agitó hasta lograrse el consumo completo de sal de tosilato de 4-amino-2-bromo-5-fluoroanilina. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con acetonitrilo (2 vol). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (6 vol). La capa orgánica se lavó dos veces con solución NH<sub>4</sub>Cl (20% p/v, 4 vol) y salmuera (6 vol). La capa orgánica resultante se concentró para producir un aceite marrón y se usó como tal en la siguiente reacción.

#### Síntesis de *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol.

15 [0266]



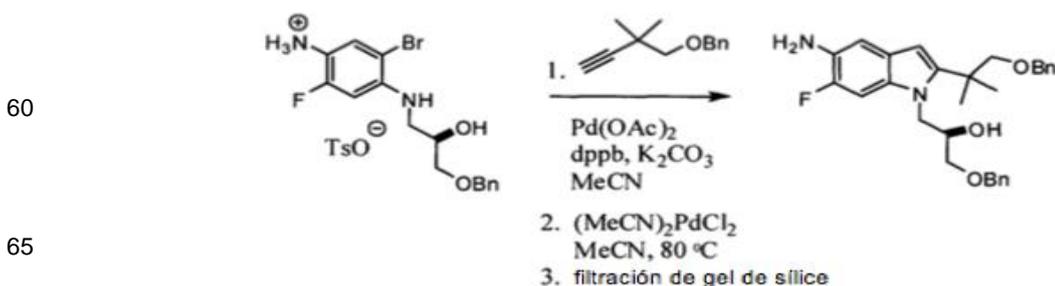
30 [0267] El petróleo crudo de 4-amino-2-(4-benciloxi-3,3-dimetilbut-1-ino)-5-fluoroanilina bencilglicolada se disolvió en acetonitrilo (6 vol) y se añadió (MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (15 mol %) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó usando N<sub>2</sub> con ventilación durante aproximadamente 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó la torta con acetonitrilo (1 vol). El filtrado resultante se concentró a vacío y se redisolvió en EtOAc (5 vol). Deloxano-II THP (5% en peso basado en el rendimiento teórico de *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice (profundidad de 2,5 pulgadas, filtro de 6 pulgadas de diámetro) y se lavó con EtOAc (4 vol). El filtrado se concentró hasta un residuo de color marrón oscuro, y se utiliza como tal en la siguiente reacción.

40 Repurificación de *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol crudo:

45 [0268] El producto en bruto *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol se disolvió en diclorometano (~ 1,5 vol) y se filtró a través de una almohadilla de sílice utilizando inicialmente 30% EtOAc/heptano donde se descartaron las impurezas. A continuación, la almohadilla de sílice se lavó con EtOAc al 50%/heptano para aislar *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol hasta que se observó el color débil en el filtrado. Este filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón que cristalizó en reposo a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) 7,38-7,34 (m, 4 H), 7,32-7,23 (m, 6 H), 7,21 (d, 1 H, J = 12,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,06 (s, 1 H), 5,13 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,54 (s, 2h), 4,46 (br. s, 2h), 4,45 (s, 2h), 4,33 (d, 1 H, J = 12,4 Hz), 4,9 a 4,4 (m, 2h), 3,63 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,56 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 9,8, 4,4 Hz), 3,43 (dd, 1H, J = 9,8, 5,7 Hz), 1,40 (s, 6 H).

50 Síntesis de *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol. Método B

55 [0269]

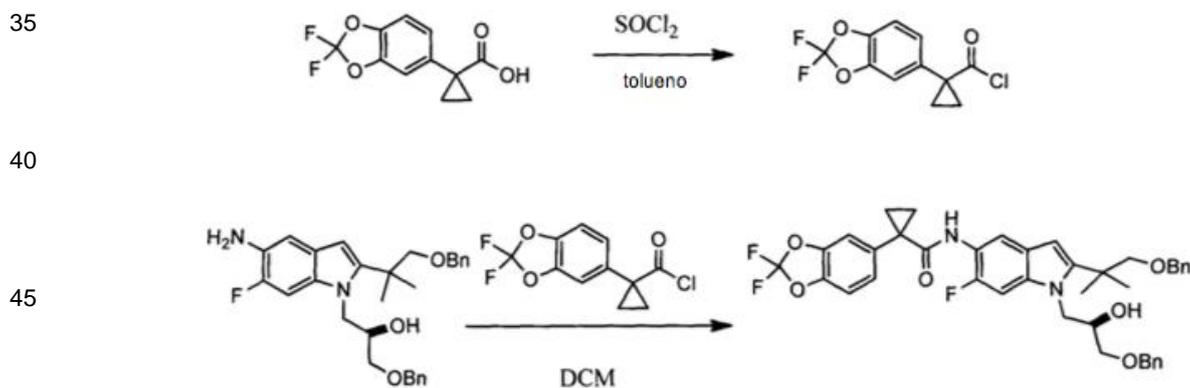


5  
 10  
 15  
 [0270] Acetato de paladio (33 g, 0,04 eq), dppb (94 g, 0,06 eq), y carbonato de potasio (1,5 kg, 3,0 eq) se cargan en un reactor. La 4-amonio-2-bromo-5-fluoroanilina bencilglicolada por aceite a base libre (1,5 kg, 1,0 eq) se disolvió en acetonitrilo (8,2 L, 4,1 vol) y después se añadió al reactor. La mezcla se roció con gas nitrógeno durante NLT 1 h. Se añadió una solución de 4-benciloxi-3,3-dimetilbut-1-ino (70%, 1,1 kg, 1,05 eq) en acetonitrilo a la mezcla que luego se roció con gas nitrógeno durante NLT 1 h. La mezcla se calentó a 80°C y después se agitó durante la noche. IPC por HPLC se lleva a cabo y la reacción se determina que es completa después de 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una almohadilla de celita (228 g). El reactor y la almohadilla de celita se lavaron con acetonitrilo (2 x 2 L, 2 vol). Las fases combinadas se concentran en un evaporador rotatorio de 22 L hasta recogerse 8 L de disolvente, dejando el producto en bruto en 7 L (3,5 vol) de acetonitrilo.

20  
 25  
 30  
 [0271] Bis-dicloropaladio de acetonitrilo (144 g, 0,15 eq) se cargó en el reactor. La solución en bruto se transfirió de nuevo en el reactor y la bombilla roto-vap se lavó con acetonitrilo (4 L, 2 vol). Las soluciones combinadas se purgó con gas nitrógeno durante NLT 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante NLT 16 h. El control de proceso por HPLC muestra el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celita (300 g). La torta de reactor y el filtro se lavaron con acetonitrilo (3 L, 1,5 vol). Los filtrados combinados se concentraron a un aceite por evaporación rotatoria. El aceite se disolvió en acetato de etilo (8,8 L, 4,4 vol). La solución se lavó con cloruro de amonio al 20% (5 L, 2,5 vol) seguida de salmuera al 5% (5 L, 2,5 vol). Se añadió gel de sílice (3,5 kg, 1,8 en peso. Eq.) de gel de sílice a la fase orgánica, que se agitó durante la noche. Se añadieron eliminador de metal Deloxan THP II de (358 g) y heptano (17,6 L) y la mezcla resultante se agitó durante NLT 3 h. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo al 30% en heptano (25 L). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol como una pasta marrón (1,4 kg).

35  
 40  
 45  
 Síntesis de bencilo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzold [1,3] dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-3-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida

[0272]



55  
 60  
 65  
 [0273] 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico (1,3 equiv) se suspendió en tolueno (2,5 vol, basado en 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ácido ciclopropanocarboxílico) y la mezcla se calentó a 60°C. SOCl<sub>2</sub> se añadió (1,7 equiv) a través de un embudo de adición. La mezcla resultante se agitó durante 2hr. El tolueno y el exceso de SOCl<sub>2</sub> se separaron por destilación usando rotavop. Se añadió tolueno adicional (2,5 vol, basado en 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropano-ácido carboxílico) y se destila de nuevo. El cloruro de ácido bruto se disolvió en diclorometano (2 vol) y se añadió a través de un embudo de adición a una mezcla de *N*-bencilglicolado-5-amino-2-(2-benciloxi-1,1-dimetiletilo)-6-fluoroindol (1,0 equiv), y trietilamina (2,0 equiv) en diclorometano (7 vol), manteniendo 0-3°C (temperatura interna). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua destilada (5 vol) a la mezcla de reacción y se agitó durante NLT 30 min y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con 20% en peso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 vol x 2) seguido de un lavado con salmuera (4 vol) y se concentró proporcionando bencilo protegido crudo (*R*)-1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-3-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida como un aceite marrón espeso, que se purificó adicionalmente usando filtración de almohadilla de sílice.

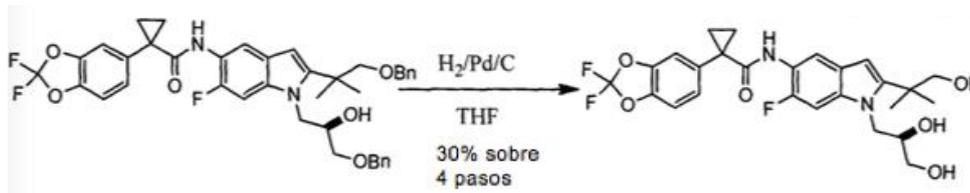
[0274] Filtración de almohadilla de gel de sílice: bencilo crudo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-*N*-

(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida se disolvió en acetato de etilo (3 vol) en presencia de carbón activado Darco-G (10% en peso, basado en el rendimiento teórico de bencilo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se añadió heptano (3 vol) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (2x peso de bencilo protegido crudo (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida). La almohadilla de sílice se lavó con acetato de etilo/heptano (1: 1, 6 vol) o hasta que se detectó color en el filtrado. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar bencilo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida como aceite viscoso de color rojizo marrón, y se usó directamente en el siguiente paso.

**[0275] Repurificación:** bencilo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida se disolvió de nuevo en diclorometano (1 vol, en base al rendimiento teórico de bencilo protegido (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida) y se cargó sobre una almohadilla de gel de sílice (2x peso de bencilo protegido crudo (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida). La almohadilla de sílice se lavó con diclorometano (2 vol, en base al rendimiento teórico de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida) bencilo protegido y se descartó el filtrado. La almohadilla de sílice se lavó con 30% de acetato de etilo/heptano (5 vol) y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida protegida por bencilo como aceite viscoso rojizo naranja, y se utilizó directamente en el siguiente paso.

#### Síntesis de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida

##### [0276]



##### Método A

**[0277]** Una autoclave 20 L se purgó tres veces con gas nitrógeno y después se cargó con paladio sobre carbono (Evonik E 101 NN/W, 5% de Pd, 60% húmedo, 200 g, 0,075 mol, 0,04 equiv). La autoclave se purgó con nitrógeno tres veces. Una solución de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxi-propilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida cruda protegida por bencilo (1,3 kg, ~ 1,9 mol) en THF (8 l, 6 vol) se añadió a la autoclave *por medio de succión*. El recipiente se tapó y después se lavó tres veces con gas nitrógeno con agitación suave, el recipiente se purgó tres veces con gas de hidrógeno, evacuando a la atmósfera mediante la dilución de nitrógeno. La autoclave se presurizó a 3 bar con hidrógeno y la velocidad de agitación se aumentó a 800 rpm. Se observó la absorción de hidrógeno rápida (disolución). Una vez que la captación disminuyó, el recipiente se calentó a 50°C.

**[0278]** Por razones de seguridad, el termostato se apagó al final de cada jornada de trabajo. El recipiente se presuriza a 4 bar con hidrógeno y después se aisló a partir del depósito de hidrógeno.

**[0279]** Después de 2 días completos de reacción, se añadió más Pd / C (60 g, 0,023 mol, 0,01 equiv) a la mezcla. Esto se hizo mediante el lavado tres veces con gas nitrógeno, añadiendo el catalizador a través del puerto de adición de sólidos. La reanudación de la reacción se realizó como antes. Después de 4 días completos, la reacción se consideró completa por HPLC por la desaparición de no sólo el material de partida, sino también del pico correspondiente a un intermedio mono-bencilado.

**[0280]** La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. La torta de recipiente y el filtro se lavaron con THF (2 L, 1,5 vol). A continuación, la almohadilla de celita se humedeció con agua y la torta se descartó adecuadamente. El filtrado combinado y el lavado THF se concentraron usando un evaporador rotatorio produciendo el producto bruto como un aceite negro, 1 kg.

**[0281]** Los equivalentes y volúmenes en la purificación siguiente se basan en 1 kg de material bruto. El aceite negro en bruto se disolvió en 1: 1 acetato de etilo-heptano. La mezcla se cargó en un lecho de gel de sílice (1,5 kg, 1,5 en

peso equiv.) En un embudo sinterizado que se había saturado con 1: 1 acetato de etilo-heptano. La almohadilla de sílice se lavó primero con 1: 1 acetato de etilo-heptano (6 l, 6 vol) y después con acetato de etilo puro (14 L, 14 vol). El eluyente se recogió en 4 fracciones que se analizaron por HPLC.

5 **[0282]** Los equivalentes y volúmenes en la purificación siguiente se basan en 0,6 kg de material bruto. La fracción 3 se concentró por evaporación rotatoria para dar una espuma marrón (600 g) y después se volvió a disolver en MTBE (1,8 L, 3 vol). La solución marrón oscura se agitó durante la noche a temperatura ambiente, tiempo durante el cual, se produjo la cristalización. Se añadió heptano (55 mL, 0,1 vol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner y la torta de filtro se lavó con 3: 1 MTBE-heptano (900 mL, 1,5 vol). La torta del  
10 filtro se secó al aire durante 1 h y después se secó a vacío a temperatura ambiente durante 16 h, proporcionando 253 g de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il) ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido blanquecino.

15 **[0283]** Los equivalentes y los volúmenes para la siguiente purificación se basan en 1,4 kg de material bruto. Las fracciones 2 y 3 de la filtración por encima del gel de sílice, así como material de una reacción anterior se combinaron y se concentraron para dar 1,4 kg de un aceite negro. La mezcla se volvió a presentar a la filtración en gel de sílice (1,5 kg de gel de sílice, se eluyó con 3,5 L, 2,3 vol de 1: 1 acetato de etilo-heptano luego 9 L, 6 vol de acetato de etilo puro) descrito anteriormente, que después de la concentración dio un sólido espumoso de color tostado (390 g).

20 **[0284]** Los equivalentes y los volúmenes para la siguiente purificación se basan en 390 g de material bruto. El sólido de color tostado era insoluble en MTBE, por lo que se disolvió en metanol (1,2 L, 3 vol). El uso de un reactor de 4 L Morton equipado con una cabeza de destilación de recorrido largo, la mezcla se destiló hasta 2 vol. Se añadió MTBE (1,2 L, 3 vol) y la mezcla se destiló de nuevo a 2 vol. Se añadió una segunda porción de MTBE (1,6 L, 4 vol) y la  
25 mezcla se destiló de nuevo a 2 vol. Se añadió una tercera porción de MTBE (1,2 L, 3 vol) y la mezcla se destiló de nuevo a 3 vol. El análisis del destilado por GC reveló que consistirá en ~ 6% de metanol. El termostato se fijó a 48°C (por debajo de la temperatura de ebullición del azeótropo MTBE-metanol, que es 52°C). La mezcla se enfrió a 20°C durante 2h, produciéndose una cristalización relativamente rápida. Después de agitarse la mezcla durante 2h, heptano (20 mL, 0,05 vol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche (16 h). La mezcla se filtró usando un  
30 embudo Buchner y la torta de filtro se lavó con 3: 1 MTBE- heptano (800 mL, 2 vol). La torta del filtro se secó al aire durante 1 h y después se secó a vacío a temperatura ambiente durante 16 h, proporcionando 130 g de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido blanquecino.

### 35 Método B

**[0285]** (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida protegida por bencilo se disolvió en THF (3 vol) y después se evaporó a  
40 sequedad para eliminar cualquier disolvente residual. (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)- *N*-(1-(2,3-droxipropyl dihidroartemisinina)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida protegida por bencilo se disolvió de nuevo en THF (4 vol) y se añade al hidrogenador que contiene 5% en peso de Pd/C (2,5% en moles, 60 % húmedo, Degussa E101 E5 NN/W). La temperatura interna de la reacción se ajustó a 50°C, y se purgó con N<sub>2</sub> (x5) seguido de hidrógeno (x3). La presión hidrogenadora se ajustó a 3 bares de hidrógeno y la mezcla se agitó rápidamente (> 1100 rpm). Al final de la reacción, el catalizador se filtró a través de una  
45 almohadilla de celita y se lavó con THF (1 vol). El filtrado se concentró a vacío para obtener un residuo espumoso de color marrón. El residuo resultante se disolvió en MTBE (5 vol) y se añadieron solución de HCl 0,5 N (2 vol) y agua destilada (1 vol). La mezcla se agitó durante NLT 30 min y las capas resultantes se separaron. La fase orgánica se lavó con 10% en peso de solución K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 vol x2) seguido de un lavado con salmuera. Se añadió la capa orgánica a un gel de sílice matraz que contiene (25% en peso), Deloxan-THP II (5% en peso, 75% húmedo), y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se  
50 agitó durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con 10% de THF/MTBE (3 vol). El filtrado se concentró a vacío para proporcionar (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida cruda como espuma pálida de color tostado.

### 55 **Recuperación (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida de las aguas madres: Opción A.**

**[0286]** El gel de sílice de la almohadilla de filtración: El licor madre se concentró a vacío para obtener una espuma de color marrón, se disolvió en diclorometano (2 vol), y se filtró a través de una almohadilla de sílice (3x peso del  
60 crudo (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida). La almohadilla de sílice se lavó con acetato de etilo/heptano (1: 1, 13 vol) y el filtrado se descartó. La almohadilla de sílice se lavó con 10% de THF/acetato de etilo (10 vol) y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida como espuma pálida de color tostado. El  
65 procedimiento de cristalización se siguió para aislar (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropilo)-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-2-6-fluoro-*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida restante.

**Recuperación de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida de las aguas madres: Opción B.**

5 **[0287]** Cromatografía en columna de gel de sílice: Después de la cromatografía sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexanos a 100% de acetato de etilo), el compuesto deseado se aisló en forma de espuma de color tostado pálido. El procedimiento de cristalización se siguió para aislar (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida restante.

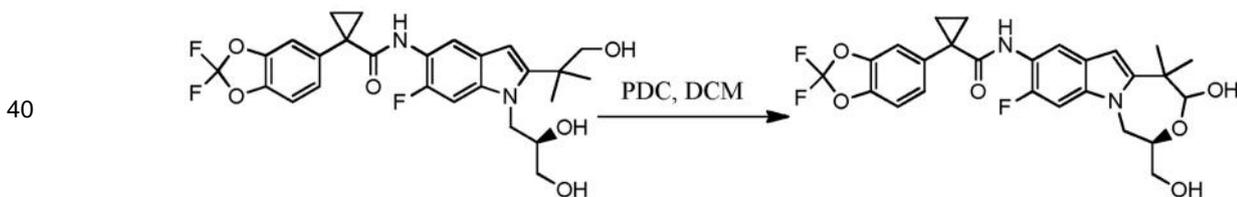
10 **Recristalización adicional de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida**

15 **[0288]** (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida sólida (1,35 kg) se suspendió en IPA (5,4 L, 4 vol) y después se calentó a 82°C. Tras la disolución completa (visual), se añadió lentamente heptano (540 mL, 0,4 vol). La mezcla se enfrió a 58°C. Después, la mezcla se enfrió lentamente a 51°C, durante la cual se produce cristalización. La fuente de calor se cerró y se dejó que la mezcla de recristalización se enfriara de forma natural durante la noche. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner de sobremesa y la torta de filtro se lavó con IPA (2,7 L, 2 vol). La torta del filtro se secó en el embudo de bajo flujo de aire durante 8 h y después se secó en horno a vacío a 45-50°C durante la noche para dar 1,02 kg de recristalizado (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida. LC/MS (M+1) 521,5. LC/RT (min) 1,69. <sup>1</sup>H RMN (400,0 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 6,0, 11,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 3H), 3,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 6,2, 7,2 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 3,8, 6,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) y 1,18 (dd, J = 3,7, 6,8 Hz, 2H) ppm.

25 **[0289]** (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida también se puede preparar por una de varias rutas de síntesis descritas en la solicitud de patente publicada de EE.UU. US20090131492.

30 **Síntesis de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((4R)-8-fluoro-2-hidroxi-4-(hidroximetilo)-1,1-dimetilo-1,2,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,5- ]indol-9-il)ciclopropanocarboxamida**

35 **[0290]**



45 **Método A**

50 **[0291]** (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (11,5 mmol, 1 equiv) se suspendió en DCM (51 mL, 8,5 vol). Se añadió una solución de Dess-Martin (0,3 M en DCM, 12,8 mmol, 1,1 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que la reacción se consideró completa por HPLC. Se añadió una solución acuosa al 5% de sulfito sódico y la mezcla se agitó durante hasta 4 h. Las fases se separaron y después la fase orgánica se lavó con 1 N HCl, salmuera y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía. El rendimiento de material purificado era de entre 7 y 15%.

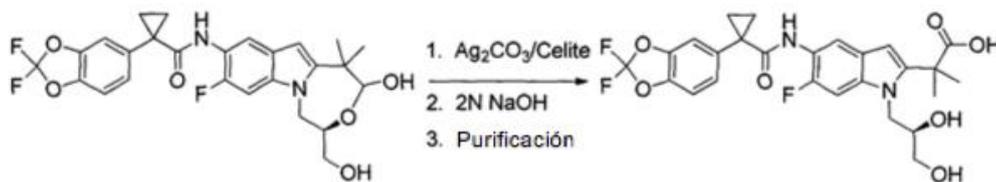
55 **Método B**

60 **[0292]** (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (48,03 mmol, 1 equiv) se disolvió en acetato de etilo (1,25 L, 50 vol) y se calentó. Dicromato de piridinio soportado sobre sílice (Si-PDC, 48,03 mmol, 1 equiv) se cargó a la solución caliente bajo agitación. La reacción se agitó hasta que se consideró completa por HPLC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL, 2 x 4 vol). El licor madre se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía. El rendimiento del material purificado era de 13,5%.

65 **Síntesis de (R)-2-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-1-(2,3-**

## dihidroxipropilo)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-ácido metilpropanoico

[0293]

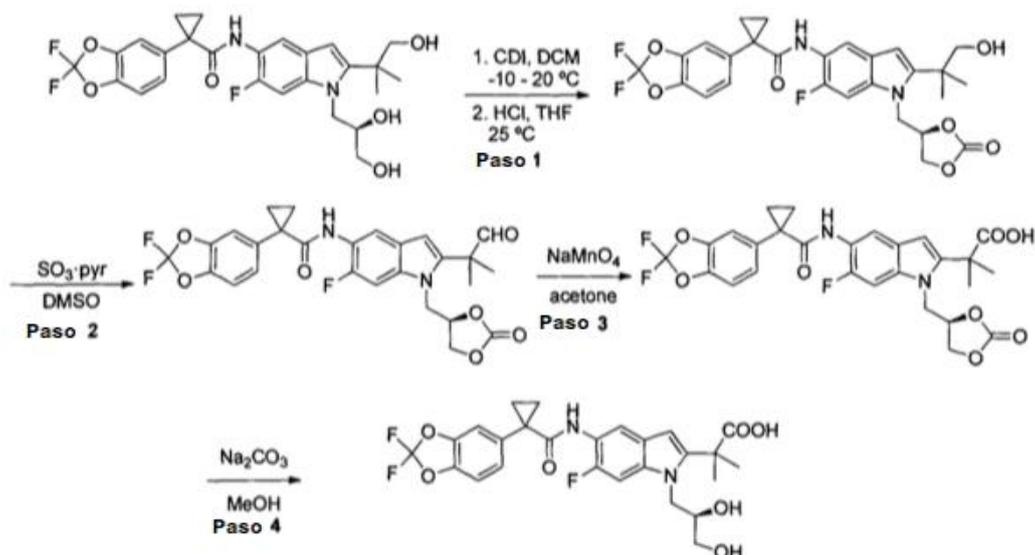


[0294] 3,62 g de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((4R)-8-fluoro-2-hidroxi-4-(hidroximetilo)-1,1-dimetilo-1,2,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,5-]indol-9-il)ciclopropanocarboxamida se cargó en un matraz de 1 L junto con 600 mL de tolueno y se agitó para disolución. 14,5 g de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  en celita. La suspensión heterogénea se calentó a  $90^\circ\text{C}$  y se mantuvo durante 7 horas a esta temperatura. Después, la suspensión se dejó enfriar de forma natural a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. La celita se lavó con acetato de etilo hasta que ningún producto sale por HPLC, dando 1,24 g de una lactona en bruto.

[0295] La purificación de la lactona en bruto se realiza por cromatografía flash. Una columna ultrarrápida se cargó con 22 g de sílice. Usando 35:65 (acetato de etilo-hexanos), se recogieron fracciones de 15-20 mL. La combinación de las fracciones enriquecidas con lactona dieron 860 mg de lactona en bruto. Los 860 mg de lactona en bruto se disolvieron en 6 mL de acetato de etilo. 2N NaOH se añadió en porciones mientras que se monitoriza simultáneamente HPLC para la finalización de la hidrólisis (<5% de lactona restante). Se requería 1,3 mL de 2N NaOH para la finalización de la hidrólisis (<5% de lactona restante). pH de aq = 10-11. El pH se baja a 3-4 mediante la adición de 0,5 mL de HCl 2N. La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos y se dejó que las capas se asentaran. La capa orgánica que contiene el producto (HPLC de la capa acuosa no muestra producto) se lavó con 3 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró para dar 435 mg de (R)-2-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-ácido metilpropanoico. LC/MS  $M+1 = 535,14$ .

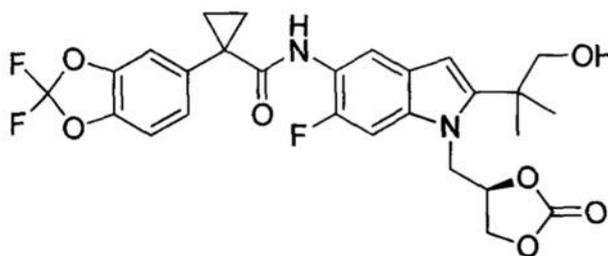
## Síntesis alternativa de (R)-2-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-ácido metilpropanoico

[0296]



## Etapa 1. Preparación de

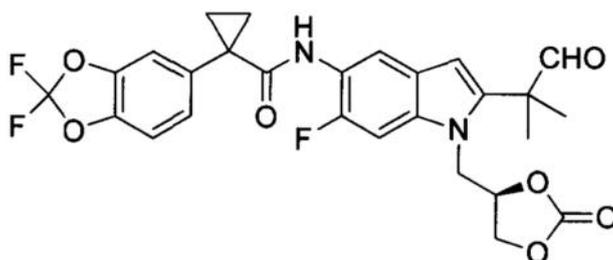
[0297]



[0298] (*R*)-1-(2,2-difluorobenzod[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxiopropilo)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (50 g, 1,0 eq) se suspendió en diclorometano (700 mL, 14 vol) y después se enfrió a -10°C. Se añadió diimidazol de carbonilo sólido (CDI, 34,2 g, 2,2 eq). La reacción se controló para la finalización mediante HPLC. Agua (1 L, 20 vol) se añadió a la mezcla y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica intercambió disolvente en THF y el volumen total se ajustó a 500 mL (10 vol). 2 M HCl (400 mL, 8 vol) se añadió a la solución de THF. La mezcla se agitó hasta que todos los picos se unieron en un solo pico por HPLC (aproximadamente 4 h). Tolueno (700 mL, 14 vol) se añadió a la mezcla, provocando la separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua (400 mL, 8 vol). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar una espuma de color tostado claro. La espuma se suspendió en acetato de isopropilo (IPA, 700 mL, 14 vol) y se calentó a 80°C. *n*-heptano (236 mL, 4,7 vol) se añadió a una velocidad para mantener la temperatura a mayor que 75°C. La mezcla se enfrió a 20°C a una velocidad de 10-15°C por hora. La cristalización se produjo a aproximadamente 65°C. Después se filtró la mezcla. El sólido se lavó con 1: 1 IPA-heptano (120 mL, 2,4 vol) y se secó al vacío a 55°C durante 6 horas.

## Etapa 2 Preparación de

[0299]



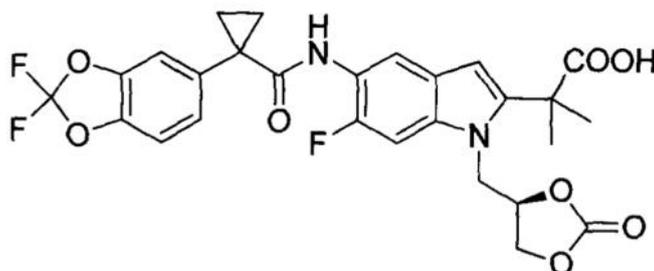
[0300] El producto de la **Etapa 1** se disolvió en diclorometano (110 mL 20 vol) y después se enfrió a 10°C. Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (7,0 mL, 4 eq) a la mezcla. Una solución de complejo de piridina SO<sub>3</sub> (3,3 g, 2 eq) en DMSO (11 mL, 2 vol) se añadió a continuación durante un período de 20 minutos, a una velocidad para mantener la temperatura interna de la reacción entre 0-10°C. Cuando la reacción se había completado basándose en el análisis HPLC, agua (55 mL, 10 vol) se añadió a la mezcla a una velocidad para mantener la temperatura interna entre 0-10°C. Se observó cierta evolución de gas. La mezcla de reacción se calentó a 25°C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 1 M HCl (220 mL, 40 vol) y después NaHCO<sub>3</sub> (220 mL, 40 vol). La mezcla se concentró a presión reducida para dar una espuma blanca que se usó sin purificación adicional.

[0301] En un procedimiento alternativo, el producto de la etapa 1 (43,5 g, 79,1 mmol) se disolvió en tolueno (305 mL, 7 vol). La solución se concentró para eliminar el IPA residual. Después, el sólido residual se disolvió en diclorometano (305 mL, 7 vol). 2-metilo-2-buteno (11,2 g, 159 mmol, 2,0 eq), 2,4,6-colidina (19,3 g, 159 mmol, 2,0 eq) y PhSNH- *t*-Bu (2,9 g, 16 mmol, 0,20 eq) fueron agregados. La mezcla se enfrió a -5- 0 °C. *N*-clorosuccinimida (11,9 g, 89 mmol, 1,12 eq) se añadió en 0,5 - 1 g porciones, manteniendo la temperatura interna a menos de 2°C. Una vez que la reacción se había completado, HCl acuosa (2 M, 151 mL, 3,5 vol) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante 0,5 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente. La agitación se detuvo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 5% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 mL, 4,6 vol), y luego agua (200 mL, 4,6 vol). Después, la fase orgánica se concentró hasta un aceite naranja, que se recogió en isopropanol (270 mL, 6,2 vol). La mezcla se calentó a 71°C para disolver el aceite y después se enfrió a 40°C a una velocidad de aproximadamente 10°C/h y

luego a 25°C a una velocidad de 5°C/h. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner. La torta húmeda se lavó con isopropanol (131 mL, 3 vol). El producto sólido se secó al vacío a 65°C durante la noche.

### Etapa 3 Preparación de

[0302]

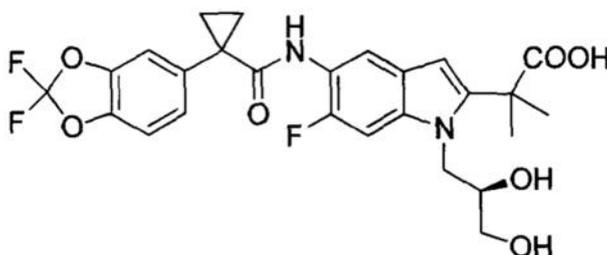


[0303] El aldehído de la **Etapa 2** se disolvió en acetona (20 vol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Permanganato de sodio (NaMnO<sub>4</sub>, solución al 40% en agua, 1,1 eq) se añadió lentamente. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Cuando la reacción se completó en base al análisis HPLC, agua (10 vol) se añadió lentamente como un sólido precipitado de la solución. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con acetona. Las capas de acetona combinadas se concentraron para dar el producto como la sal de sodio como una espuma naranja.

[0304] En un procedimiento alternativo, el aldehído de la etapa 2 (35 g, 64,3 mmol) se disolvió en acetona (210 mL, 6 vol). La mezcla se concentró para eliminar el IPA residual. La espuma residual se disolvió en acetona (350 mL, 10 vol) y la solución resultante se enfrió a -5- 0°C. NaMnO<sub>4</sub> (40% en peso, d =/ml, 17,22 mL, 1,05 eq 1,391 g) se añadió en 10 porciones iguales, manteniendo la temperatura de la mezcla a menos de 5°C. La mezcla de reacción se agitó hasta que se completó por HPLC (aproximadamente 30 min). Agua (350 mL, 10 vol) y luego celita se añadió a la mezcla poco a poco, controlando la temperatura. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se filtró a través de una celita. La torta húmeda de MnO<sub>2</sub> marrón se lavó con 1: 1 de acetona-agua (150 mL, 4,3 vol). La acetona se elimina de los filtrados combinados mediante destilación. NaCl (aproximadamente 17,5 g, 0,5 eq en peso.) se añadió a la fase acuosa (aproximadamente 5% en peso en agua). La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (350 mL, 10 vol). La fase orgánica se destiló azeotrópicamente con 2-metiltetrahydrofurano hasta observarse una suspensión. La mezcla se concentró para dar un aceite naranja bruto, que se suspendió en etanol (350 mL, 10 vol) y después se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. La torta se lavó con etanol (70 mL, 2 vol). El disolvente se intercambió a acetonitrilo, produciéndose en este momento la cristalización. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner. El producto, un sólido blanco, se lavó con acetonitrilo (70 mL, 2 vol) y se secó al vacío a 55°C durante la noche.

### Etapa 4 Preparación de (*R*)-2-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-1-(2,3-dihidroxipropilo)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-ácido metilpropanoico

[0305]



[0306] El producto del **Paso 3** (5 g, 8,6 mmol) se disolvió en metanol (200 mL) y se añadió carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 15 g, 17 eq). La mezcla se agitó hasta que la reacción fue completa como se observó por HPLC, por lo general aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se filtró usando un embudo de Buchner. El disolvente se cambió a agua y el volumen se ajustó a 50 mL (10 vol). Se añadió acetonitrilo (50 mL, 10 vol). El agua de la mezcla se sometió a destilación azeotrópica lentamente a cabo por destilación al vacío a 35°C. El acetonitrilo se sustituyó continuamente en el pote hasta que el material sólido comenzó a precipitar. El precipitado se filtró utilizando un

embudo Buchner. Filtraciones se repitieron hasta que el producto era puro por HPLC. La mezcla se concentró para dar una espuma de color marrón claro. El material sólido se suspendió en IPA y luego se calentó a 60°C durante 2 horas. La suspensión se enfrió de nuevo a 25°C y después se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner y la torta se lavó con IPA (10 mL, 2 vol). Los sólidos se secaron al vacío a 60°C durante al menos 24 horas, o hasta que el contenido de IPA era de menos de 0,5 por ciento en peso por análisis de <sup>1</sup>H-NMR.

**[0307]** En un procedimiento alternativo, la sal de Na del producto de la etapa 3 (17,5 g, 28 mmol, 1,0 eq) se disolvió en metanol (105 mL, 6 vol) y se añadió carbonato de sodio ahidro (15,1 g, 142 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. La torta del filtro se lavó con metanol (35 mL, 2 vol). La mezcla se concentró hasta una masa final de 63 g. Acetonitrilo (53 mL, 3 vol) se añadió a la mezcla. La solución turbia se filtró usando un embudo de Buchner para dar una solución clara. La mezcla se destiló a la mitad de volumen. Acetonitrilo (70 mL, 4 vol) se añadió lentamente a la mezcla - el producto se cristalizó en aproximadamente 5 min. Los dos últimos pasos se pueden repetir 1-2 veces adicionales si fuera necesario. Después, la mezcla se agitó durante no menos de 2h. La suspensión blanca se filtró usando un embudo de Buchner. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo (35 mL, 2 vol). El producto sólido, la sal de sodio, se secó al vacío a 55°C durante la noche.

**[0308]** La Tabla 1 a continuación recita datos analíticos de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((4 R)-8-fluoro-2-hidroxi-4-(hidroximetilo)-1,1-dimetilo-1,2,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,5- ]indol-9-il)ciclopropanocarboxamida.

**Tabla 1.**

LC/MS M+1	LC/RT min	RMN
519,20	12,54	1H RMN (501 MHz, DMSO) h 7,50 (bs, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 6,51 (bs, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,77 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,10 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).

### Los ensayos para la detección y medición de propiedades de corrección F508-CFTR de compuestos

**[0309]** Los métodos ópticos de potencial de membrana para ensayar propiedades de modulación F508-CFTR de compuestos.

**[0310]** El ensayo utiliza colorantes de detección de voltaje fluorescente para medir los cambios en el potencial de membrana utilizando un lector de placas fluorescente (por ejemplo, FLIPR III, Molecular Dispositivos, Inc.) como una lectura para el aumento en F508-CFTR funcional en las células NIH 3T3. La fuerza impulsora para la respuesta es la creación de un gradiente de ión cloruro en conjunción con la activación del canal por una sola etapa de adición de líquido después de haberse tratado previamente las células con los compuestos y cargarse posteriormente con un colorante de detección de tensión.

La identificación de compuestos de corrección

**[0311]** Para identificar pequeñas moléculas que corrigen el defecto tráfico asociado con F508-CFTR; se desarrolló un formato de ensayo HTS de una adición. Las placas de ensayo que contienen células se incuban durante ~ 2-4 horas en incubadora de cultivo de tejidos a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 90% de humedad. Entonces las células están listas para la exposición de compuesto después de adherirse a la parte inferior de las placas de ensayo.

**[0312]** Las células se incubaron en medio libre de suero durante 16-24 horas en el tejido incubador de cultivo a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 90% de humedad en presencia o ausencia (control negativo) de compuesto de ensayo. Las células se aclararon posteriormente 3X con solución de Krebs Ringers y se cargaron con un colorante de redistribución de detección de tensión. Para activar F508-CFTR, 10 μm de forskolina y el potenciador de CFTR, genisteína (20 μM), se añadieron junto con medio libre de Cl<sup>-</sup> a cada pocillo. La adición de medio libre de Cl<sup>-</sup> promovió descarga de Cl<sup>-</sup> en respuesta a activación F508-CFTR y la despolarización resultante de la membrana se controló ópticamente usando colorantes del sensor de voltaje.

Identificación de compuestos potenciadores

**[0313]** Para identificar potenciadores de F508-CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de doble adición de HTS. Este ensayo HTS utiliza colorantes de detección de voltaje fluorescente para medir los cambios en el potencial de membrana en el FLIPR III como una medida para el aumento en gating (conductancia) de F508 CFTR en la células de temperatura correcta F508 CFTR NIH 3T3. La fuerza impulsora para la respuesta es un gradiente iónico Cl<sup>-</sup> en combinación con la activación del canal con forskolina en una sola etapa de adición de líquido usando un lector de placas fluorescentes tal como FLIPR III después de que las células han sido previamente tratadas con compuestos potenciadores (o control de vehículo DMSO) y posteriormente cargadas con un colorante de redistribución.

## Soluciones:

Solución de baño nº 1: (en mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH. Solución del baño libre de cloruro: sales de cloruro en solución del baño nº 1 están sustituidas con sales de gluconato.

5

## Cultivo de células

**[0314]** Fibroblastos de ratón NIH3T3 de manera estable expresan F508-CFTR se utilizan para las mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, -ME, 1 X pluma/strep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm<sup>2</sup>. Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a ~ 20.000/pocillo en placas de matrigel recubierto de 384 pocillos y se cultivaron durante 2 horas a 37°C antes de cultivarse a 27°C durante 24 hrs. para el ensayo de potenciador. Para los ensayos corrección, las células se cultivan a 27°C o 37°C con y sin compuestos durante 16 - 24 hours. Ensayos electrofisiológicos para ensayar propiedades de modulación F508-CFTR de compuestos.

10

15

## 1. Ensayo de Cámara Ussing

**[0315]** Experimentos en cámara Ussing se realizaron en las células epiteliales de las vías respiratorias polarizadas que expresan F508-CFTR para caracterizar adicionalmente moduladores F508-CFTR identificados en los ensayos ópticos. Epitelios de vías FQ y no FQ se aislaron de tejido bronquial, cultivados como se ha descrito previamente (Galiotta, LJV, Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, GA, y Zegarra-Moran, O. (1998) *In Vitro. Cell. Dev. Biol* 34, 478-481), y se colocaron en filtros Costar® Snapwell™ que se recubrieron previamente con medio acondicionado-NIH3T3. Después de cuatro días se retiró el medio apical y las células se cultivaron en una interfase aire-líquido durante > 14 días antes de su uso. Esto resultó en una monocapa de células columnares completamente diferenciadas que fueron ciliadas, características que son propias de los epitelios de las vías respiratorias. HBE no FQ se aislaron de los no fumadores que no tenían ninguna enfermedad pulmonar conocida. FQ-HBE se aislaron de pacientes homocigotos para F508-CFTR.

20

25

**[0316]** HBE cultivado en insertos de cultivo de células Costar® Snapwell™ se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y la resistencia transepitelial y corriente de corto circuito en presencia de un gradiente Cl<sup>-</sup> basolateral a apical (I<sub>sc</sub>) se midieron usando un sistema de cierre de tensión (Department of Bioengineering, Universidad de Iowa, IA). Brevemente, HBE se examinaron bajo condiciones de grabación de fijación de voltaje (V<sub>hold</sub> = 0 mV) a 37°C. La solución basolateral contenía (en mM) 145 NaCl, 0,83 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3,3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 10 glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) 145 NaGluconate, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 10 glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con NaOH).

30

35

## Identificación de compuestos de corrección

**[0317]** El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración Cl<sup>-</sup> de membrana basolateral a apical. Para configurar este gradiente, se usó ringer normal sobre la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó por gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un amplio gradiente de concentración Cl<sup>-</sup> a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar completamente F508-CFTR, forskolina (10 m M), el inhibidor de PDE, IBMX (100 m M) y potenciador de CFTR, genisteína (50 µM) se añadieron a la parte apical.

40

45

**[0318]** Como se observa en otros tipos de células, la incubación a bajas temperaturas de células FRT y células bronquiales epiteliales humanas aisladas de los pacientes enfermos con FQ (FQ-HBE) que expresan F508-CFTR aumenta la densidad funcional de CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron con compuesto de ensayo durante 24-48 horas a 37°C y se lavaron posteriormente 3 veces antes del registro. La I<sub>sc</sub> mediada por cAMP y genisteína en las células tratadas con el compuesto se normalizó a controles 37°C y se expresó como porcentaje de actividad de la actividad de CFTR en wt-HBe. La preincubación de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente la I<sub>sc</sub> mediada por cAMP y genisteína en comparación con los controles de 37°C.

50

## Identificación de compuestos potenciadores

**[0319]** El protocolo típico utilizaba un basolateral a membrana apical Cl<sup>-</sup> gradiente de concentración. Para configurar este gradiente, timbres normal se utilizan en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó por gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran Cl<sup>-</sup> gradiente de concentración a través del epitelio. Forskolin (10 m M) y todos los compuestos de ensayo se añaden a la parte apical de los insertos de cultivo celular. La eficacia de los putativos potenciadores F508-CFTR se comparó con la del potenciador conocido, genisteína.

55

## 2. Registro de pinza de parche

60

65

**[0320]** La corriente total Cl<sup>-</sup> en células F508-NIH3T3 se controló usando la configuración de registro de parche perforado como se describe previamente (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., y Watsky, M. (1991) J. Neurosci. Methods 37, 15-26). Registros de pinza de voltaje se realizaron a 22°C usando un amplificador de pinza de parche Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La solución de la pipeta contenía (en mM) 150 N-metilo-D-glucamina (NMDG)-Cl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 EGTA, 10 HEPES, y 240 m/ml de anfotericina-B (pH ajustado a 7,35 con HCl). El medio extracelular contenía (en mM) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con HCl). La generación de pulso, la adquisición de datos y el análisis se realizaron usando un PC equipado con un interfaz Digidata 1320 A/D junto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Para activar F508-CFTR, 10 μM de forskolina y 20 μM de genisteína se añadieron al baño y la relación corriente-voltaje se controló cada 30 seg.

Identificación de compuestos de corrección

**[0321]** Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad de F508-CFTR funcional en la membrana plasmática, se utilizó las técnicas de parche perforado antes descritas para medir la densidad de corriente después de un tratamiento de 24 horas con el compuestos de corrección. Para activar completamente F508-CFTR, 10 μM de forskolina y 20 μM de genisteína se añadieron a las células. Bajo nuestras condiciones de grabación, la densidad de corriente después de la incubación de 24 horas a 27°C era mayor que la observada después de la incubación de 24 horas a 37°C. Estos resultados son consistentes con los efectos conocidos de incubación a baja temperatura sobre la densidad de F508-CFTR en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de compuestos de corrección en la densidad de corriente CFTR, las células se incubaron con 10 μM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37°C y la densidad de corriente se comparó con la de controles 27°C y 37°C (% de actividad). Antes de la grabación, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para retirar cualquier compuesto de ensayo restante. La preincubación con 10 μM de los compuestos de corrección aumentó significativamente la corriente dependiente de cAMP y genisteína, en comparación con los controles 37°C.

Identificación de Compuestos Potenciadores

**[0322]** La capacidad de potenciadores F508-CFTR para aumentar la corriente Cl<sup>-</sup> macroscópica F508-CFTR ( $I_{F508}$ ) en células NIH3T3 que expresan de forma estable F508-CFTR también se investigó utilizando técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos evocaron un aumento dependiente de la dosis en  $I_{F508}$  con potencia y eficacia similares observadas en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial inverso antes y durante la aplicación potenciadora fue de alrededor de -30 mV, la cual es el  $E_{Cl}$  calculado (-28 mV).

Cultivo de células

**[0323]** Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente F508-CFTR se utilizan para los registros de célula entera. Las células se mantuvieron a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con 2 mM glutamina, suero bovino fetal al 10%, 1 X NEAA, -ME, 1 X pen/strep, y HEPES 25 mM en frascos de cultivo de 175 cm<sup>2</sup>. Para registros de célula entera, 2.500 - 5.000 células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio recubiertos poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27°C antes de su uso para probar la actividad de los potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37°C para medir la actividad de los correctores.

3. Registros de canal único

**[0324]** La actividad de gating de wt-CFTR y la F508-CFTR de temperatura correcta expresada en células NIH3T3 se observó usando registros de parches de membrana extirpados de dentro a fuera, como se describe previamente (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, RG, Pavirani, A., Lecocq, JP, Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 -. 528) utilizando un amplificador de pinza de parche Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). La pipeta contenía (en mM): 150 NMDG, 150 de ácido aspártico, 5 CaCl<sub>2</sub>, 2 MgCl<sub>2</sub>, y 10 HEPES (pH ajustado a 7,35 con base Tris). El baño contenía (en mM): 150 NMDG-Cl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 5 EGTA, 10 TES, y 14 base Tris (pH ajustado a 7,35 con HCl). Después de la escisión, tanto wt como F508-CFTR se activaron mediante la adición de 1 mM de Mg-ATP, 75 nM de la subunidad catalítica de quinasa de proteína dependiente de AMPc (PKA; Promega Corp. Madison, WI), y 10 mM NaF para inhibir fosfatasa de proteínas, lo que impidió resumen actual. El potencial de la pipeta se mantuvo a 80 mV. La actividad del canal se analizó a partir de parches de membrana que contienen ≤ 2 canales activos. El número máximo de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de corriente de un único canal, los datos registrados de 120 seg de actividad F508-CFTR se filtró "off-line" a 100 Hz y después se utilizan para construir histogramas de amplitud de todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas utilizando el software de Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad abierta ( $P_o$ ) se determinaron a partir de 120 segundos de la actividad del canal. El  $P_o$  se determinó utilizando el software Bio-Patch o partir de la relación  $P_o = I/i(N)$ , donde  $I$  = corriente media,  $i$  = amplitud de corriente de un único canal, y  $N$  = número de canales activos en el parche.

Cultivo de células

**[0325]** Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente F508-CFTR se utilizan para registros de pinza de parche de membrana extirpada. Las células se mantuvieron a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con 2 mM de glutamina, 10% de suero bovino fetal, 1 X NEAA, - ME, 1 X pen/strep, y 25 mM HEPES en frascos de cultivo de 175 cm<sup>2</sup>. Para los registros de canales individuales, 2.500 - 5.000 células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27°C antes de su uso.

**[0326]** En la Tabla 2, se aplican los siguientes significados:

CE50: medios "+++" <2 uM; "++" significa entre 2 uM a 5 uM; "+" significa entre 5 uM a 25 uM.

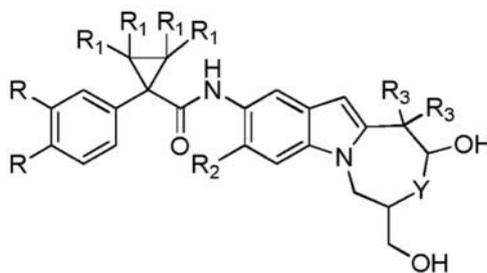
% de eficacia: medios "+" <25%; "++" significa entre 25% y 100%; "+++" significa > 100%.

**Tabla 2**

Compuesto	CE50	% Eficacia
1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((4 R)-8-fluoro-2-hidroxi-4-(hidroximetilo)-1,1-dimetilo-1,2,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,5- ]indol-9-il) carboxamida ciclopropano	+++	+++

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula II:



II

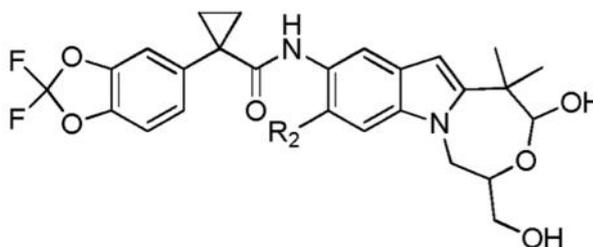
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que independientemente para cada caso:

- R es H, OH, OCH<sub>3</sub> o dos R tomados juntos forman -OCH<sub>2</sub>O-o-OCF<sub>2</sub>O-;
- R<sub>1</sub> es H o hasta dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sub>2</sub> es H o halo;
- R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Y es O o NR<sub>4</sub>; y
- R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II, en el que dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, y R<sub>2</sub> es F.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II, en el que dos R tomados juntos forman -OCF<sub>2</sub>O-, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es F, y R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene fórmula IIa:



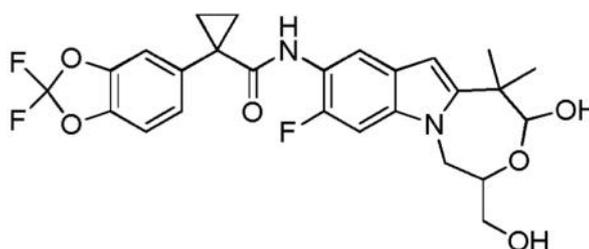
IIa

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R<sub>2</sub> es H o halo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sub>2</sub> es F.

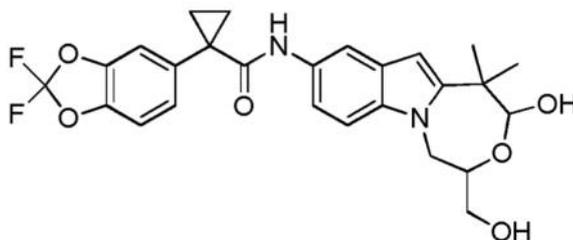
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



o

5

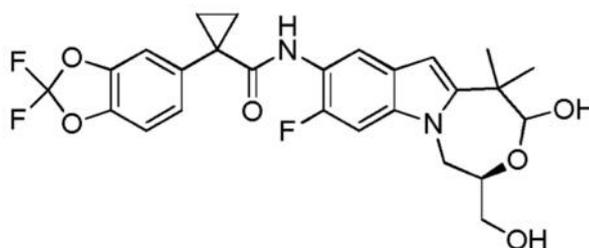
10



15

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es

20



25

30

8. Una composición farmacéutica que comprende

- (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7; y
- (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

9. La composición de la reivindicación 8, que comprende además un agente adicional seleccionado entre un agente mucolítico, broncodilatador, un anti-biótico, un agente anti-infeccioso, un agente anti-inflamatorio, corrector CFTR, potenciador de CFTR, o un agente nutricional.

40

10. Un método *ex vivo* de aumentar el número de transportadores ABC funcionales en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

45

11. El método de la reivindicación 10, en el que el transportador ABC es CFTR.

50

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en un sujeto implicado por la actividad del transportador ABC, en el que dicho método comprende la etapa de administración al sujeto de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de fibrosis quística, enfisema, la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedad de 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, glucanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogenesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasia supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, trastornos neurológicos de la poliglutamina, Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren.

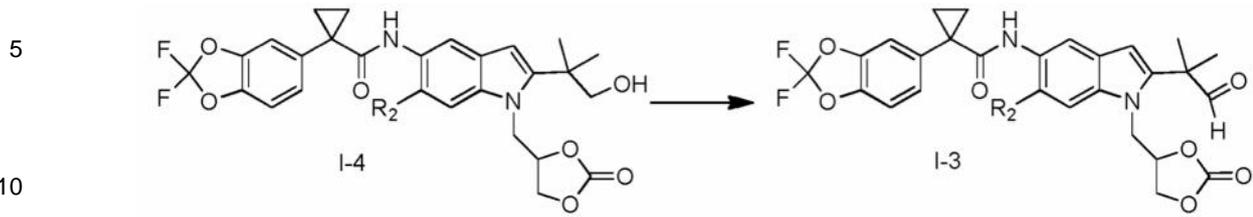
60

65

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 para uso como en la reivindicación 12, donde la afección, enfermedad, o trastorno se selecciona de fibrosis quística, enfisema, EPOC, o enfermedad de ojo seco.

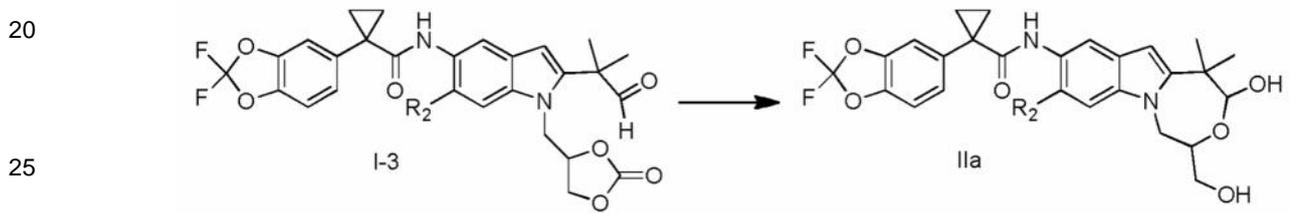


compuesto de fórmula I-3;



y

15 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula I-3 con una base en presencia de un disolvente para dar un compuesto de fórmula IIa;



19. El proceso de la reivindicación 18, en el que R<sub>2</sub> es H o F.

30

35

40

45

50

55

60

65