

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 064**

51 Int. Cl.:

C07D 217/22 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008** **E 15180766 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 3012250**

54 Título: **Moduladores de isoquinolina de transportadores de casete de unión a ATP**

30 Prioridad:

16.11.2007 US 988559 P

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

08.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HADIDA RUAH, SARA;
MILLER, MARK;
ZHOU, JINGLAN;
BEAR, BRIAN y
GROOTENHUIS, PETER, D.,J.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 658 064 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 isoquinolina de transportadores de casete de unión a ATP**Descripción**5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a moduladores de transportadores de Casete de Unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, que incluyen al Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística ("CFTR"), para su uso en métodos para tratar o disminuir la severidad enfermedades mediadas por el transportador de ABC.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los transportadores de ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una gran diversidad de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos, y xenobióticos, así como aniones. Los transportadores de 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 (tal como la glicoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP1), que defienden a las células cancerosas malignas frente a agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha, se han identificado 48 Transportadores de ABC y se han agrupado en 7 familias basándose en su identidad de secuencia y función.

Los transportadores de ABC regulan diversos papeles fisiológicos importantes dentro del organismo y proporcionan defensa frente a compuestos ambientales dañinos. Debido a esto, representan dianas farmacológicas potenciales 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 de ABC puede ser beneficiosa.

Un miembro de la familia de transportadores de ABC normalmente asociado con enfermedades es el canal de aniones mediado por cAMP/ATP, CFTR. CFTR se expresa en diversos tipos celulares, que incluyen células de epitelio secretoras y de absorción, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el organismo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo. CFTR está compuesto de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno de ellos seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R), polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tránsito celular.

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

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

El análisis de la secuencia del gen de CFTR de cromosomas de FQ ha puesto de manifiesto diversas mutaciones causantes de enfermedad (Cutting, G. R. y col. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. y col. (1990) Cell 61: 863: 870; y Kerem, B-S. y col. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una supresión de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR, y se denomina comúnmente $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación

aparece en aproximadamente un 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La supresión del resto 508 en el $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico ("ER"), y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es bastante menor del observado en células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además del tránsito alterado, la mutación da como resultado una apertura y cierre de canales defectuosa. En conjunto, el número reducido de canales en la membrana y la apertura y cierre defectuosos conducen a un transporte de aniones reducido a través de epitelios que conduce a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que las cantidades reducidas de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo silvestre. (Dalemans y col. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning y col., mencionado anteriormente; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además del $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedades en el CFTR que dan como resultado tránsito, síntesis y/o apertura y cierre de canales defectuosos se podrían regular positiva o negativamente para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión de la enfermedad y/o su gravedad.

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

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

Además de la Fibrosis Quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por el CFTR. Estas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el Síndrome de Sjögren.

La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no totalmente reversible. La limitación del flujo de aire se debe a una hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores del CFTR de tipo silvestre o mutante ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y del aclaramiento mucociliar alterado que es común en la EPOC. En concreto, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de fluidos hacia el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto conduciría a un aclaramiento mucociliar aumentado y a una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de lágrimas y perfiles anómalos de lípidos, proteínas y mucina en la película lacrimal. Existen muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen edad, cirugía ocular de Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades, tales como Fibrosis Quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones a través del CFTR aumentaría el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca a las glándulas productoras de humedad por todo el organismo, incluyendo el ojo, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina y los intestinos. Los síntomas incluyen sequedad ocular, de boca y vaginal, así como enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que un tránsito de proteínas defectuoso causa la enfermedad, para la que las opciones de tratamiento son limitadas. Los moduladores de la actividad del CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que la supresión del resto 508 en el $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento del RE defectuoso de transportadores de ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente, no sólo para la enfermedad

de FQ, sino para una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en las que la maquinaria del RE puede funcionar defectuosamente son por pérdida de acoplamiento con la exportación del RE de las proteínas conduciendo a su degradación, o por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/plegadas erróneamente [Aridor M, y col., *Nature Med.*, 5 (7), págs. 745-751 (1999); Shastry, B.S., y col., *Neurochem. International*, 43, págs. 1-7 (2003); Rutishauser, J., y col., *Swiss Med Wkly*, 132, págs. 211-222 (2002); Morello, JP y col., *TIPS*, 21, págs. 466- 469 (2000); Bross P., y col., *Human Mut.*, 14, págs. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de funcionamiento defectuoso del RE son Fibrosis Quística (debida al $\Delta F508$ -CFTR plegado erróneamente, tal como se ha analizado anteriormente), Enfisema hereditario (debido a $\alpha 1$ -antitripsina; variantes no Piz), Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como Deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de Tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis (debida a Enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -Hexosaminidasas), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-siálico-transferasa), Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus (debida al receptor de Insulina), enanismo de Laron (debido al Receptor de hormona del crecimiento), Deficiencia de mieloperoxidasa, Hipoparatiroidismo primario (debido a la Hormona preproparatiroidea), Melanoma (debido a Tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de funcionamiento defectuoso del RE son la Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario (debido a la $\alpha 1$ -Antitripsina (variante PiZ), Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de Tipo I, II, IV), Hipofibrinogenemia hereditaria (debida al Fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la $\alpha 1$ -Antiquimotripsina), Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona Vasopresina/receptor V2), DI nefrogénica (debida a la Acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la Proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, Parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como el Huntington, Ataxia espinocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Atrofia dentatorrubro palidoluisiana y Distrofia miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un Defecto en el procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) y síndrome de Straussler-Scheinker (debido al defecto de procesamiento de Prp).

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

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

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

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

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

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

Los síntomas de infección rotaviral incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una mayor tasa de mortalidad que la infección rotaviral. A menudo, sin embargo, un animal joven se puede infectar con más de un virus o con una combinación de microorganismos víricos y bacterianos al mismo tiempo. Esto aumenta la gravedad de la enfermedad enormemente.

Por consiguiente, existe una necesidad de moduladores de una actividad de transportadores de ABC, y

composiciones de los mismos, que se puedan usar para modular la actividad del transportador de ABC en la membrana celular de un mamífero.

5 Existe una necesidad de métodos de tratar enfermedades mediadas por transportadores de ABC usando dichos moduladores de la actividad de transportadores de ABC

Existe una necesidad de métodos para modular una actividad de transportadores de ABC en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero.

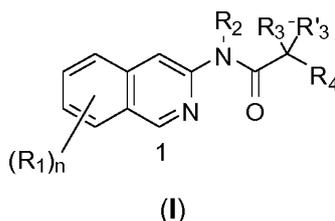
10 Existe una necesidad de moduladores de la actividad de CFTR que se puedan usar para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Existe una necesidad de métodos de tratar enfermedades mediadas por CFTR usando dichos moduladores de la actividad de CFTR.

15 Existe una necesidad de métodos para modular la actividad de CFTR en una membrana celular de un mamífero *ex vivo*. El documento WO 2007/056341 A1 describe compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se dice son útiles como moduladores de transportadores de Casete de Unión a ATP ('ABC') o fragmentos de los mismos, que incluyen Reguladores de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística ('CFTR').

SUMARIO DE LA INVENCION

25 Ahora se ha descubierto que los compuestos usados en la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad del transportador de ABC. Estos compuestos tienen la fórmula general (I):



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y n se describen en la presente.

40 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes Mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasas, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes Insípida (DI), DI neurohipofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, trastornos neurológicos graves de poliglutamina como Huntington, ataxia espino-cerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren.

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

60 Tal como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán un menos que se indique de otro modo.

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

65

en el presente documento se refiere a un dominio en el transportador de ABC que se puede unir a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T. C. y col., J. Gen. Physiol. (1998): 111 (3), 477-90.

5 El término "CFTR" tal como se usa en el presente documento se refiere a reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o a una mutación de los mismos capaz de actividad reguladora, que incluye, pero no se limita a, $\Delta F508$ CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones de CFTR).

10 La expresión "que modula" tal como se usa en el presente documento se refiere un aumento o disminución, por ejemplo de la actividad, mediante una cantidad mensurable. Los compuestos que modulan la actividad del Transportador de ABC, tal como la actividad del CFTR, mediante el aumento de la actividad del Transportador de ABC, por ejemplo, un canal aniónico de CFTR, se denominan agonistas. Los compuestos que modulan la actividad del Transportador de ABC, tal como la actividad del CFTR, mediante la disminución de la actividad del Transportador de ABC, por ejemplo, canal aniónico de CFTR, se denominan antagonistas. Un agonista interactúa con un
15 Transportador de ABC, tal como un canal aniónico de CFTR, para aumentar la capacidad del receptor para transducir una señal intracelular en respuesta a la unión de ligandos endógenos. Un antagonista interactúa con un Transportador de ABC, tal como CFTR, y compite con el ligando o ligandos o sustrato o sustratos endógenos por el sitio o sitios de unión en el receptor para disminuir la capacidad del receptor para transducir una señal intracelular en respuesta a la unión a ligandos endógenos.

20 La expresión "que trata o que reduce la gravedad de una enfermedad mediada por Transportadores de ABC" se refiere tanto a tratamientos de enfermedades que están causadas directamente por las actividades de Transportadores de ABC y/o CFTR como al alivio de síntomas de enfermedades no causadas directamente por las actividades de Transportadores de ABC y/o canales aniónicos de CFTR. Ejemplos de enfermedades cuyos síntomas se pueden ver afectados por la actividad de Transportadores de ABC y/o CFTR incluyen, pero no se limitan a, Fibrosis Quística, Enfisema hereditario, Hemocromatosis hereditaria, Deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como Deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de Tipo 1, Deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como Hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, Enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, Mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, Poliendocrinopatía/Hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, Deficiencia de mieloperoxidasas, Hipoparatiroidismo primario, Melanoma, Glucanosis CDG de tipo 1, Enfisema hereditario, Hipertiroidismo congénito, Osteogénesis imperfecta, Hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal; DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perliazeus-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 espinoocerebelar de tipo I, Atrofia muscular espinal y bulbar, Atrofia dentatorrubro palidoluisiana, y Distrofia miotónica, así como Encefalopatías espongiiformes, tales como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren.

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

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

55 Tal como se usa en el presente documento el término "alifático" incluye los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido tal como se expone a continuación.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, 1-6 o 1-4). 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 tales como halo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, o amino heterocicloalifático],

sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo alifático], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifático, heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxil. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilo sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquilsulfonilamino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo, cianoalquilo, o haloalquilo.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alqueno" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, pero no se limitan a, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, acilo [por ejemplo, alifáticocarbonilo, cicloalifáticocarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalifáticocarbonilo o heteroarilcarbonilo], amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino, o alifáticosulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo, cicloalifáticosulfonilo, o arilsulfonilo], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifático, heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxil.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alquino" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquino puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquino incluyen, pero no se limitan a, propargilo y butinilo. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxil, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo o cicloalifáticosulfanilo], sulfínilo [por ejemplo, alifáticosulfínilo o cicloalifáticosulfínilo], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo, alifáticoaminosulfonilo, o cicloalifáticosulfonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.

Tal como se usa en el presente documento, un "amido" incluye tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como N(RXRY)-C(O)- o RYC(O)-N(RX)- cuando se usan terminalmente y -C(O)-N(RX)- o -N(RX)-C(O)- cuando se usan internamente, en los que RX y RY son como se define a continuación. Ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilcarbonilamino), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere un -NRXRY en el que cada uno de RX y RY es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfínilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, estando cada uno de los cuales definidos en el presente documento y estando opcionalmente sustituidos. Ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por -NRX-. RX tiene el mismo significado tal como se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado sólo o como parte de un resto más grande tal como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico (por ejemplo, fenilo); bicíclico (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclico (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Los sistemas de anillo bicíclico y tricíclico incluyen anillos carbocíclicos de 2-3 miembros condensados con benzo. Por ejemplo, un grupo condensado con benzo incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C₄₋₈. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, o alquilalquilo]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (sobre un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico condensado con benzo); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; (cicloalifático)carbonilo;

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" incluye un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido tal como se expone a continuación.

5 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado mono- o bicíclico (condensado o con puente) de 3-10 miembros (por ejemplo, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenczo[b]tiofeneílo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo [3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.03.7]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo tal como tetrahidroisoquinolina. Un grupo "heterocicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo no aromático mono- o bicíclico (por ejemplo, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Monocíclicos y bicicloheteroalifáticos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

20 Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [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, heteroaroiilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático) carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático) carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril) 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.

30 Un grupo "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos en el 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 condensado con benzo que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo condensado con benzo incluye grupos condensados con benzo con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 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, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

45 Sin limitación, heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-pirranilo, 4-H-pirranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

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

55 Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [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; heteroaroiilo; amino; oxo (sobre un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); 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, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar sin sustituir.

65 Ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)

heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonil)heteroarilo, ((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo, y (alquilcarbonil)amino) heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil) heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxi) heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquilo)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil) heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo, y (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

Un "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 C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo", y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (que incluyen carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Tal como se usa en el presente documento, "resto cíclico" incluye cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

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

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF₃.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a -SH.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a -SO₃H o -SO₃R^X cuando se usan terminalmente o -S(O)₃- cuando se usa internamente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-S(O)₂-NR^Y- cuando se usa internamente, en las que R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura -S(O)₂-NR^XR^Y o -NR^X-S(O)₂-R^Z cuando se usan terminalmente; o -S(O)₂-NR^X- o -NR^X-S(O)₂- cuando se usan internamente, en las que R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a -S-R^X cuando se usa terminalmente y -S- cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Ejemplos de sulfanilos

incluyen alquilsulfanilo.

Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfinilo" se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S(O)-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente.

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 el que R^X se ha definido anteriormente.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está incluido mediante el término carboxi, usado sólo o en conexión con otro grupo se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a $=O$.

Tal como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X R^Y)N$ -alquil-.

Tal como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC) -alquil-.

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 usan terminalmente y $-NR^X-CO-NR^Y-$ o $-NR^X-CS-NR^Y-$ cuando se usan internamente, en las que R^X , R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

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

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

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

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

Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando 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 usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la parte media de un sustituyente o en el extremo del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilcarboxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-OC(O)-) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-aril- o alquil-O(CO)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o sistema de anillo cicloalifático bicíclico en los que los anillos están unidos con puente. Ejemplos sistemas de anillo bicíclico con puente incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 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[3.3.1.03.7]nonilo. Un sistema de anillo

bicíclico con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (que incluye carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroflo, heteroaroflo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo, o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-\text{[CH}_2\text{]}_v-$, en la que v es 1-6. 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 $-\text{[CHQ]}_v-$ en la que Q es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un ejemplo. La expresión
15 cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo, y cadenas de alquinilo, en las que alquilo, alquenilo, y alquinilo se han definido anteriormente.

La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar
20 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado por lo general anteriormente, o tal como se hace a modo de ejemplo mediante las clases, subclases, y especies particulares de la invención. Tal como se describe en el presente documento, las variables R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 , y otras variables contenidas en las mismas fórmulas I incluyen grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique de otro modo, cada uno de los grupos específicos para las variables R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 , y otras variables contenidas en los mismos pueden
25 estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico adicionalmente está opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un
30 (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.

En general, el término "sustituido," tanto si va precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al
35 reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente
40 puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente del anillo, tal como heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Tal como reconocerá un experto en la materia, las combinaciones de sustituyentes concebidos mediante la presente invención son las combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables químicamente factibles.

45 El término "hasta", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cero o a cualquier número entero que es menor o igual que el número que sigue al término. Por ejemplo, "hasta 3" se refiere a uno cualquiera de 0, 1, 2, y 3.

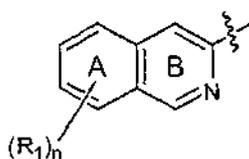
50 La expresión "estable o químicamente factible," tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que básicamente no se altera cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u
55 otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Tal como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz se define como la cantidad necesaria para conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado, y por lo general se determina basándose en la edad, área superficial, peso, y afección del paciente. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., Cancer Chemother. Rep.,
60 50: 219 (1966). El área de superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y del peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, que incluye a un ser humano.

65 A menos que se indique de otro modo, las estructuras que se representan en el presente 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 mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras que se representan en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Cuando un sustituyente del anillo se representa tal como en el siguiente ejemplo, se entiende que puede ser un sustituyente en cualquier posición del anillo siempre que la valencia lo permita y no solo el anillo al que se señala la línea de conexión. Por ejemplo, en



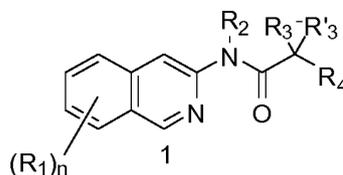
R_1 puede estar en cualquier posición disponible sobre los anillos A y/o B.

COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención son moduladores útiles de transportadores de ABC y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por transportadores de ABC.

A. Compuestos Genéricos

La presente invención incluye un compuesto de fórmula (I),



(I)

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

R_1 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 3 a 10 opcionalmente sustituido; con la condición de que al menos un R_1 es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina;
 R_2 es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, R_3 y R_3' junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C_{3-7} opcionalmente sustituido;
 R_4 es un fenilo opcionalmente sustituido; y
 n es 1.

para su uso en un método para tratar o disminuir la severidad de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad se selecciona de la lista dada en la reivindicación 1.

Realizaciones específicas

A. Sustituyente R_1

R_1 es independiente un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un

heterocicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

5 En varias realizaciones, un R_1 es un arilo o heteroarilo con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, un R_1 es un arilo o heteroarilo monocíclico. En varias realizaciones, R_1 es un arilo o heteroarilo con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, R_1 es un arilo o heteroarilo monocíclico.

En varias realizaciones, al menos un R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y R_1 puede estar unido a la estructura del núcleo en la posición 1 del anillo de isoquinolina.

10 En varias realizaciones, un R_1 es fenilo con hasta 3 sustituyentes. En varias realizaciones R_1 es fenilo con hasta 3 sustituyentes.

15 En varias realizaciones, un R_1 es un anillo de heteroarilo con hasta 3 sustituyentes. En ciertas realizaciones, un R_1 es un anillo de heteroarilo monocíclico con hasta 3 sustituyentes. En otras realizaciones, un R_1 es un anillo de heteroarilo bicíclico con hasta 3 sustituyentes. En varias realizaciones, R_1 es un anillo de heteroarilo con hasta 3 sustituyentes. En ciertas realizaciones R_1 es un anillo de heteroarilo monocíclico con hasta 3 sustituyentes. En otras realizaciones, R_1 es un anillo de heteroarilo bicíclico con hasta 3 sustituyentes.

20 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con no más de tres sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, o alifático, cicloalifático, heterocicloalifático, amino [por ejemplo, (alifático)amino], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, ((alifático)amino)carbonilo, y ((alifático)₂amino)carbonilo], carboxi [por ejemplo, alcocarbonilo y hidroxicarbonilo], sulfamoilo [por ejemplo, aminosulfonilo, ((alifático)₂amino)sulfonilo, ((cicloalifático)alifático)aminosulfonilo, y ((cicloalifático)amino)sulfonilo], ciano, alcoxi, arilo, heteroarilo [por ejemplo, heteroarilo monocíclico y bicicloheteroarilo], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o (heterocicloalifático)sulfonilo], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo], aroilo, heteroarilo, o heterocicloalifátocarbonilo opcionalmente sustituidos.

25 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con halo. Ejemplos de sustituyentes de R_1 incluyen F, Cl, y Br. En varios ejemplos R_1 está sustituido con F.

30 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con un alifático opcionalmente sustituido. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alcóxialifático, heterocicloalifático, aminoalquilo, hidroxialquilo, (heterocicloalquil)alifático, alquilsulfonilalifático, alquilsulfonilaminoalifático, alquilcarbonilaminoalifático, alquilaminoalifático, o alquilcarbonil alifático opcionalmente sustituidos.

35 En varias realizaciones R_1 está sustituido con un amino opcionalmente sustituido. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alifátocarbonilamino, alifáticoamino, arilamino, o alifáticosulfonilamino.

40 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con un sulfonilo. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen heterocicloalifáticosulfonilo, sulfonilo alifático, alifáticoaminosulfonilo, aminosulfonilo, alifátocarbonilaminosulfonilo, alcóxialquilheterocicloalquilsulfonilo, alquilheterocicloalquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo, (heterocicloalquil)alquilaminosulfonilo, y heterocicloalquilsulfonilo.

45 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con carboxi. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alcocarbonilo y hidroxicarbonilo.

En varias realizaciones R_1 está sustituido con amido. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen alquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, ((alifático)₂amino)carbonilo, y (((alifático)aminoalifático)amino)carbonilo.

50 En varias realizaciones, R_1 está sustituido con carbonilo. Ejemplos de sustituyentes R_1 incluyen arilcarbonilo, cicloalifátocarbonilo, heterocicloalifátocarbonilo, y heteroarilcarbonilo.

55 En algunas realizaciones, R_1 es $-Z^A R_5$, en el que cada Z^A es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^A pueden estar opcional e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^A-$, $-CONR^A NR^A-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^A CO_2-$, $-O-$, $-NR^A CONR^A-$, $-OCONR^A-$, $-NR^A NR^A-$, $-NR^A CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2 NR^A-$, $-NR^A SO_2-$, o $-NR^A SO_2 NR^A-$. Cada R_5 puede ser independientemente R^A , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^A puede ser independientemente un hidrógeno, grupo alifático C_{1-8} , un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D . Cada R^D puede ser $-Z^D R_9$, en el que cada Z^D puede ser independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada
60 opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D pueden estar opcional e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$, o $-NR^E SO_2 NR^E-$. Cada R_9 puede ser independientemente R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. Cada R^E puede ser
65 independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un opcionalmente sustituido heterocicloalifático, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo

opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada R^D es independientemente $-Z^D R_9$; en el que cada Z^D puede ser independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D pueden estar opcionalmente e independientemente reemplazadas con $-O-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NR^E-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-NHC(O)-$, $-NR^E SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^E-$, $-NH-$, o $-C(O)O-$. Una unidad de carbono de Z^D puede estar reemplazada con $-O-$. O, con $-NHC(O)-$. O, con $-C(O)NR^E-$. O, con $-SO_2-$. O, con $-NHSO_2-$. O, con $-NHC(O)-$. O, con $-SO-$. O, con $-NR^E SO_2-$. O, con $-SO_2NH-$. O, con $-SO_2NR^E-$. O, con $-NH-$. O, con $-C(O)O-$.

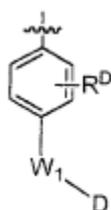
En algunas realizaciones, R_9 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_9 es independientemente un alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es un cicloalifático opcionalmente sustituido. O, puede ser un heterocicloalifático opcionalmente sustituido. O, puede ser un arilo opcionalmente sustituido. O, puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. O, halo.

En algunas realizaciones, un R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D , en el que R^D puede ser tal como se ha definido anteriormente.

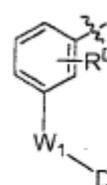
En algunas realizaciones, un R_1 que está unido a la posición 1- del anillo de isoquinolina es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D , en el que R^D se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D , en el que R^D se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D . En algunas realizaciones, el un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido con 1 R^D .

En algunas realizaciones, un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es un fenilo sustituido con 1 R^D . Un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina puede ser un fenilo sustituido con 2 R^D . Un R_1 unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina puede ser un fenilo sustituido con 3 R^D .

En varias realizaciones, R_1 es:



(Z-1),



o (Z-2).

en los que

W_1 es $-C(O)-$, $-SO_2-$ o $-CH_2-$;

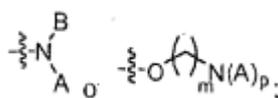
D es H, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, cicloalifático, alcoxi, y amino; y

R^D se ha definido anteriormente.

En varias realizaciones, W_1 es $-C(O)-$. O, W_1 puede ser $-SO_2-$. O, W_1 puede ser $-CH_2-$.

En varias realizaciones, D es OH. O, D puede ser un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalifático C_3-C_8 opcionalmente sustituido. O, D puede ser un alcoxi de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido. O, D puede ser un amino opcionalmente sustituido.

En varios ejemplos D es



en el que cada uno de A y B es independientemente H, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido, o A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido; m es un número entero de 1 a 6 inclusive; y p es 2 o 3.

En varias realizaciones, A es H y B es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varias realizaciones, B está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. O, ambos, A y B, son H. En varias realizaciones n y p son 2 y A es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varias realizaciones n es 2, p es 3, y A es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, dialquilamino, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo.

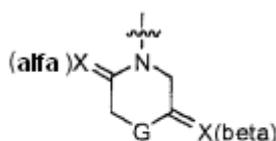
En varias realizaciones, A es H y B es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. O, ambos, A y B, pueden ser H. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, y un heterocicloalifático opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones, B es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, y heteroarilo. En varias realizaciones, B está sustituido con oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-10 miembros. En un ejemplo, B es alquilo C₁₋₆ sustituido con fenilo opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones, A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, el anillo heterocicloalifático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Anillos de este tipo a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo opcionalmente sustituidos. Sustituyentes a modo de ejemplo sobre dichos anillos incluyen halo, oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, acilo (por ejemplo, alquilcarbonilo), amino, amido, y carboxi. En algunas realizaciones, el sustituyente es halo, oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, amino, amido, o carboxi.

En varias realizaciones, R^D es hidrógeno, halo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, cicloalifático, amino, hidroxilo, alcoxi, carboxi, amido, carbonilo, ciano, arilo, o heteroarilo. En varios ejemplos, R^D es hidrógeno, halo, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un alcoxi opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, R^D es hidrógeno, F, Cl, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un -O(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. Ejemplos de R^D incluyen hidrógeno, F, Cl, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, -OMe, -OEt, i-propoxi, t-butoxi, CF₃, o -OCF₃. En varios ejemplos R^D es hidrógeno, F, metilo, metoxi, CF₃, o -OCF₃. R^D puede ser hidrógeno. R^D puede ser F. R^D puede ser metilo. R^D puede ser metoxi.

En varias realizaciones R₁ es:



(Z-3)

en el que, independientemente para cada caso:

G es -O-, -CHR₉- o -NR₉-;

X es O o H,H; y

R₉ se ha definido anteriormente.

En varias realizaciones G es -O-. En varias realizaciones G es -CHR₉-. En varias realizaciones G es -NR₉-. En varias realizaciones X(alfa) es H,H. En varias realizaciones X(beta) es O. En varias realizaciones X(beta) es H,H. En varias realizaciones R₉ es alifático. En varias realizaciones R₉ es arilo. En varias realizaciones R₉ es H.

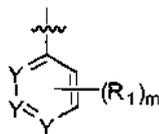
En varias realizaciones G es -O- y ambos X son H,H. En varias realizaciones G es -CHR₉- y R₉ es arilo. En varias realizaciones G es -NR₉- y R₉ es alifático. En varias realizaciones G es -NR₉- y R₉ es arilo. En varias realizaciones G es -NR₉- y R₉ es H. En varias realizaciones G es -CHR₉-, R₉ es arilo, y ambos X son H,H. En varias realizaciones G es -NR₉-, R₉ es alifático, y ambos X son H,H. En varias realizaciones G es -NR₉-, R₉ es arilo, y X(beta) es O. En varias realizaciones G es -NR₉-, R₉ es H, y X(beta) es O.

En varias realizaciones R_9 es metilo. En varias realizaciones R_9 es fenilo. En varias realizaciones G es $-NR_9-$, R_9 es metilo, y ambos X son H,H. En varias realizaciones G es $-NR_9-$, R_9 es fenilo, X(alfa) es H,H, y X(beta) es O. En varias realizaciones G es $-CHR_9-$, R_9 es fenilo, y ambos X son H,H. En varias realizaciones G es $-NR_9-$, R_9 es H, X(alfa) es H,H, y X(beta) es O.

5

En varias realizaciones R_1 es:

10



15

(Z-4)

en el que, independientemente para cada caso:

20

Y es CH o N con la condición de que al menos un Y sea N;
 R_1 se ha definido anteriormente; y
 m es un número entero de 0 a 4, inclusive.

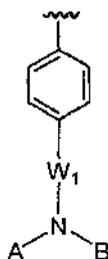
25

En varias realizaciones, el Y en posición orto es N. En varias realizaciones, el Y en posición meta es N. En varias realizaciones, el Y en posición para es N. En varias realizaciones, R_1 es alcoxi, amino, hidroxilo, o alifático. En varias realizaciones, m es 0. En varias realizaciones, m es 1. En varias realizaciones, m es 2. En varias realizaciones, m es 3. En varias realizaciones, m es 4. En varias realizaciones, el Y en posición orto es N y el Y en posición meta y para es CH. En varias realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH. En varias realizaciones, el Y en posición para es N y el Y en posición orto y meta es CH. En varias realizaciones, R_1 es alcoxi. En varias realizaciones, R_1 es metoxi. En varias realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH; R_1 es alcoxi, y m es 1. En varias realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH; R_1 es metoxi, y m es 1. En varias realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH; R_1 es metoxi y en la posición para, y m es 1.

35

En varias realizaciones, R_1 es:

40



45

(Z-5);

50 en el que:

55

W_1 es $-C(O)-$, $-SO_2-$ o $-CH_2-$;
 cada uno de A y B es independientemente H, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_3-C_8 opcionalmente sustituido; o
 A y B, tomados en conjunto, forman un anillo heterocicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

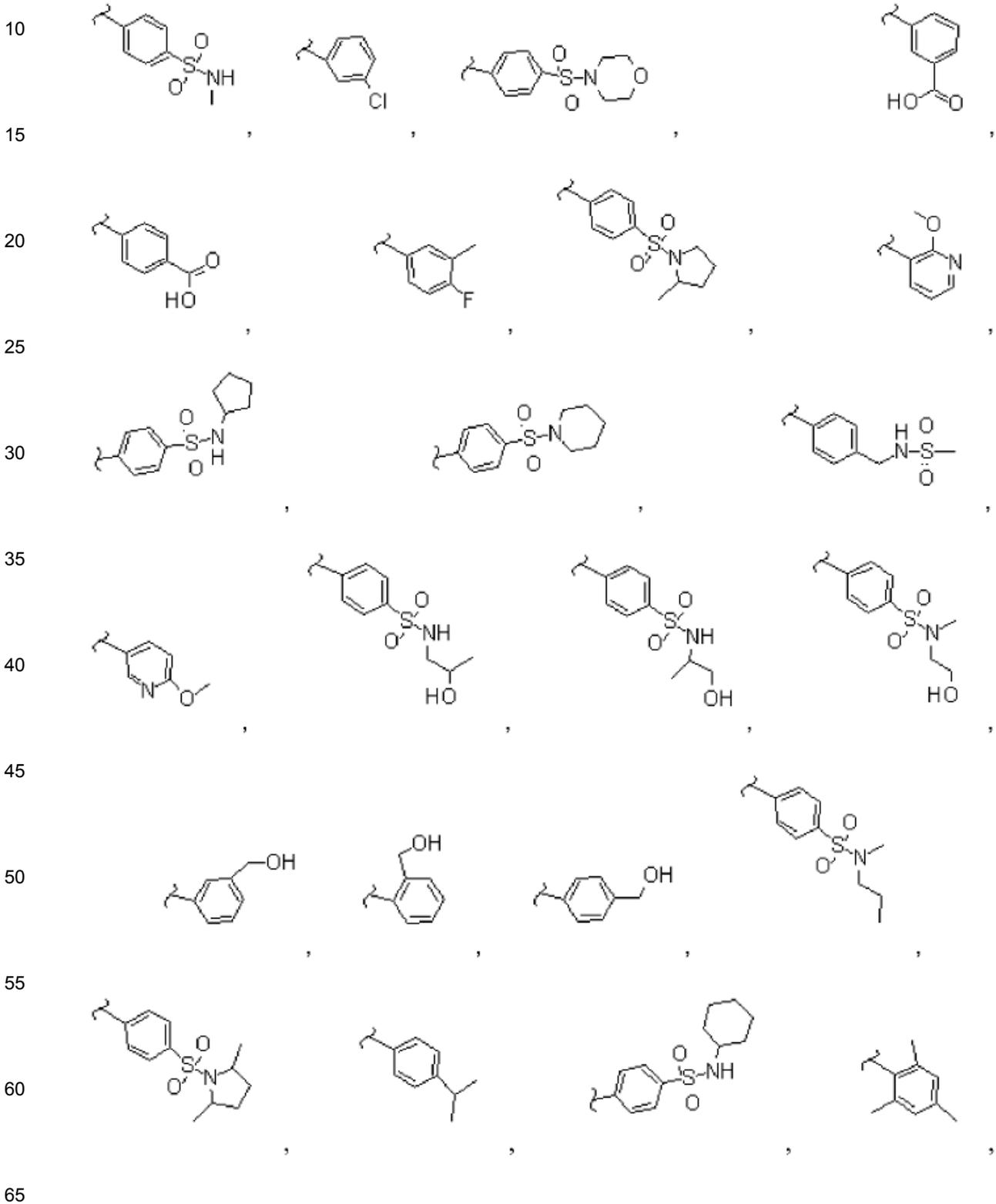
60

En algunas realizaciones, un R_1 que está unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es cicloalifático o heterocicloalifático, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D , en el que R^D es $-Z^D R_9$; en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCON-R^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$ o $-NR^E SO_2 NR^E-$; cada R_9 es independientemente R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$; y cada R^E es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

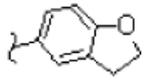
65

En algunas realizaciones, un R₁ que está unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina es un cicloalifático C₃-C₈ opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es un anillo de piperidina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es un anillo de piperizina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R₁ es un anillo de tetrahidro-2-pirazinona opcionalmente sustituido.

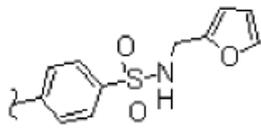
En algunas realizaciones R₁ es:



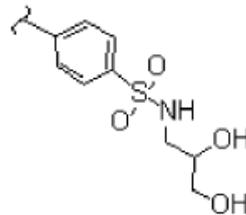
5



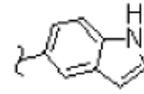
,



,



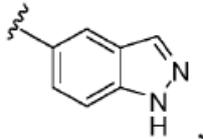
,



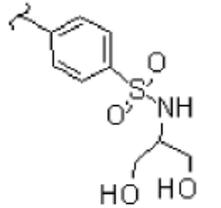
,

10

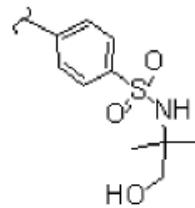
15



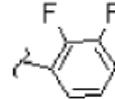
,



,



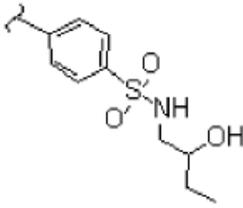
,



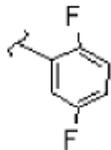
,

20

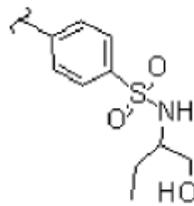
25



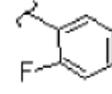
,



,



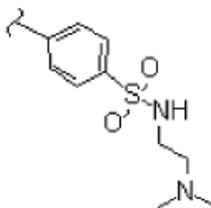
,



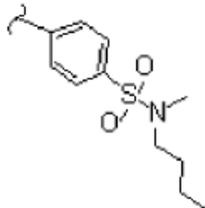
,

30

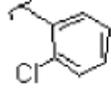
35



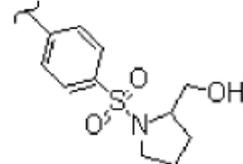
,



,



,



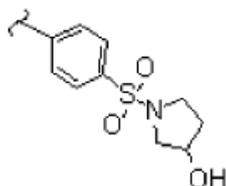
,

40

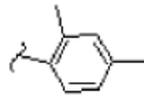
45



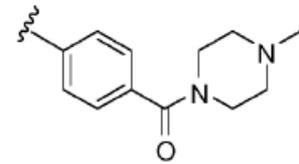
,



,



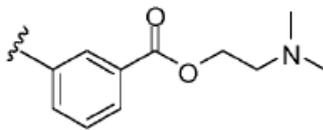
,



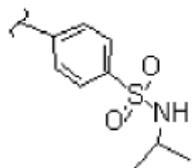
,

50

55



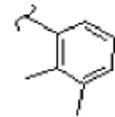
,



,



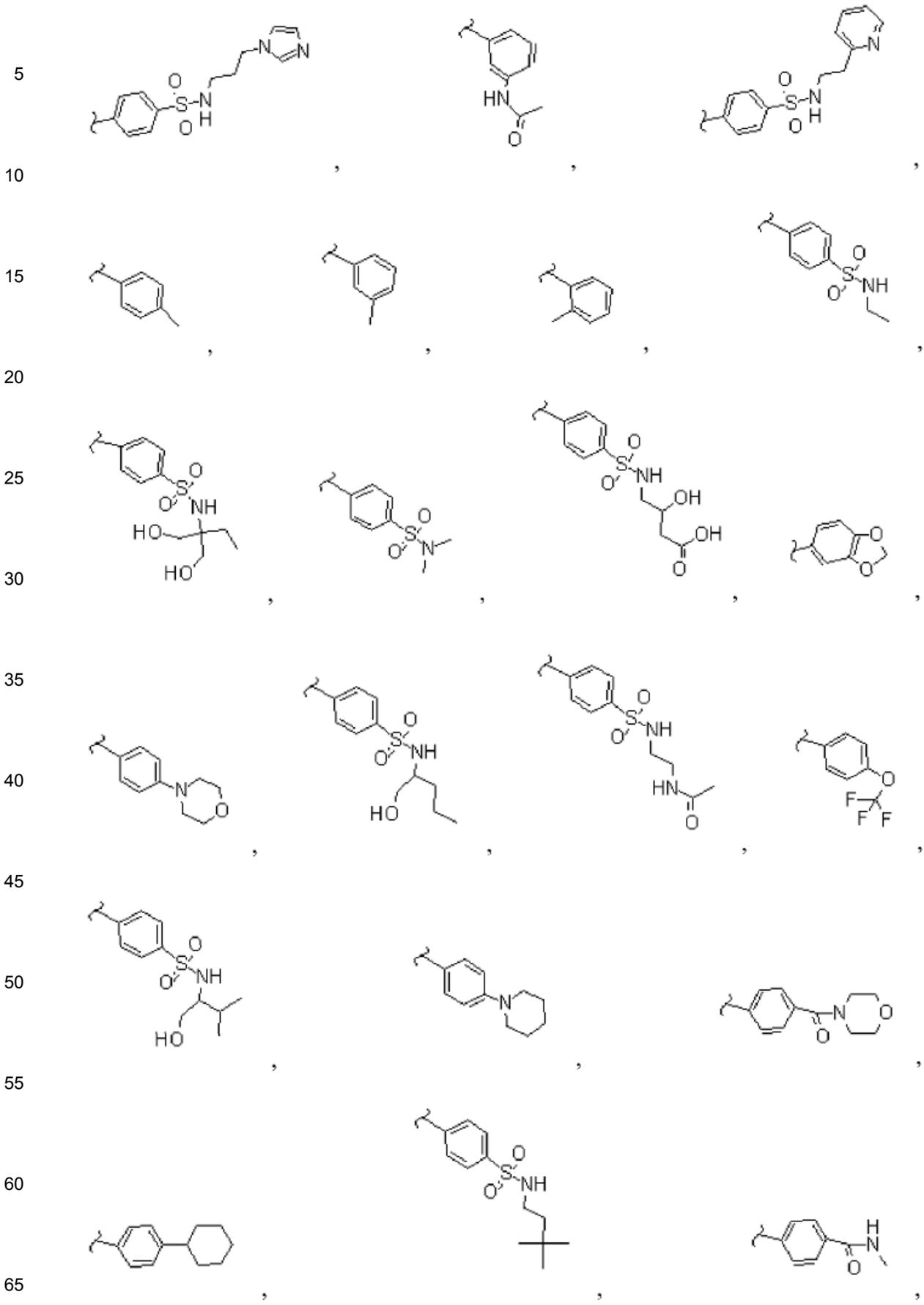
,

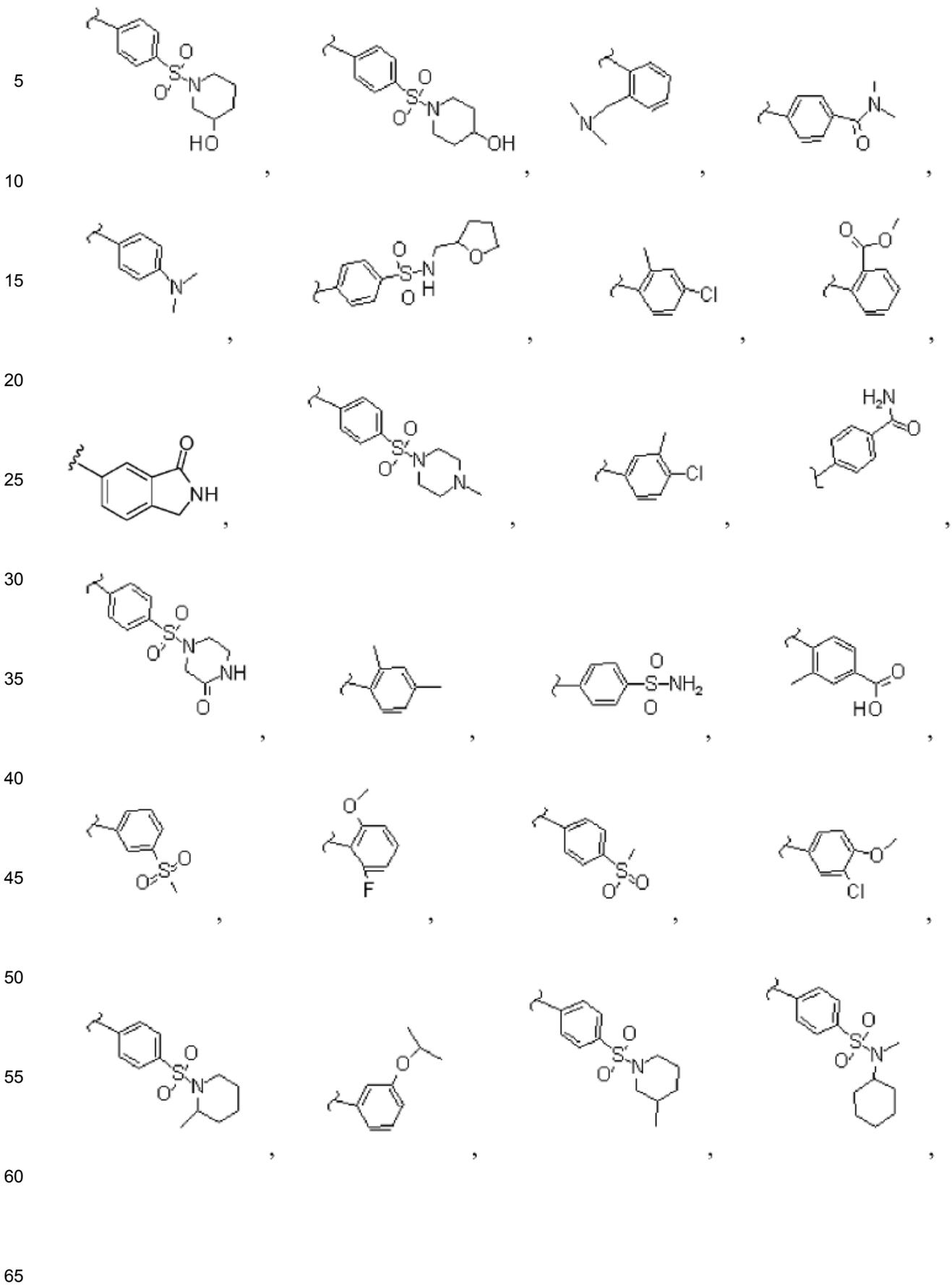


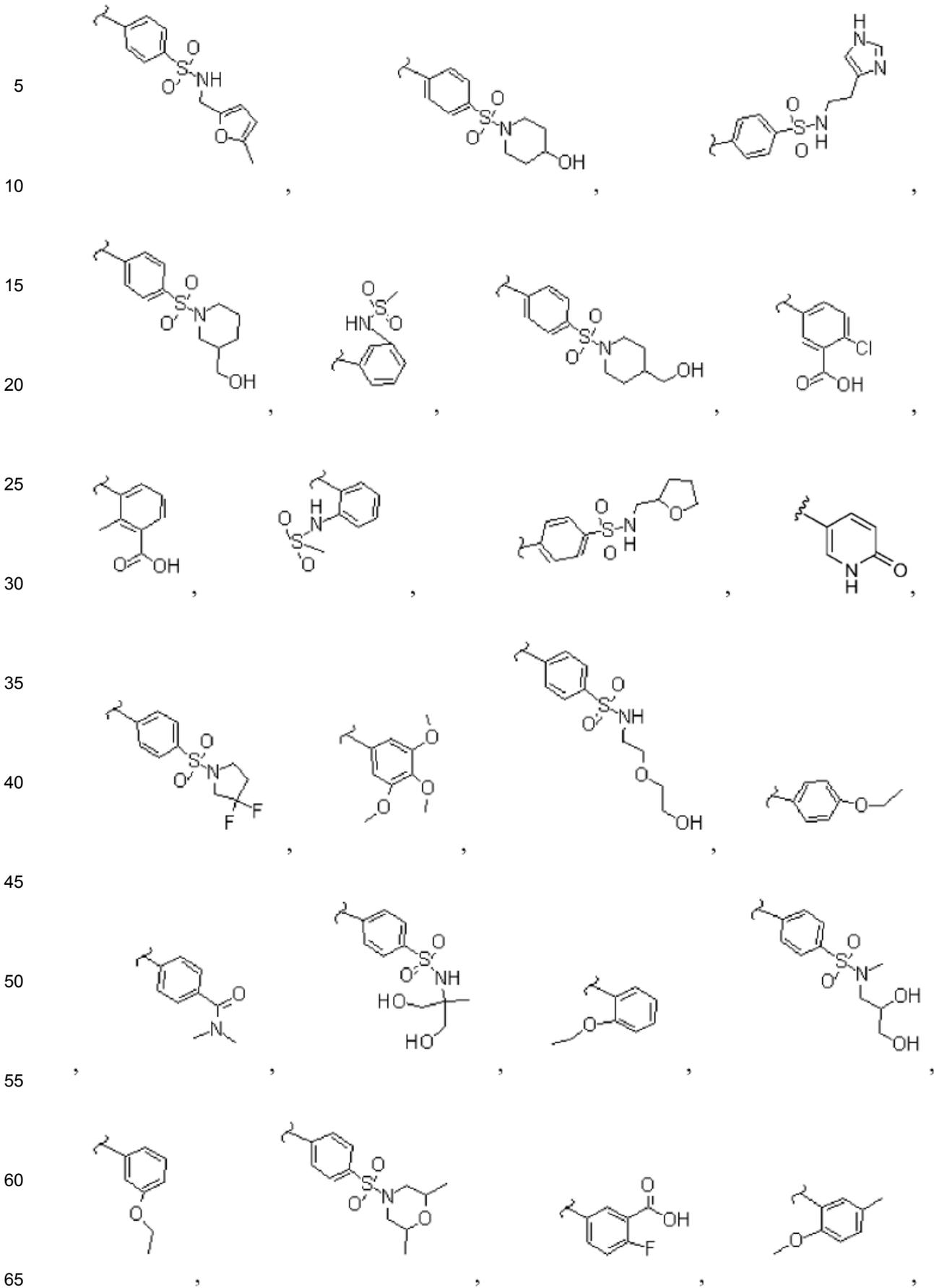
,

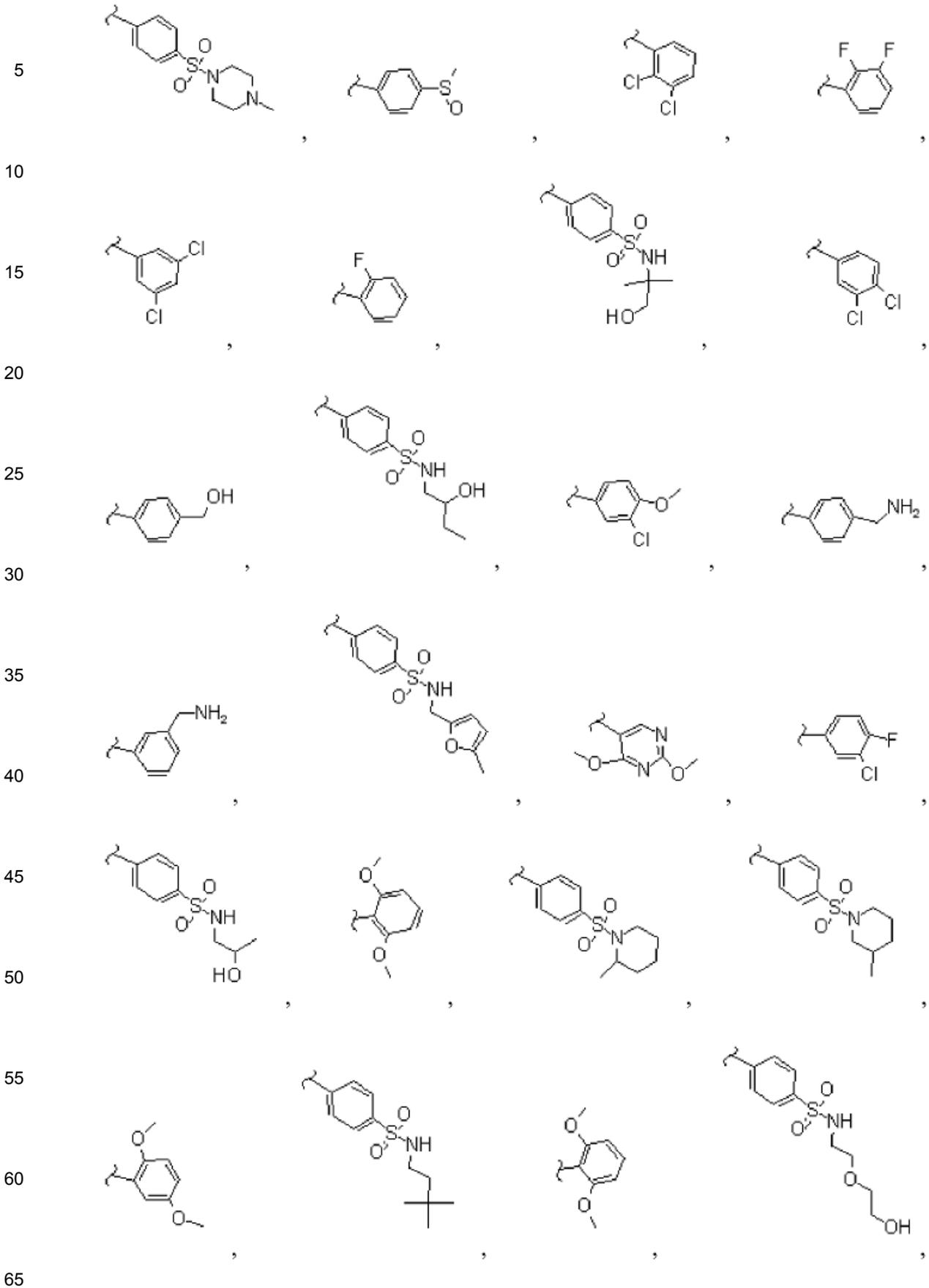
60

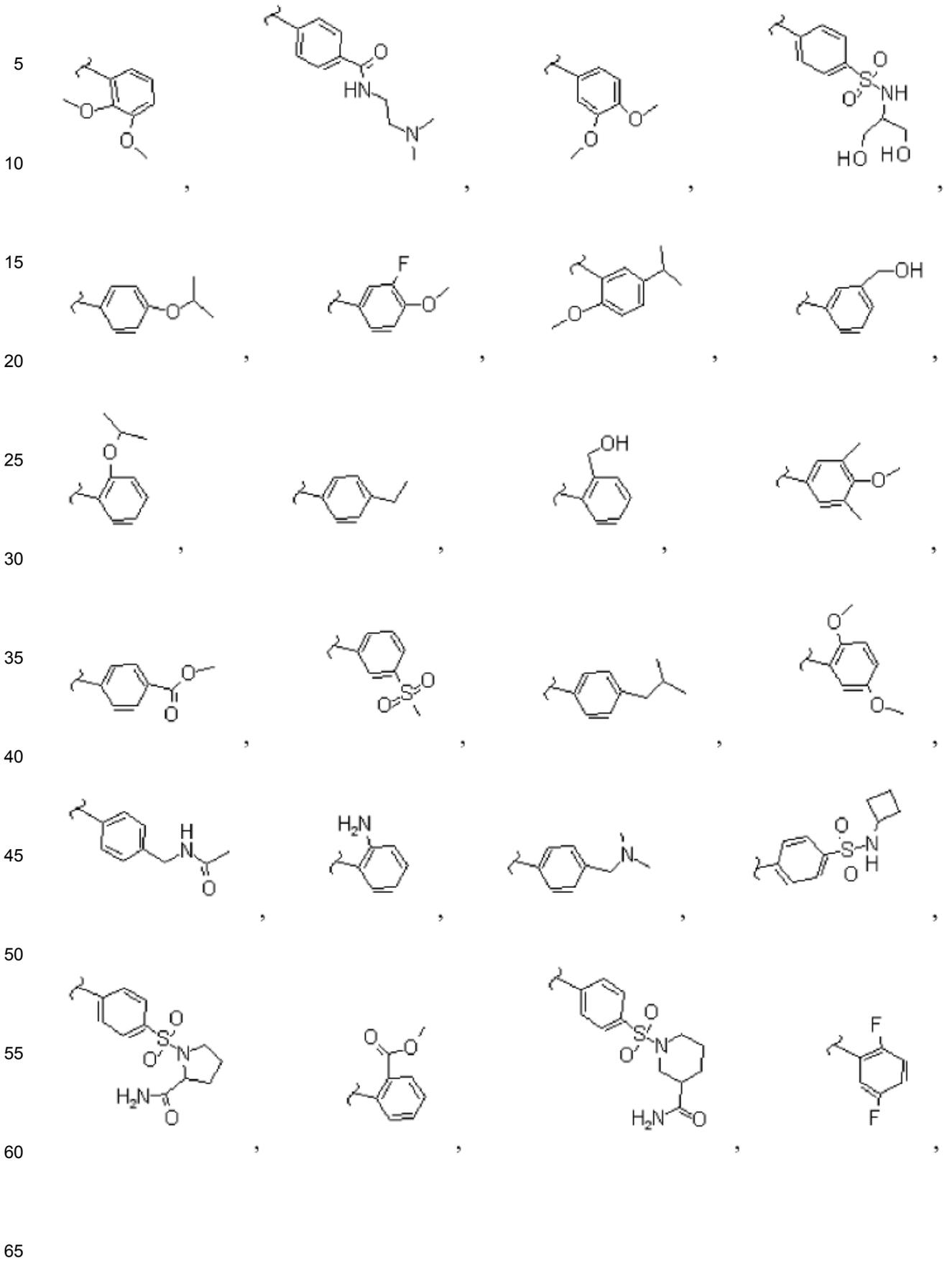
65

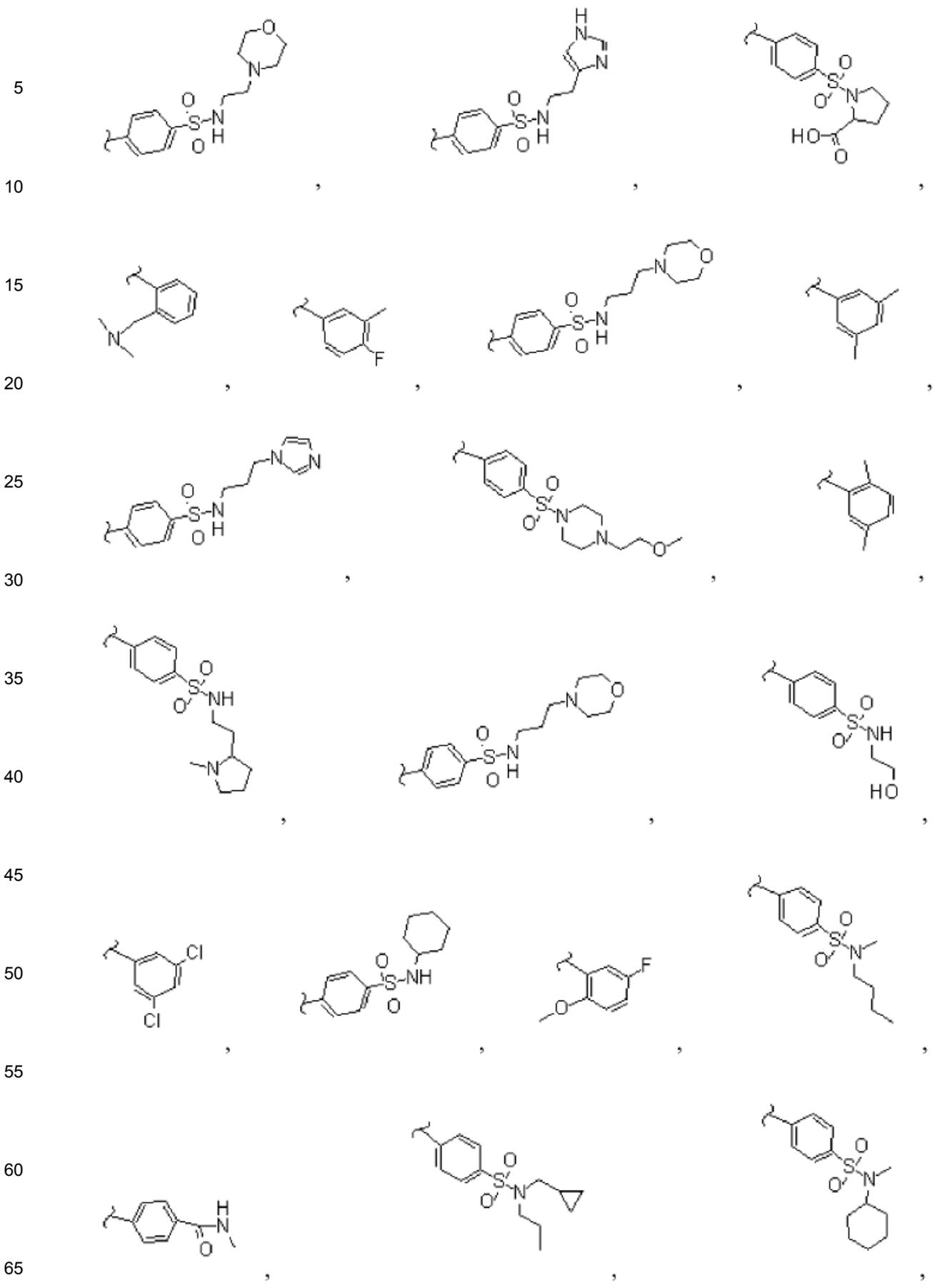




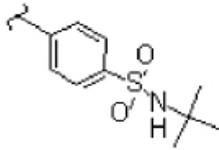




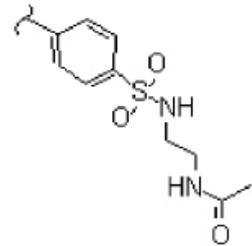
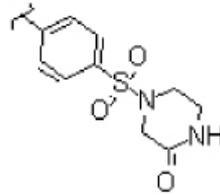




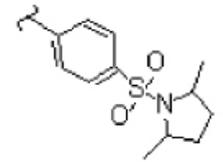
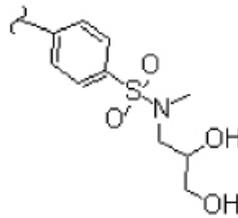
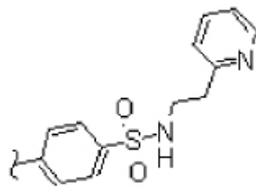
5



10

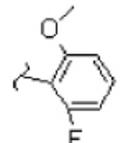
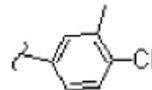
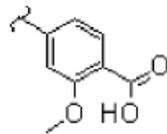
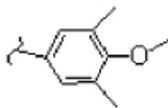


15



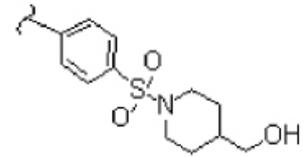
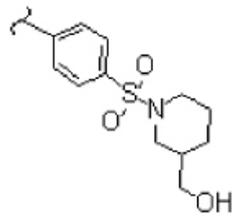
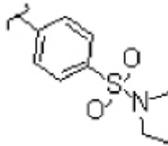
20

25



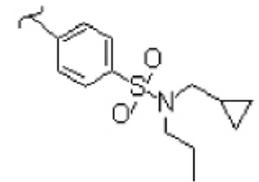
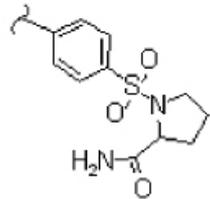
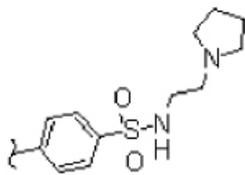
30

35



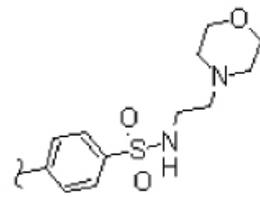
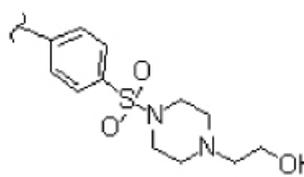
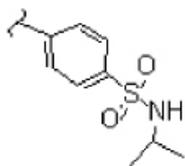
40

45



50

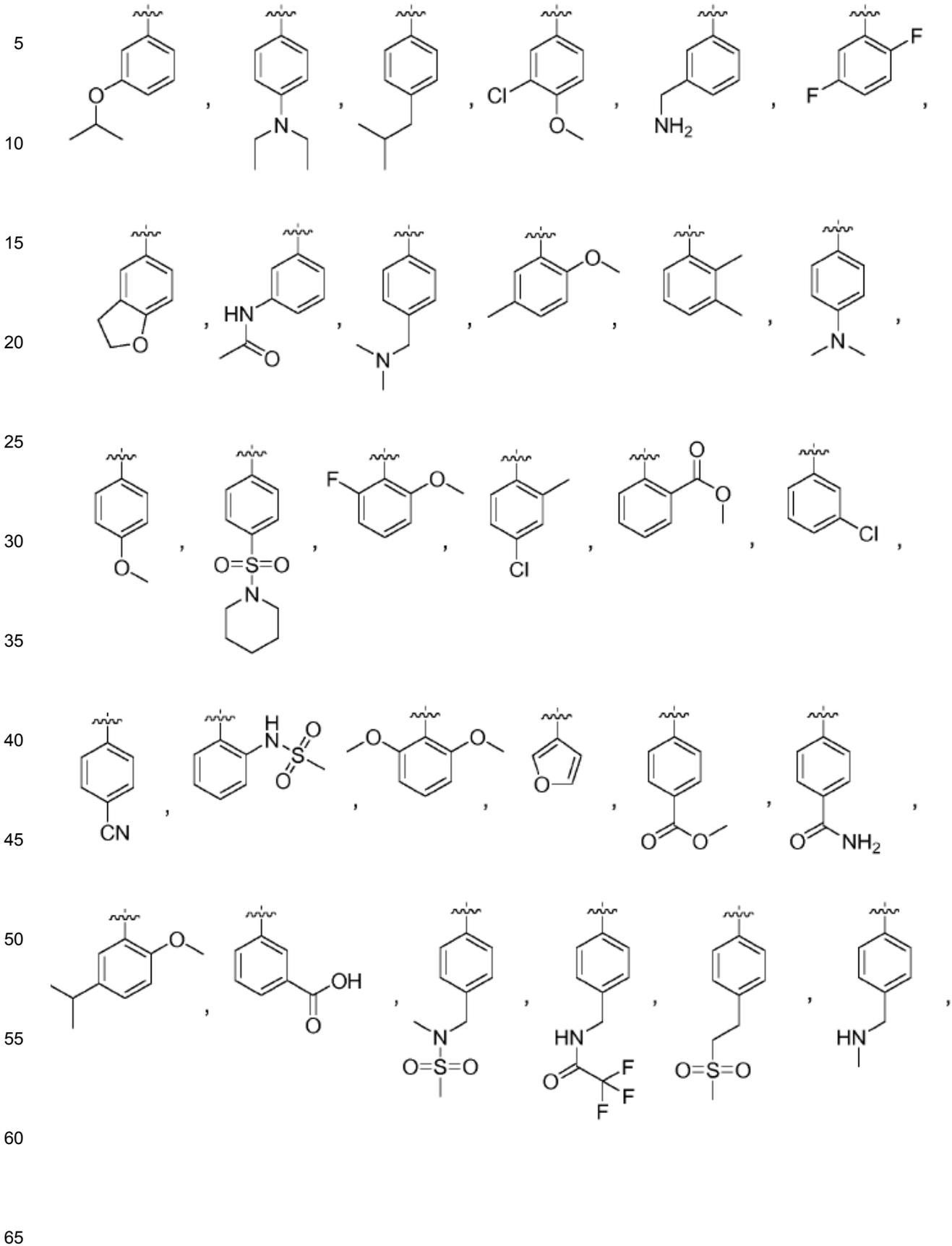
55

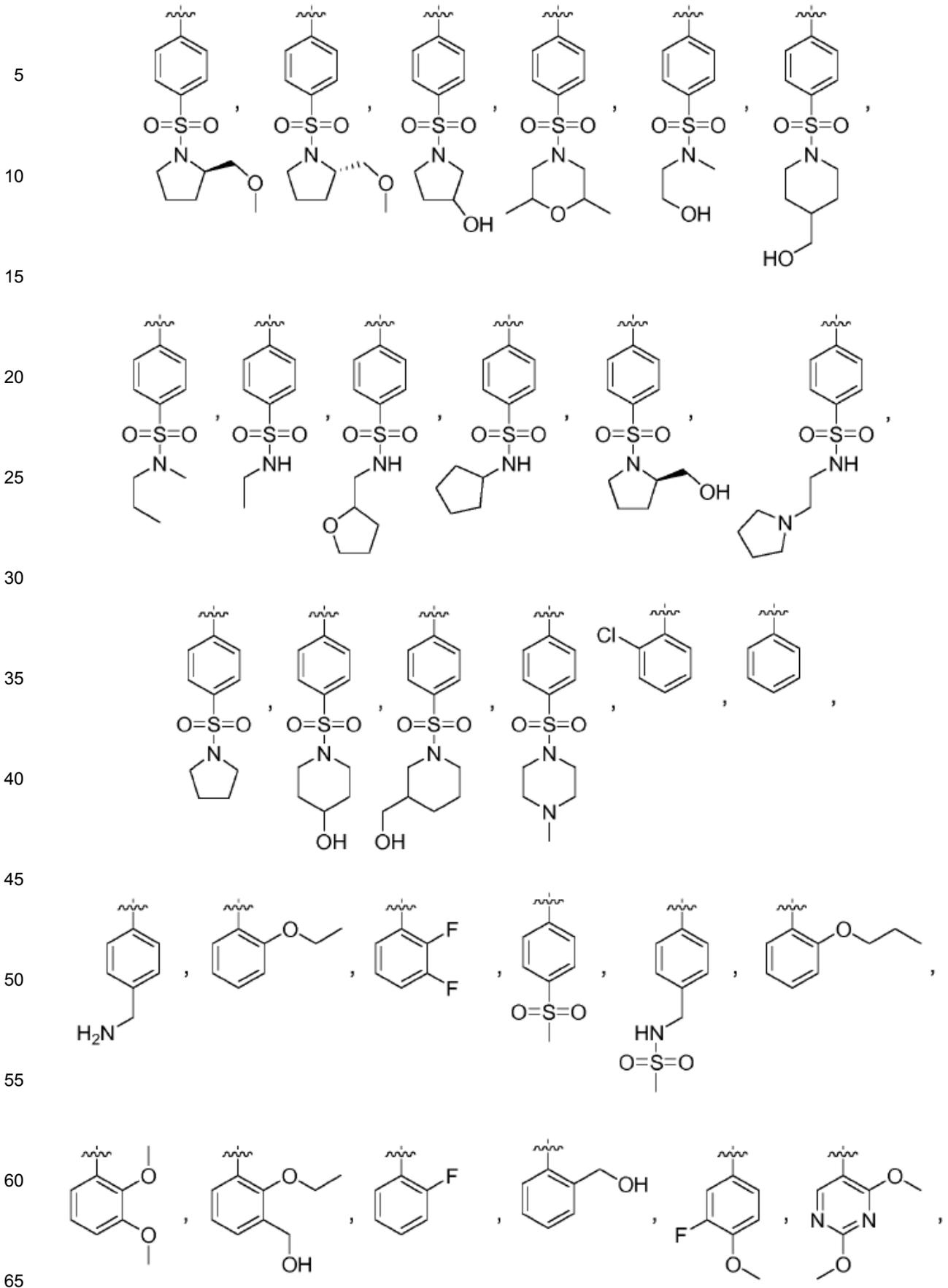


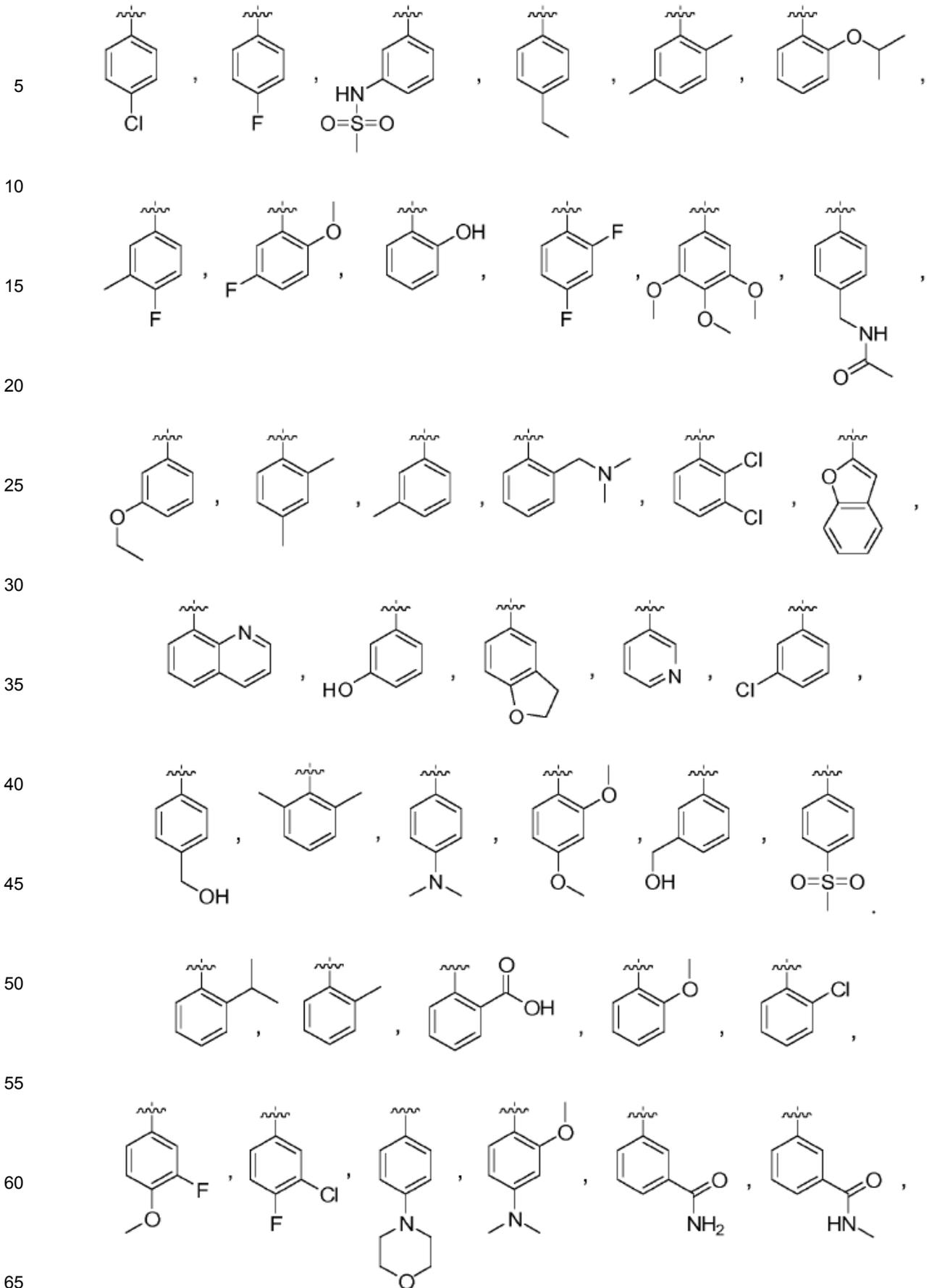
60

65

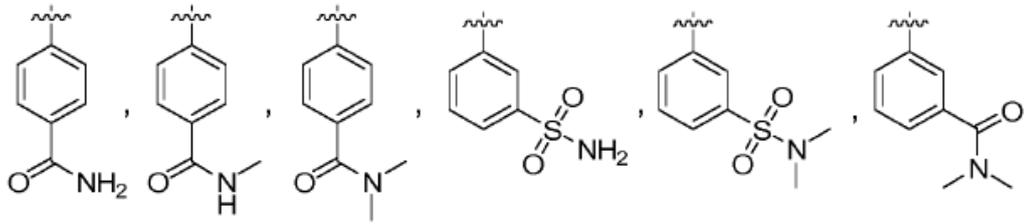
En varios ejemplos, R₁ es uno seleccionado entre:





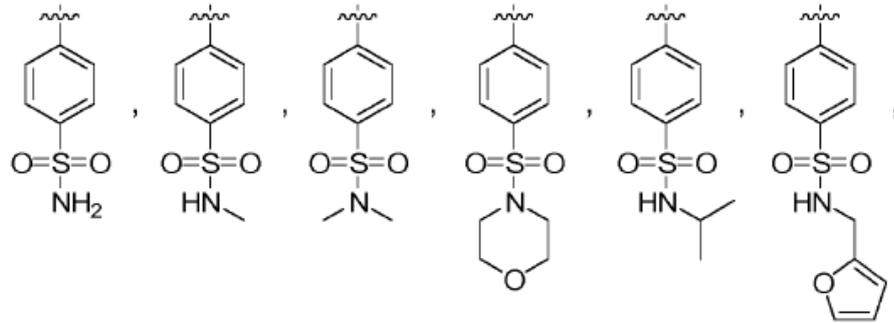


5



10

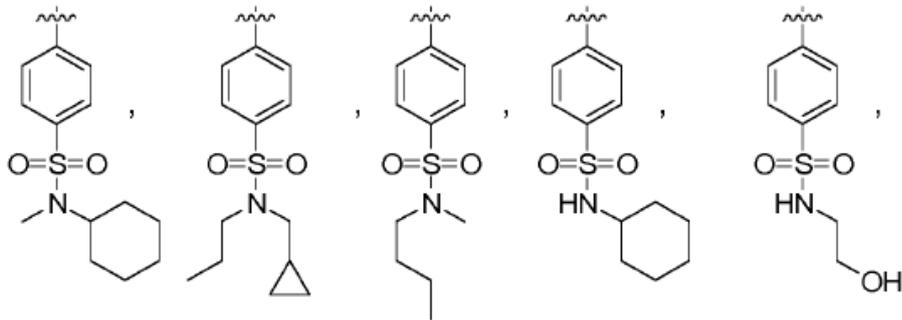
15



20

25

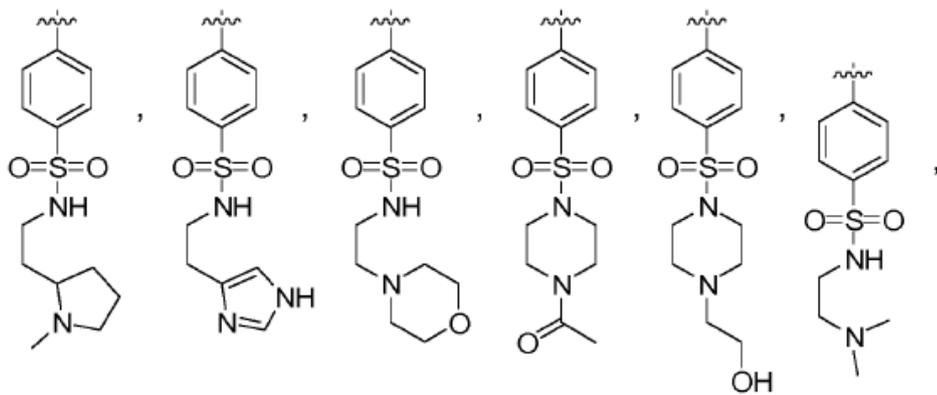
30



35

40

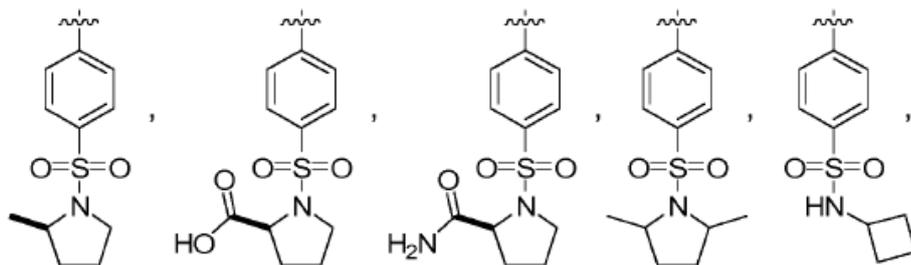
45



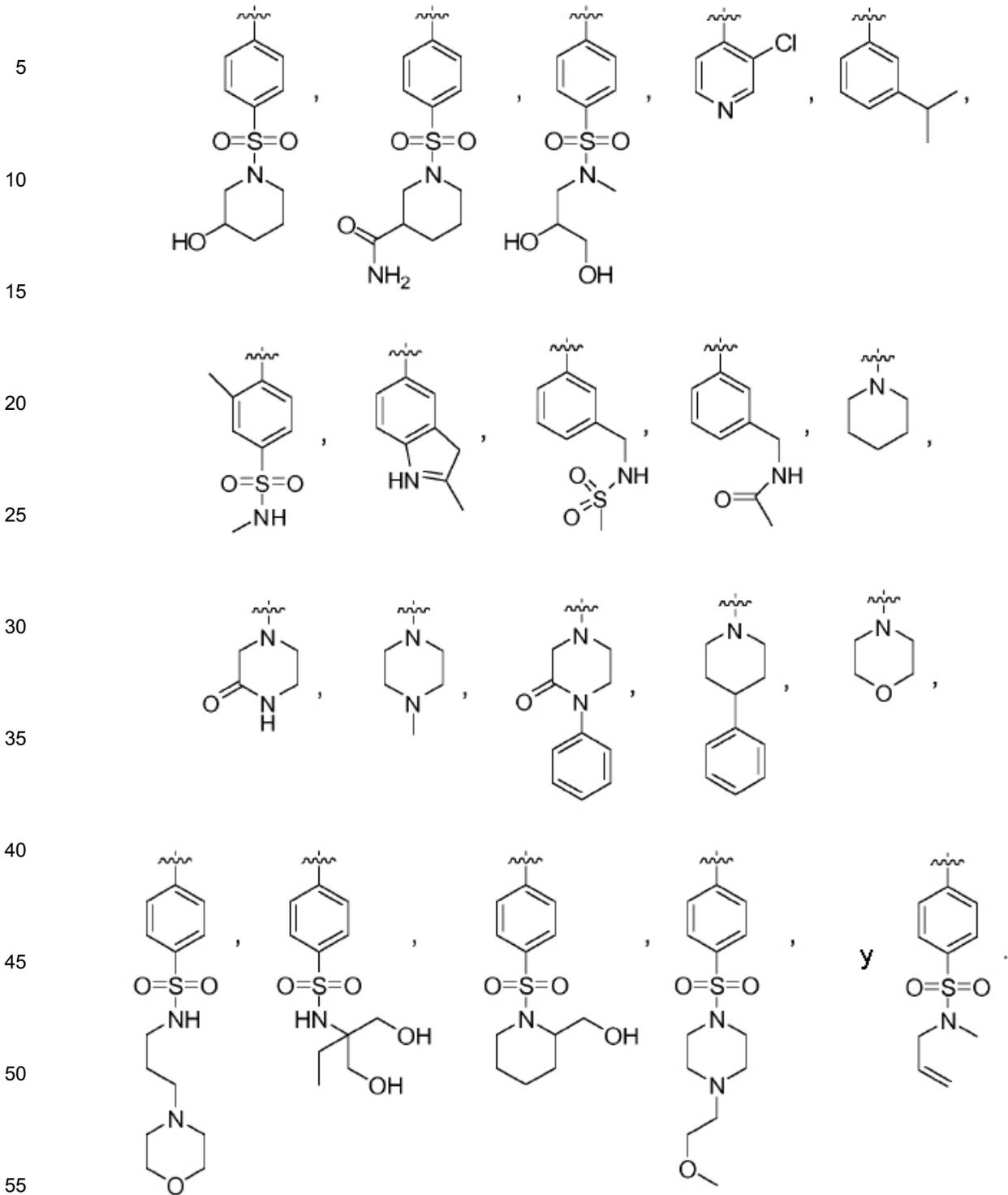
50

55

60



65



B. Sustituyente R₂

60 Cada R₂ puede ser hidrógeno. Cada R₂ puede ser un alifático C₁₋₆, opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones R₂ es un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alifático C₁₋₂, o alcoxi. En varios ejemplos, R₂ puede ser metilo, etilo, propilo, o butilo sustituido. En varios ejemplos, R₂ puede ser metilo, etilo, propilo, o butilo.

65

En varias realizaciones, R_2 es hidrógeno.

C. Sustituyentes R_3 y R'_3

5 Cada R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C_{3-7} que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

10 En varias realizaciones, R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C_{3-7} que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^B R_7$, en el que cada Z^B es independientemente un enlace, o una cadena alifática C_{1-4} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^B están opcional e independientemente reemplazadas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^B-$, $-\text{CONR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^B\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^B-\text{CONR}^B-$, $-\text{OCONR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^B-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^B-$; cada R_7 puede ser independientemente R^B , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$; y cada R^B es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En varias realizaciones, R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático de 3, 4, 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. En varios ejemplos, R_3 , R'_3 , y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido. En varios ejemplos alternativos, R_3 , R'_3 , y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido. En varios otros ejemplos, R_3 , R'_3 , y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopentilo opcionalmente sustituido. En otros ejemplos, R_3 , R'_3 , y el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido. En más ejemplos, R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo sin sustituir.

30 En algunas realizaciones, R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C_{3-7} sin sustituir. En varios ejemplos, R_3 y R'_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo sin sustituir, un ciclopentilo sin sustituir, o un ciclohexilo sin sustituir.

D. Sustituyente R_4

Cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

35 Ejemplos de R_4 incluyen benceno opcionalmente sustituido. R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones, R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de $-Z^C R_8$. Cada Z^C es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^C están opcional e independientemente reemplazadas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^C\text{SO}_2\text{NR}^C-$. Cada R_8 es independientemente R^C , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$. Cada R^C es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un opcionalmente sustituido heteroarilo.

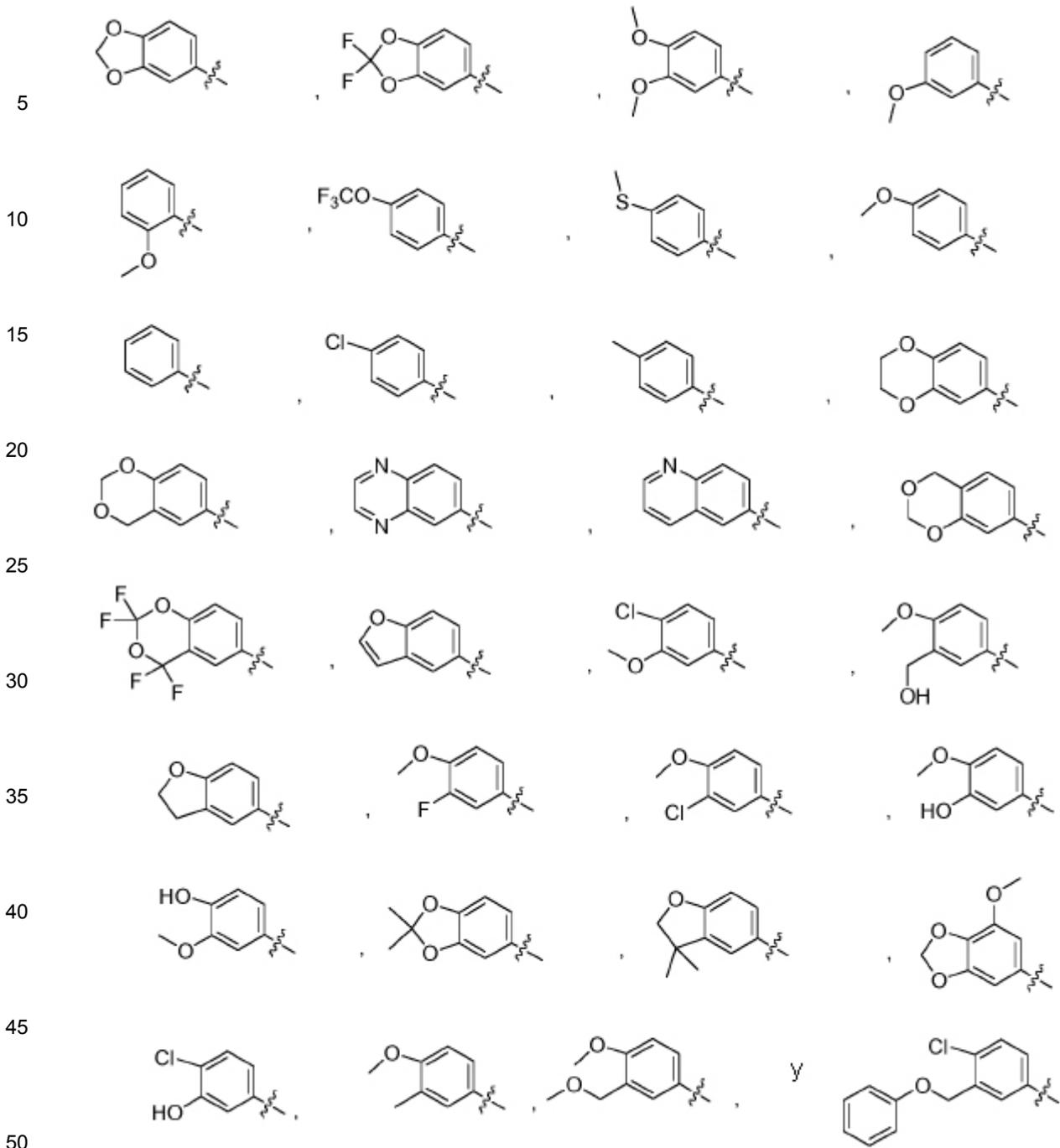
45 En algunas realizaciones, dos apariciones de $-Z^C R_8$, tomadas junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado, o aromático de 4-8 miembros con hasta 3 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^C , y S; en el que R^C se define en el presente documento.

50 En varias realizaciones, R_4 es uno seleccionado entre:

55

60

65



E. Familias de Compuestos a modo de Ejemplo

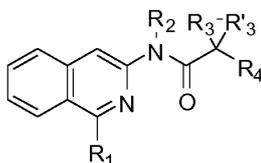
55 En varias realizaciones, R₁ es un grupo cíclico opcionalmente sustituido que está unido a la estructura del núcleo en la posición 1 del anillo de isoquinolina.

60 En varios ejemplos, R₁ es un arilo opcionalmente sustituido que está unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina.

En más ejemplos, R₁ es un heteroarilo opcionalmente sustituido que está unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina.

65 En otras realizaciones, R₁ es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido que está unido al anillo de isoquinolina en la posición 1.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II):



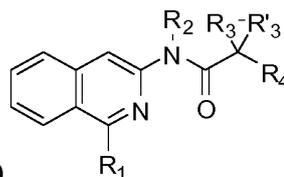
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , y R_4 se definen en la fórmula I.

En algunas realizaciones, cada R_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D , en el que R^D es $-Z^D R_9$, en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^E-$, $-\text{CONR}^E \text{NR}^E-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^E \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^E \text{CONR}^E-$, $-\text{OCONR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^E-$, $\text{SO}_2 \text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^E \text{SO}_2 \text{NR}^E-$; cada R_9 puede ser independientemente R^E , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$; cada R^E puede ser independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada R_1 es heterocicloalifático opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 de R^D ; en el que R^D se ha definido anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_2 , R_3 , R'_3 , y R_4 se definen en la fórmula I.

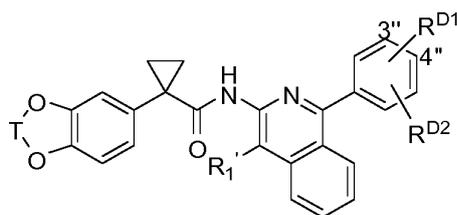
R^D es $-Z^D R_9$; en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^E-$, $-\text{CONR}^E \text{NR}^E-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^E \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^E \text{CONR}^E-$, $-\text{OCONR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^E-$, $-\text{SO}_2 \text{NR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^E \text{SO}_2 \text{NR}^E-$.

R_9 es independientemente R^E , halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$.

Cada R^E es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En varias realizaciones, Z^D es independientemente un enlace o puede ser una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que una unidad de carbono de Z^D puede estar opcionalmente reemplazada con $-\text{SO}_2-$, $-\text{CONR}^E-$, $-\text{NR}^E \text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2 \text{NR}^E-$. Por ejemplo, Z^D puede ser una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en las que una unidad de carbono de Z^D está opcionalmente reemplazada con $-\text{SO}_2-$. R_9 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterocicloalifático opcionalmente sustituido. R_9 puede ser un heterocicloalifático opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, y R_9 se une directamente a $-\text{SO}_2-$ a través de un nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la presente descripción incluye compuestos de fórmula IV:



(IV)

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

T es una cadena alifática C_{1-2} opcionalmente sustituida, en la que cada una de las unidades de carbono está opcional e independientemente reemplazada con $-CO-$, $-CF_2-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-SO_2-$, $-B(OH)-$ o $-B(O(\text{alquilos } C_{1-6}))-$;

R_1' es hidrógeno ;

R^{D1} está unido al carbono en la posición 3'' o 4'';

cada R^{D1} y R^{D2} es $-Z^D R_9$, en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$ o $-NR^E SO_2 NR^E-$;

R_9 es independientemente R^E , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

o R^{D1} y R^{D2} , tomados en conjunto con átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros con hasta 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^E , y S; y

cada R^E es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

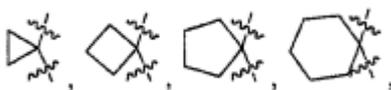
En algunas realizaciones, T es un $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, T es un $-CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones T es $-CF_2-$.

En algunas realizaciones, T está opcionalmente sustituido con $-Z^E R_{10}$; en el que cada Z^E es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^E están opcional e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^F-$, $-CONR^F NR^F-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^F CO_2-$, $-O-$, $-NR^F CONR^F-$, $-OCONR^F-$, $-NR^F NR^F-$, $-NR^F CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^F-$, $-SO_2 NR^F-$, $-NR^F SO_2-$, o $-NR^F SO_2 NR^F-$; R_{10} puede ser independientemente R^F , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-OCF_3$; cada R^F puede ser independientemente hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En un ejemplo, Z^E puede ser $-O-$.

En algunas realizaciones, R_{10} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalifático C_{3-7} opcionalmente sustituido, o un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En una realización R_{10} es metilo, etilo, *i*-propilo, o *t*-butilo.

En algunas realizaciones, hasta dos unidades de carbono de T están opcionalmente sustituidas con $-CO-$, $-CS-$, $-B(OH)-$ o $-B(O(\text{alquilo } C_{1-6}))-$.

En algunas realizaciones, T se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(O)-$,



$-C(\text{Fenilo})_2-$, $-B(OH)-$ y $-CH(OEt)-$. En algunas realizaciones, T es $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$,



5



10

o -C(Fenilo)₂-. En otras realizaciones, T es -CH₂H₂-, -C(O)-, -B(OH)-, y -CH(OEt)-. En varias realizaciones T es -CH₂-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-,

15



20



25

Más preferentemente, T es -CH₂-, -CF₂- o -C(CH₃)₂-. En varias realizaciones T es -CH₂-. O, T es -CF₂-. O, T es -C(CH₃)₂-. O,

30

R₁' es hidrógeno.

En algunas realizaciones R^{D1} está unido al carbono en la posición 3" o 4", y es -Z^DR₉, en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con -CO-, -CS-, -CONR^E-, -CONR^ENR^E-, -CO₂-, -OCO-, -NR^ECO₂-, -O-, -NR^ECONR^E-, -OCON-R^E-, -NR^ENR^E-, -NR^ECO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^E-, -SO₂NR^E-, -NR^ESO₂- o -NR^ESO₂NR^E-. En otras realizaciones, Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que una unidad de carbono de Z^D está opcionalmente reemplazada con -CO-, -SO-, -SO₂-, -COO-, -OCO-, -CONR^E-, -NR^ECO-, NR^ECO₂-, -O-, -NR^ESO₂- o -SO₂NR^E-. En algunas realizaciones, una unidad de carbono de Z^D está opcionalmente reemplazada con -CO-. O, con -SO-. O, con -SO₂-. O, con -COO-. O, con -OCO-. O, con -CONR^E-. O, con -NR^ECO-. O, con -NR^ECO₂-. O, con O-. O, con -NR^ESO₂-. O, con -SO₂NR^E-. O,

35

40

En varias realizaciones, R₉ es hidrógeno, halo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros. En varios ejemplos, R₉ es hidrógeno, F, Cl, -OH, -CN, -CF₃, o -OCF₃. En varias realizaciones, R₉ es alifático C₁₋₆, cicloalifático C₃₋₈, heterocicloalifático de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^E, oxo, halo, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, y -CONR^ER^E. En varios ejemplos, R₉ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, F, Cl, metilo, etilo, *i*-propilo, *t*-butilo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂O(alquilo C₁₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₆).

45

50

En una realización, R₉ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado; en el que dicho alquilo o alqueno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^E, oxo, halo, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, y -CONR^ER^E.

55

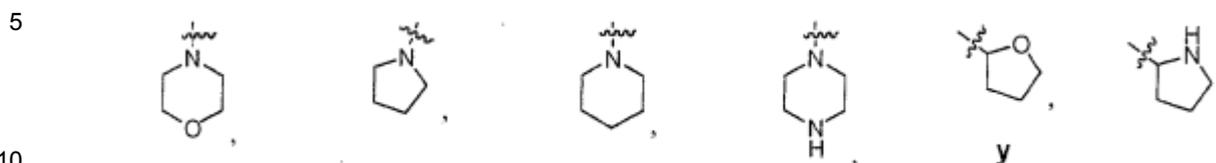
En otras realizaciones, R₉ es cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^E, oxo, halo, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, y -CONR^ER^E. Ejemplos de cicloalifático incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

60

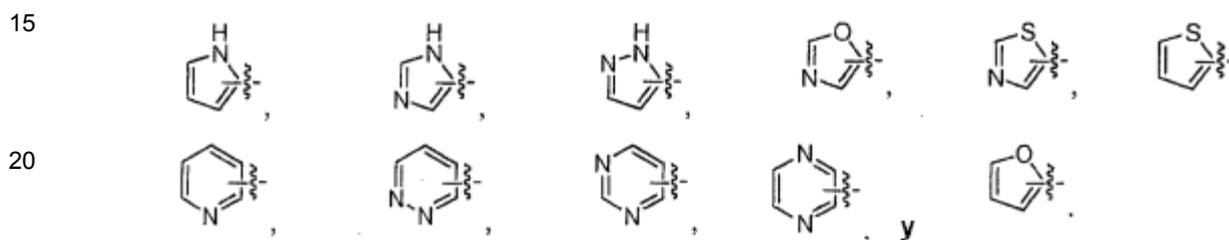
En otras realizaciones, R₉ es un heterocíclico de 3-8 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^E, y S; en el que dicho heterocíclico está

65

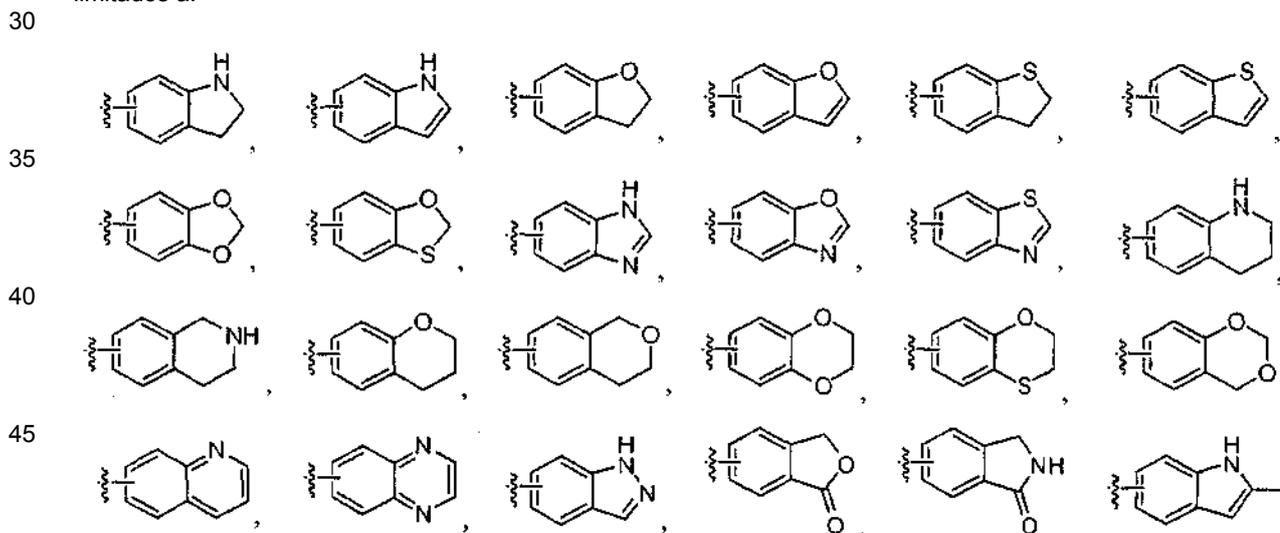
opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo R^E, oxo, halo, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, y -CONR^ER^E. Ejemplos de heterocíclico de 3-8 miembros heterocíclic incluyen pero no se limitan a:



En otras realizaciones, R₉ es un heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos átomos del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S, y NR^E. Ejemplos de heteroarilo de 5-8 miembros incluyen, pero no se limitan a:



En algunas realizaciones, R^{D1} y R^{D2}, tomados junto con carbonos a los que están unidos, pueden formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 átomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, NH, NR^E, y S. Ejemplos de R^{D1} y R^{D2}, tomados en conjunto con átomos de carbono en la posición 3" y 4" que contienen fenilo, incluyen pero no están limitados a:



En algunas realizaciones, R^{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en H, R^E, halo, -OH, -(CH₂)_rNR^ER^E, -(CH₂)_rOR^E, -SO₂-R^E, -NR^E-SO₂-R^E, -SO₂NR^ER^E, -C(O)R^E, -C(O)OR^E, -OC(O)OR^E, -NR^EC(O)OR^E, y -C(O)NR^ER^E; en el que r es 0, 1 o 2. En otras realizaciones R^{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alifático C₁₋₆, halo, -CN, -NH₂, -NH(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)₂, -CH₂-N(alifático C₁₋₆)₂, -CH₂-NH(alifático C₁₋₆), -CH₂NH₂, -OH, -O(alifático C₁₋₆), -CH₂OH, +CH₂-O(alifático C₁₋₆), -SO₂(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)-SO₂(alifático C₁₋₆), -NH-SO₂(alifático C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alifático C₁₋₆), -SO₂N(alifático C₁₋₆)₂, -C(O)(alifático C₁₋₆), -C(O)O(alifático C₁₋₆), -C(O)OH, -OC(O)O(alifático C₁₋₆), -NHC(O)(alifático C₁₋₆), -NHC(O)O(alifático C₁₋₆), -N(alifático C₁₋₆)C(O)O(alifático C₁₋₆), -C(O)NH₂, y -C(O)N(alifático C₁₋₆)₂. En varios ejemplos, R^{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alifático C₁₋₆, halo, -CN, -NH₂, -CH₂NH₂, -OH, -O(alifático C₁₋₆), -CH₂OH, -SO₂(alifático C₁₋₆), -NH-SO₂(alifático C₁₋₆), -C(O)O(alifático C₁₋₆), -C(O)OH, -NHC(O)(alifático C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alifático C₁₋₆), y -C(O)N(alifático C₁₋₆)₂. Por ejemplo, R^{D2} se puede seleccionar entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, F, Cl, CN, -NH₂, -CH₂NH₂, -OH, -OCH₃, -O-etilo, -O-(i-propilo), -O-(n-propilo), -CH₂OH, -SO₂CH₃, -NH-SO₂CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OH, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, y -C(O)N(CH₃)₂. En una realización R^{D2} es hidrógeno. En otra realización R^{D2} es metilo. O, R^{D2} es etilo. O, R^{D2} es F. O, R^{D2} es Cl. O, -OCH₃.

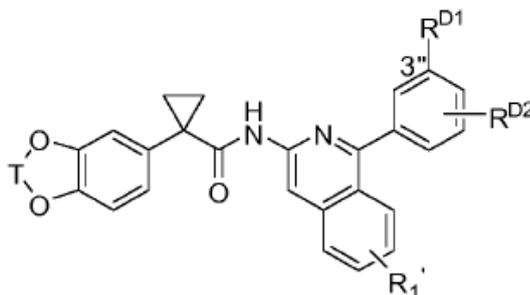
65

En otro aspecto, la presente invención proporciona incluye compuestos de fórmula **V-A** o de fórmula **V-B**:

5

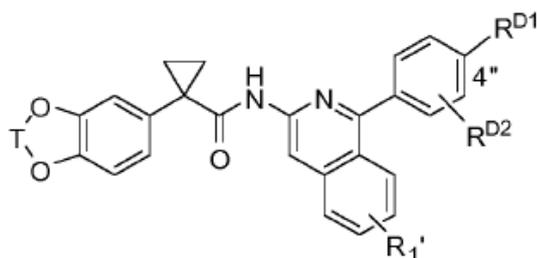
10

15



20

25



(V-A)

(V-B);

30

en las que T, R^{D1}, R^{D2}, y R₁' son como se han definido anteriormente.

En una realización T es -CH₂-, -CF₂- o -C(CH₃)₂-.

35

R₁' es H.

En una realización, R^{D1} es Z^DR₉, en el que Z^D se selecciona entre CONH, NHCO, SO₂NH, SO₂N(alquilo C₁₋₆), NHSO₂, CH₂NHSO₂, CH₂N(CH₃)SO₂, CH₂NHCO, COO, SO₂, o CO. R^{D1} puede ser Z^DR₉, en el que Z^D se selecciona entre CONH, SO₂NH, SO₂N(alquilo C₁₋₆), CH₂NHSO₂, CH₂N(CH₃)SO₂, CH₂NHCO, COO, Si₂, o CO.

40

En una realización, Z^D es COO y R₉ es H. En una realización, Z^D es COO y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es COO y R₉ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es COO y R₉ es alquilo C₁₋₆. En una realización, Z^D es COO y R₉ es metilo.

45

En una realización, Z^D es CH₂O y R₉ es H. En una realización, Z^D es CH₂O y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es CH₂O y R₉ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

50

En una realización, Z^D es CONH y R₉ es H. En una realización, Z^D es CONH y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es CONH y R₉ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. En una realización, Z^D es CONH y R₉ es metilo. En una realización, Z^D es CONH y R₉ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es CONH y R₉ es 2-(dimetilamino)-etilo.

55

En algunas realizaciones, Z^D es CO y R₉ es un cicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es CO y R₉ es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es CO y R₉ es -N(C₂H₄)₂NH. En algunas realizaciones, Z^D es CO y R₉ es -N(C₂H₄)₂NMe. En algunas realizaciones, Z^D es CO y R₉ es -N(C₂H₄)₂O.

60

En algunas realizaciones, Z^D es CH₂NHCO y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es CH₂NHCO y R₉ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halo, oxo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, cíclico, arilo, heteroarilo, alcoxi, amino, carboxilo, o carbonilo. En una realización, Z^D es CH₂NHCO y R₉ es metilo. En una realización Z^D es CH₂NHCO y R₉ es CF₃. En una realización, Z^D es CH₂NHCO y R₉ es t-butoxi.

65

En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es H. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂NH y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂NH y R₉ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halo, oxo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, cíclico de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-8 miembros, alcoxi, amino, amido, carboxilo, o carbonilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es metilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es etilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es *i*-propilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es *t*-butilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 3,3-dimetilbutilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH(CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH(CH₂OH)₂. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH(OH)CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH(OH)CH₂CH₃. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es C(CH₃)₂CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH(CH₂CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH₂OCH₂CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es C(CH₃)(CH₂OH)₂. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH(OH)CH₂C(O)OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH₂N(CH₃)₂. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH₂CH₂NHC(O)CH₃. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 1-tetrahidrofuril-metilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es furilmetilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es (5-metilfuril)-metilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 2-pirrolidiniletilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 2-(1-metilpirrolidinil)-etilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 2-(4-morfolinil)-etilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 3-(4-morfolinil)-propilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es C(CH₂CH₃)(CH₂OH)₂. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 3-(1*H*-imidazol-1-il)-propilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es 2-(2-piridinil)-etilo.

En alguna realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es un cicloalifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^D es SO₂NH y R₉ es un cicloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En varios ejemplos, Z^D es SO₂NH y R₉ es cicloalquilo C₁₋₆. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es ciclobutilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es ciclopentilo. En una realización, Z^D es SO₂NH y R₉ es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, Z^D es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un cicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂N(alquilo C₁₋₆) y R₉ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un alquenilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es metilo. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es *n*-propilo. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es *n*-butilo. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es ciclohexilo. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es alilo. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es CH₂CH₂OH. En una realización, Z^D es SO₂N(CH₃) y R₉ es CH₂CH(OH)CH₂OH. Z^D es SO₂N(CH₂CH₂CH₃) y R₉ es ciclopropilmetilo.

En una realización, Z^D es CH₂NHSO₂ y R₉ es metilo. En una realización, Z^D es CH₂N(CH₃)SO₂ y R₉ es metilo.

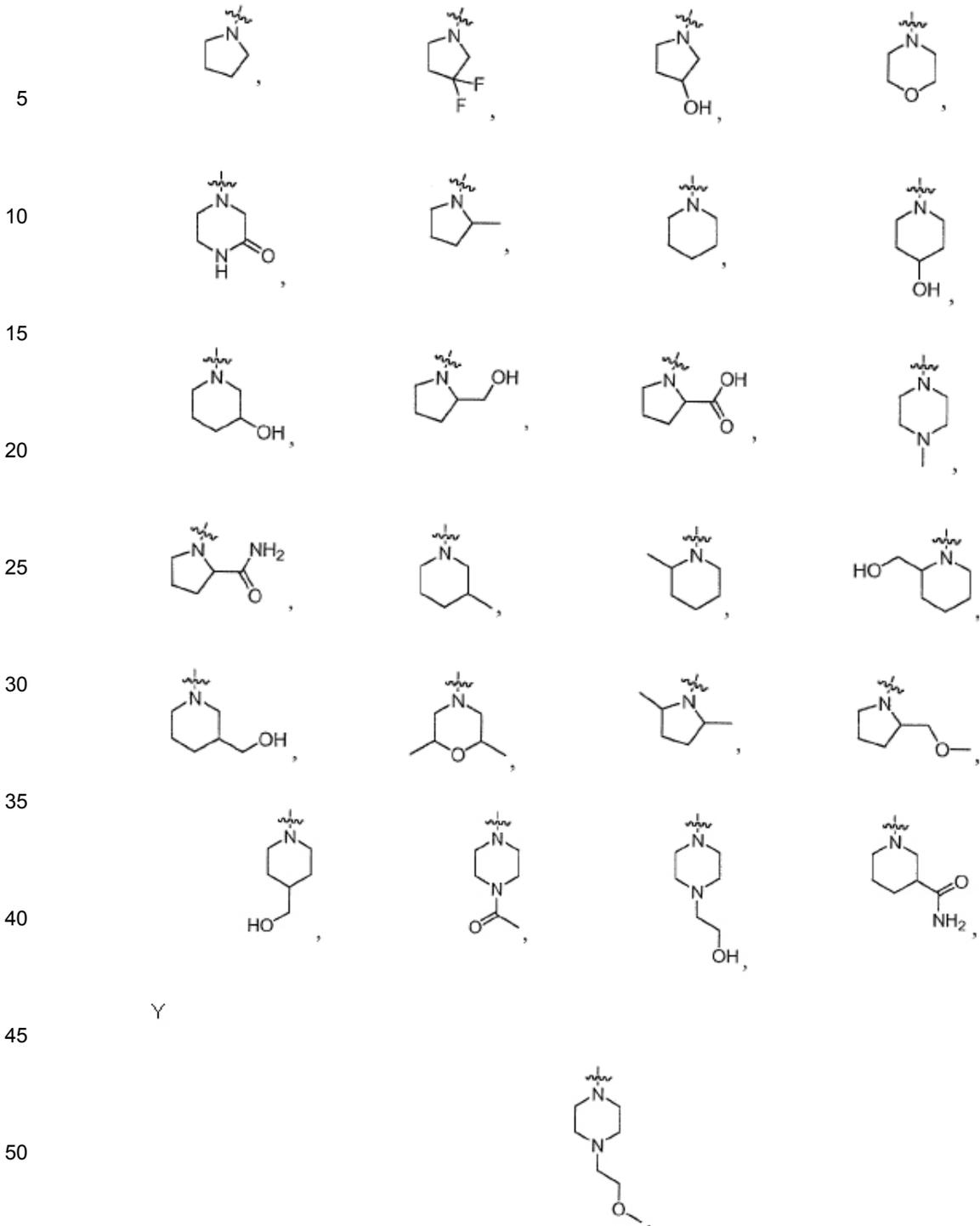
En algunas realizaciones, Z^D es SO₂ y R₉ es un alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, SO, o SO₂. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂ y R₉ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o heterocicloalifático de 3-8 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 of oxo, halo, hidroxilo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, carbonilo, amino, y carboxi. En una realización Z^D es SO₂ y R₉ es metilo. En algunas realizaciones, Z^D es SO₂ y ejemplos de R₉ incluyen:

50

55

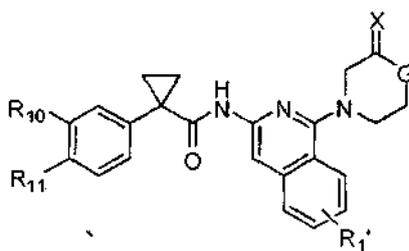
60

65



En algunas realizaciones, R^{D2} es H, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o NH_2 . En varios ejemplos, R^{D2} es H, halo, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} . Ejemplos de R^{D2} incluyen H, F, Cl, metilo, etilo; y metoxi.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de fórmula **VI**:



(VI)

en la que G es -O-, -CHR₉- o -NR₉-;

X es O o H,H;

R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, carboxi [por ejemplo, hidroxicarbonilo o alcoxicarbonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo], amino, halo, alcoxi, ciano, o hidroxil; o R₁₀ y R₁₁ tomados en conjunto forman



y R₉, T, y R₁' se han definido anteriormente.

R₁' es H.

En algunas realizaciones, G es -O-. En algunas realizaciones, G es -CHR₉-. En algunas realizaciones, G es -NR₉-. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es H,H. En algunas realizaciones, R₉ es alifático. En algunas realizaciones, R₉ es arilo. En algunas realizaciones, R₉ es H. En algunas realizaciones, R₁₁ es hidroxil, amino, o alcoxi. En algunas realizaciones, R₁₀ es H. En algunas realizaciones, R₁₀ y R₁₁ tomados en conjunto pueden formar



En algunas realizaciones, G es -O- y X es H,H. En algunas realizaciones, G es -CHR₉- y R₉ es arilo. En algunas realizaciones, G es -NR₉- y R₉ es alifático. En algunas realizaciones, G es -NR₉- y R₉ es arilo. En algunas realizaciones, G es -NR₉- y R₉ es H. En algunas realizaciones, G es -CHR₉-, R₉ es arilo, y X es H,H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es alifático, y X es H,H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es arilo, y X es O. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es H, y X es O. En algunas realizaciones, G es -CHR₉-, R₉ es arilo, X es H,H, R₁₁ es alcoxi, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es alifático, X es H,H, R₁₁ es alcoxi, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es arilo, X es O, R₁₁ es alcoxi, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es H, X es O, R₁₁ es alcoxi, y R₁₀ es H.

En algunas realizaciones, R₉ es metilo. En algunas realizaciones, R₉ es fenilo. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es metilo, y X es H,H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es fenilo, y X es O. En algunas realizaciones, G es -CHR₉-, R₉ es fenilo, y X es H,H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es H, y X es O. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es metilo, X es H,H, R₁₁ es metoxil, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es fenilo, X es O, R₁₁ es metoxil, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -CHR₉-, R₉ es fenilo, X es H,H, R₁₁ es metoxil, y R₁₀ es H. En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es H, X es O, R₁₁ es metoxil, y R₁₀ es H.

En algunas realizaciones, G es -CHR₉-, R₉ es arilo, X es H,H, y R₁₀ y R₁₁ tomados en conjunto forman



En algunas realizaciones, G es -NR₉-, R₉ es alifático, X es H,H, y R₁₀ y R₁₁ tomados en conjunto forman



En algunas realizaciones, G es $-NR_9-$, R_9 es arilo, X es O, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

5



En algunas realizaciones, G es $-NR_9-$, R_9 es H, X es O, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

10



15

En algunas realizaciones, G es $-NR_9-$, R_9 es metilo, X es H,H, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

20



en el que T es $-CH_2-$, $-CF_2-$ o $-C(CH_3)_2-$. En algunas realizaciones, G es $-NR_9-$, R_9 es fenilo, X es O, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

25



30

en el que T es $-CH_2-$, CF_2- o $-C(CH_3)_2-$. En algunas realizaciones, G es $-CHR_9-$, R_9 es fenilo, X es H,H, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

35



40

en el que T es $-CH_2-$, $-CF_2-$ o $-C(CH_3)_2-$. En algunas realizaciones, G es $-NR_9-$, R_9 es H, X es O, y R_{10} y R_{11} tomados en conjunto forman

45

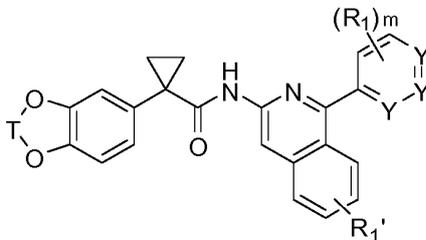


en el que T es $-CH_2-$, $-CF_2-$ o $-C(CH_3)_2-$.

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VII**:

55



60

(VII)

en la que Y es CH o N con la condición de que al menos un Y sea N; m es un número entero de 0 a 4 inclusive, y T, R_1 , R_1' se han definido anteriormente.

65

En algunas realizaciones, T es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

R_1' es H.

5 En algunas realizaciones, el Y en posición orto es N. En algunas realizaciones, el Y en posición meta es N. En algunas realizaciones, el Y en posición para es N. En algunas realizaciones, R_1 es alcoxi, amino, hidroxí, o alifático. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4. En algunas realizaciones, el Y en posición orto y para es CH. En algunas realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH. En algunas realizaciones, el Y en posición orto y para es CH; R_1 es alcoxi, y m es 1. En algunas realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH; R_1 es metoxi, y m es 1. En algunas realizaciones, el Y en posición meta es N y el Y en posición orto y para es CH; R_1 es metoxi, y m es 1.

10 Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, los que se ilustran en la Tabla 1 que sigue a continuación.

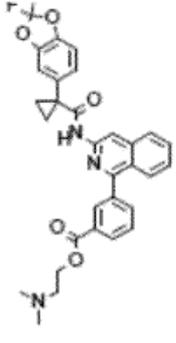
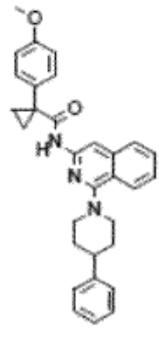
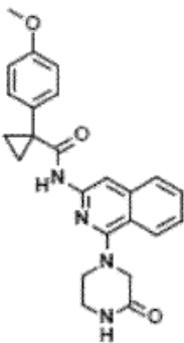
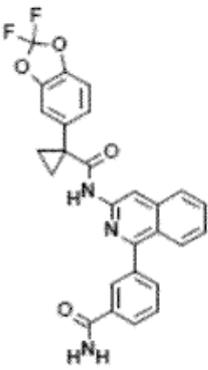
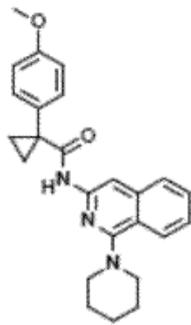
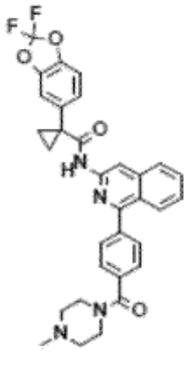
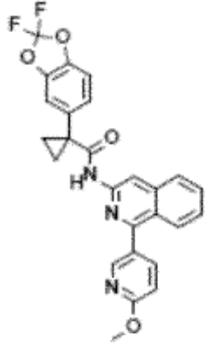
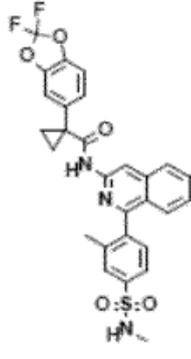
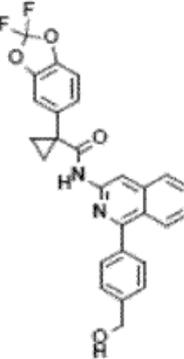
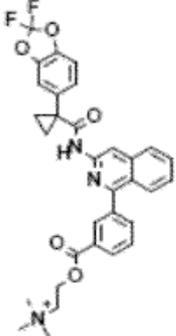
Tabla 1

1	2	3
4	5	6

(continuación)

	7	8	9
5			
10			
15	10	11	12
20			
25			
30			
35	13	14	15
40			
45			
50	16	17	18
55			
60			
65	19	20	21

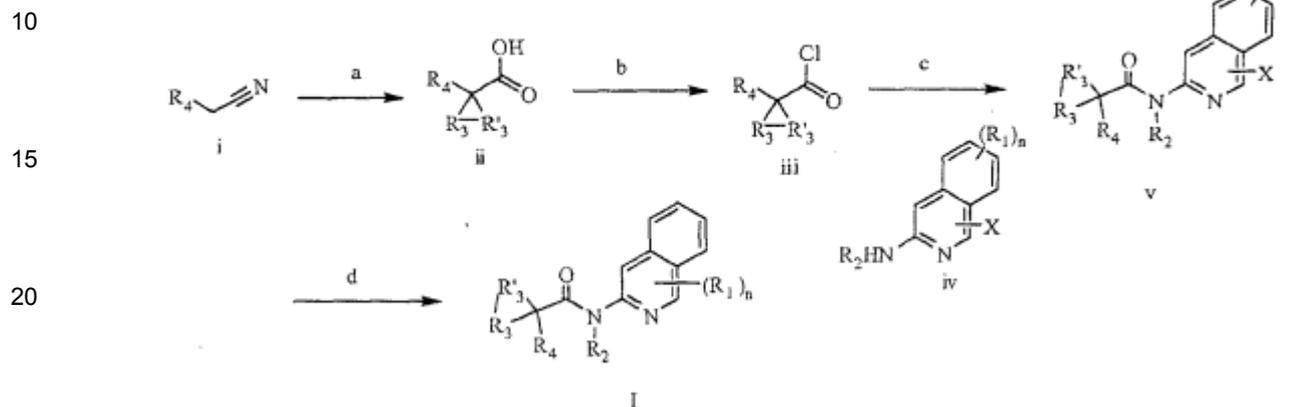
(continuación)

		
<p>22</p>	<p>23</p>	<p>24</p>
		
<p>25</p>	<p>26</p>	<p>27</p>
		
<p>28</p>		
		

ESQUEMAS DE SÍNTESIS

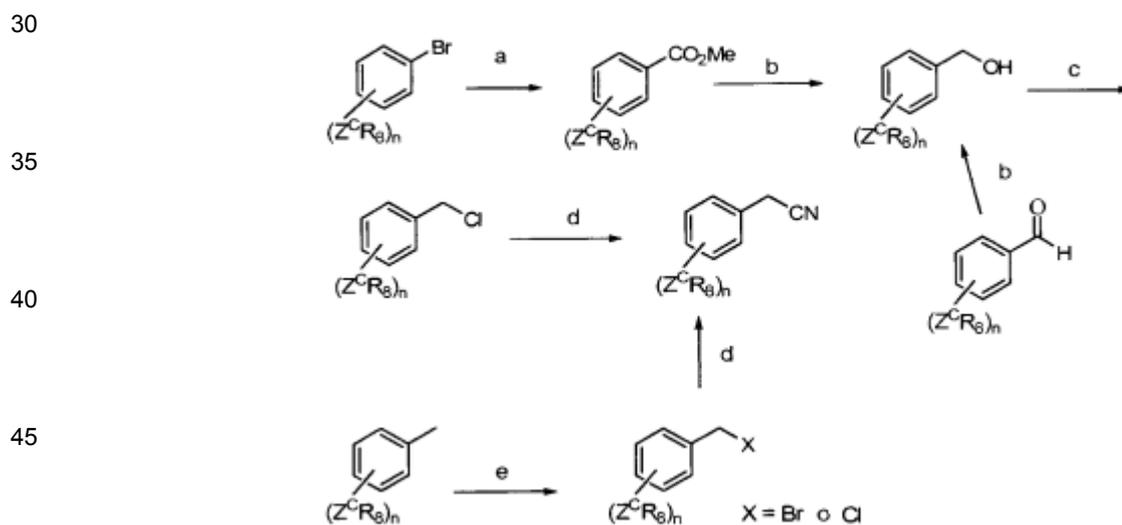
Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante métodos conocidos o tal como se ilustra en los ejemplos. En un caso en el que R₁ es arilo o heteroarilo, los compuestos de la invención se pueden preparar tal como se ilustra en el Esquema I.

Esquema I



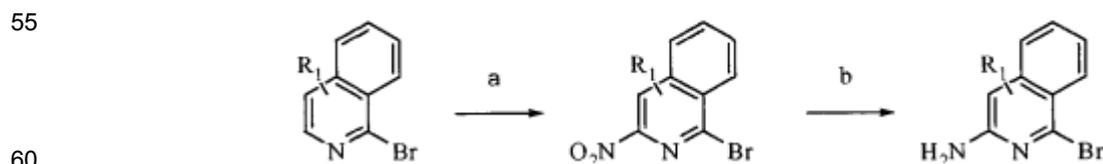
a) NaOH al 50 %, X-R₃-R'₃-Y, BTEAC; X, Y= grupo saliente; b) SOCl₂, DMF; c) piridina o Et₃N, DCM; d) R₂B(OR)₂, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, DMF, H₂O o Pd(PPh₃)₄, base (K₂CO₃, Na₂CO₃, etc.), DME.

Esquema II



a) Pd(PPh₃)₄, CO, MeOH; b) LiAlH₄, THF; c) SOCl₂; d) NaCN; e) NBS o NCS, AIBN, CX₄ (X = Br o Cl).

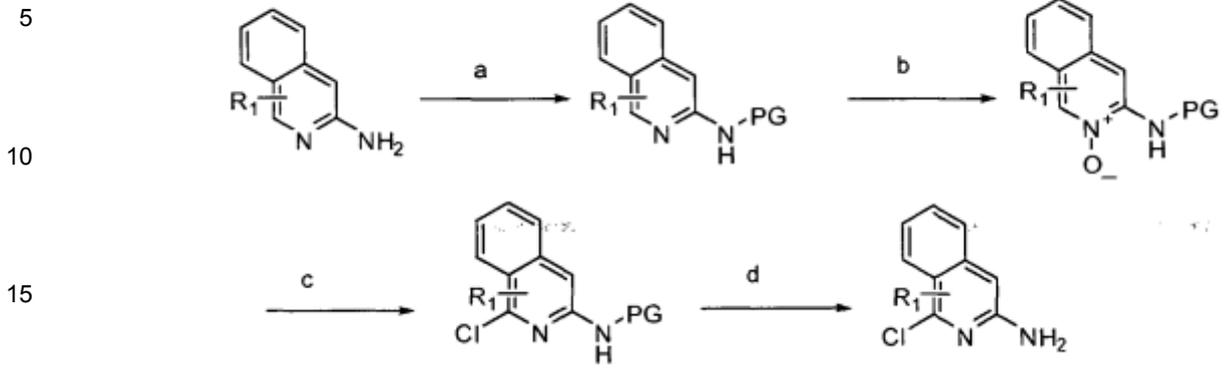
Esquema III



a) HNO₃, H₂SO₄; b) SnCl₂, EtOH.

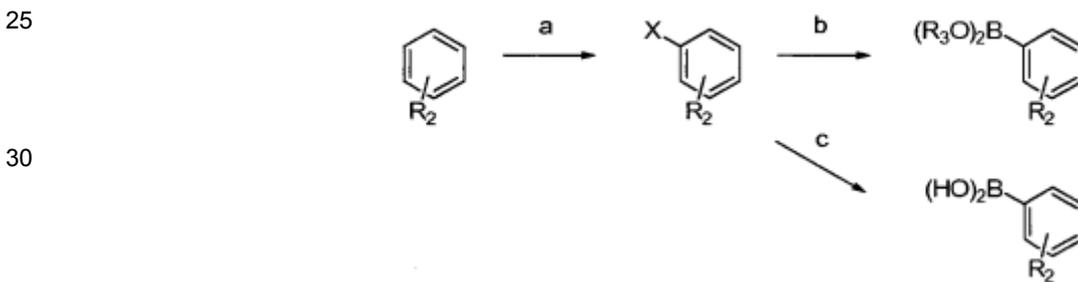
65

Esquema IV



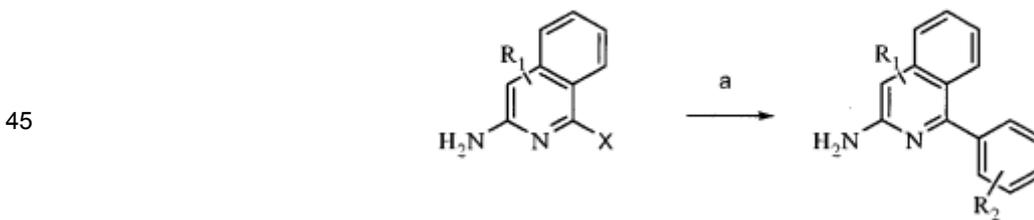
20 PG = grupo protector; a) PG = COR: RCOCl, Et₃N; b) H₂O₂ / AcOH, CH₃ReO₃ / H₂O₂, o mCPBA; c) POCl₃, Et₃N; d) condiciones de desprotección ácida o básica tales como HCl 6 N o NaOH 1 N.

Esquema V



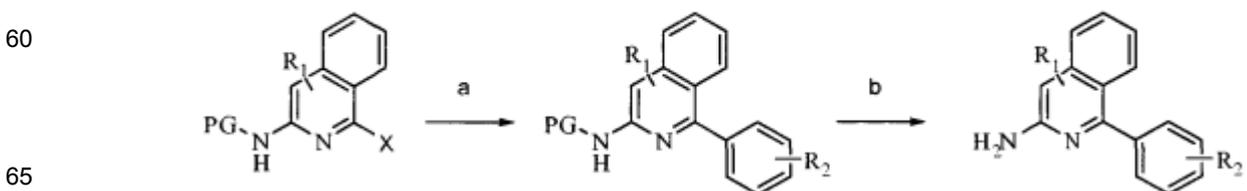
X = Cl, Br, I; a) Fe, Br₂ o CuBr / HBr; b) (R₃O)₂B-B(OR₃)₂, Pd(dppf)Cl₂, KOAc, DMF o DMSO; c) *n*-BuLi; B(CO^{*i*}Pr)₃, THF.

Esquema VI



55 X = Cl, Br, I; M = SnR₃, B(OR₃)₂, o ZnCl; a) , catalizador de Pd, base.

Esquema VII



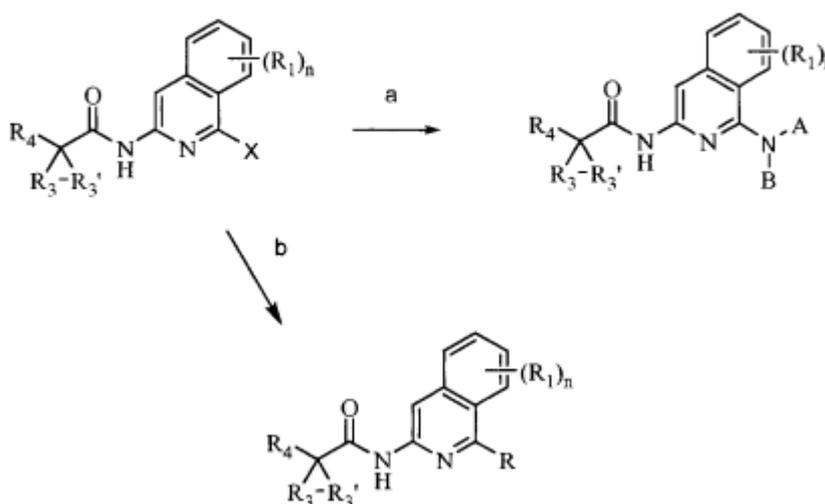
X = Cl, Br, I; M = SnR₃, B(OR₃)₂, o ZnCl.

a)



catalizador de Pd, base; b) HCl / MeOH.

Esquema VIII

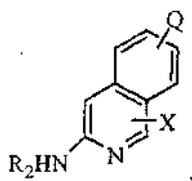


X = Cl, Br, I; M = SnR₃, B(OR₃)₂, o ZnCl; R = arilo o heteroarilo.

a) ABNH, dioxano, ΔT; b) R-M, catalizador de Pd, base.

Haciendo referencia al Esquema I, un nitrilo de fórmula i se alquila (etapa a) con un dihaloalifático en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico al 50 % y, opcionalmente, un reactivo de transferencia de fases tal como, por ejemplo, cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC), para producir el nitrilo alquilado correspondiente (no se muestra) que en la hidrólisis produce el ácido ii. Los compuestos de fórmula ii se convierten en el cloruro de ácido iii con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo/DMF. La reacción del cloruro de ácido iii con una aminopiridina, en la que X es un halo, de fórmula iv (etapa c) produce la amida de fórmula v. La reacción de la amida v con un derivado de ácido borónico opcionalmente sustituido (etapa d) en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, acetato de paladio o dicloro-[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (Pd(dppf)Cl₂), proporciona compuestos de la invención en los que R₁ es arilo, heteroarilo, o cicloalqueno. Los derivados del ácido borónico vi están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos tales como reacción de un bromuro de arilo con un éster de diborano en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, acetato de paladio tal como se describe en los ejemplos.

En otro caso en el que un R₁ es arilo y otro R₁ es un alifático, alcoxi, cicloalifático, o heterocicloalifático, los compuestos de la invención se pueden preparar tal como se describen las etapas a, b, y c del Esquema I usando una isoquinolina sustituida apropiadamente tal como



en la que X es halo y Q es alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a 10 miembros como sustituto para la aminopiridina de fórmula iv.

FORMULACIONES, ADMINISTRACIONES, Y USOS

5

Composiciones farmacéuticamente aceptables

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

También se observará que determinados compuestos de la presente invención puede existir en forma libre para tratamiento, o cuando sea apropiado, en forma de un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable puede incluir sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que después de la administración a un paciente con necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio, cuaternario amonio, y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, tal como sea adecuado para la forma de dosificación deseada en particular. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York desvelan diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o interactuando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, estando su uso está contemplado dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias

tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En el presente documento se divulga un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno implicado por la actividad de transportadores de ABC. En el presente documento se divulga un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno implicado por una deficiencia de la actividad de transportadores de ABC, comprendiendo el método administrar una composición que comprende un compuesto de fórmulas (I, II, III, IV, V-A, V-B, VI, y VII o subclases de las mismas) a un sujeto, preferentemente un mamífero, con necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaco, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorruba palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren, dicho método comprendiendo la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

De acuerdo con una realización alternativa preferente, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1 para uso en un método para tratar fibrosis quística dicho método comprendiendo la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptables es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaco, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia

espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubo palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren.

5 Los compuestos usados en la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaco, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, Angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, Quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorrubo palidoluisiana, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren.

25 La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y afección general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en formas de dosificación individual para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación individual", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad de agente separada físicamente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que prescribe dentro del alcance de juicio médico razonable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud en general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneos con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

40 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y a otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (tal como mediante polvos, pomadas, o gotas), por vía bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

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

60 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están agua, solución de

Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se usan aceites fijos, estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

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

10 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende de la continuación de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo de aceite. Las formas
15 inyectables de liberación prolongada se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el compuesto en liposomas
20 o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

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

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

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

Tal como se ha descrito anteriormente en general, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores de ABC. Por lo tanto, sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en los que está implicada la hiperactividad o la inactividad de transportadores de ABC en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la hiperactividad o la inactividad de un transportador de ABC están implicadas en una enfermedad, afección, o trastorno en particular, la enfermedad, afección, o trastorno también se puede denominar "enfermedad, afección o trastorno mediado por transportadores de ABC". Por consiguiente, en otro aspecto, tal como se describe en el presente documento se proporcionan los compuestos para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en los que está implicada la hiperactividad o la inactividad de un transportador de ABC en el estado de enfermedad.

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

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

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

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

En otra realización, el agente adicional es un compuesto seleccionado entre gentamicina, curcumina, ciclofosfamida, 4-fenil-butirato, miglustat, felodipina, nimodipina, Filoxina B, genisteína, Apigenina, moduladores de cAMP/cGMP tales como rolipram, sildenafil, milrinona, tadalafilo, amrinona, isoproterenol, albuterol, y almeterol, desoxiespergualina, inhibidores de HSP 90, inhibidores de HSP 70, inhibidores del proteosoma tales como epoxomicina, lactacistina, etc.

En otra realización, el agente adicional es un compuesto que se desvela en el documento WO 2004028480, el documento WO 2004110352, el documento WO 2005094374, el documento WO 2005120497, o el documento WO 2006101740.

En otra realización, el agente adicional es un derivado de benzo(c)quinolizinio que presenta 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 que se desvela en el documento US7202262, el documento US6992096, el documento US20060148864, el documento US20060148863, el documento US20060035943, el documento US20050164973, el documento WO2006110483, el documento WO2006044456, el

documento WO2006044682, el documento WO2006044505, el documento WO2006044503, el documento WO2006044502, o el documento WO2004091502.

5 En otra realización, el agente adicional es un compuesto que se desvela en el documento WO2004080972, el documento WO2004111014, el documento WO2005035514, el documento WO2005049018, el documento WO2006002421, el documento WO2006099256, el documento WO2006127588, o el documento WO2007044560.

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

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

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

35 En el presente documento se divulga un método para modular la actividad de un canal aniónico *in vitro* o *in vivo*, que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmulas (I, II, III, IV, V-A, V-B, VI, y VII o subclases de las mismas). En las realizaciones preferidas, el canal aniónico es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. O, el canal aniónico es un canal de cloruro.

40 En el presente documento se divulga un método para aumentar el número de transportadores funcionales de ABC en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V-A, V-B, VI, y VII o subclases de las mismas). La expresión "transportador funcional de ABC", tal como se usa en el presente documento se refiere a un transportador de ABC que es capaz de actividad de transporte. En realizaciones preferentes, dicho transportador funcional de ABC es CFTR.

45 De acuerdo con otro caso preferido, la actividad del transportador del ABC se puede medir mediante la medida del potencial de voltaje transmembrana. Los medios para medir el potencial de voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden usar cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tales como ensayo del potencial de membrana óptica u otros métodos electrofisiológicos.

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

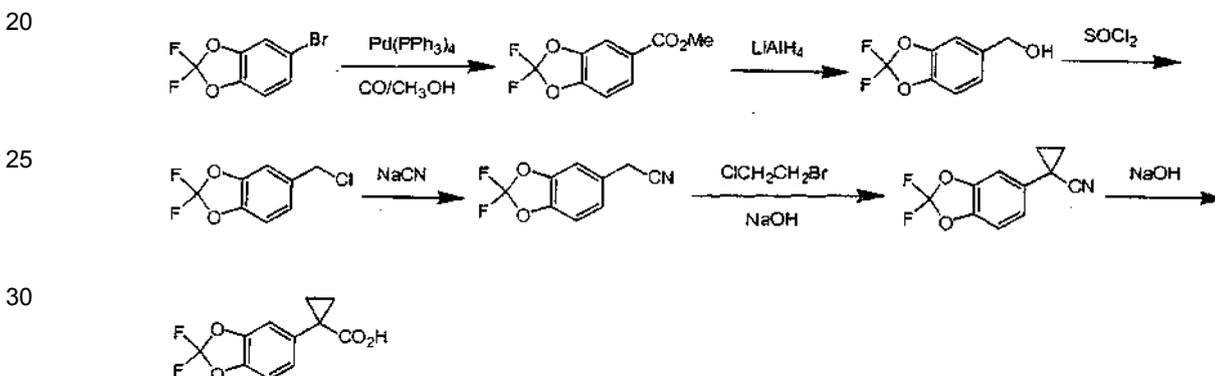
55 Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje, soluble en la membrana, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja más externa de la membrana plasmática y actúa como dador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) provocan que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que la cantidad de transferencia de energía desde CC2-DMPE

cambie en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia se pueden controlar usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrados diseñado para realizar identificaciones sistemáticas a base de células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

5 En el presente documento se divulga un kit para uso en la medida de la actividad de un transportador de ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo* que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V-A, V-B, VI, y VII o subclases de las mismas) o cualquiera de las realizaciones anteriores; y (ii) instrucciones para a.) poner en contacto la composición con la muestra biológica y b.) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo. El kit puede comprender
10 adicionalmente instrucciones para a.) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b.) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c.) comparar la actividad del transportador de ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador de ABC en presencia de una composición de fórmula (I, II, III, IV, V-A, V-B, VI, y VII o subclases de las mismas). El kit se puede usar para medir la densidad de CFTR.

15 EJEMPLOS

Preparación: Ácido 1-(2-(2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico



35 Etapa a: Éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Una solución de 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (11,8 g, 50,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄, 5,78 g, 5,00 mmol] en metanol (20 ml) que contiene acetonitrilo (30 ml) y trietilamina (10 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (55 PSI (379 kPa)) a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15
40 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico en bruto (11,5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

45 Etapa b: (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol

El éster metílico del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (11,5 g) disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4,10 g, 106 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a continuación a temperatura ambiente. Después de su
50 agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con agua (4,1 g), seguido de hidróxido sódico (solución acuosa al 10 %, 4,1 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado combinado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (7,2 g, 76 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

55 Etapa c: 5-Clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol

Se añadió cloruro de tionilo (45 g, 38 mmol) lentamente a una solución de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (7,2 g, 38 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a
60 temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (150 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 5-clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol en bruto (4,4 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

65 Etapa d: (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo

Una mezcla de 5-clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol en bruto (4,4 g) y cianuro sódico (1,36 g, 27,8 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo en bruto (3,3 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

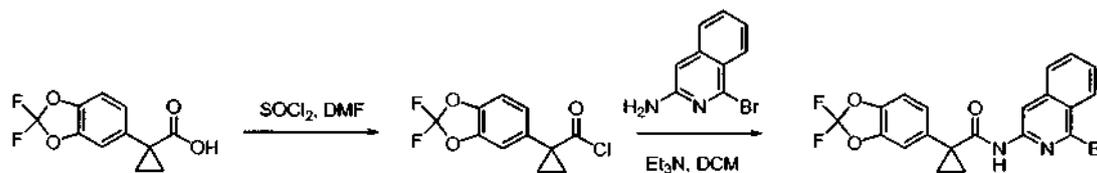
Etapa e: 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo

Se añadió hidróxido sódico (solución acuosa al 50 %, 10 ml) lentamente a una mezcla de (2,2-difluoro-benzo [1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo en bruto, cloruro de benciltriethylamonio (3,00 g, 15,3 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (4,9 g, 38 mmol) a 70 °C. La mezcla se agitó durante una noche a 70 °C antes de diluir la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa f: 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico ácido

1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo (en bruto a partir de la última etapa) se calentó a reflujo en solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % (50 ml) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó con éter (100 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. El sólido precipitado se filtró para dar ácido 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, al 2 % en más de cuatro etapas). ESI-MS *m/z* calc. 242,0, encontrado 241,6 (M+1)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14-7,04 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 2H).

Preparación: N-(1-Bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo-[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



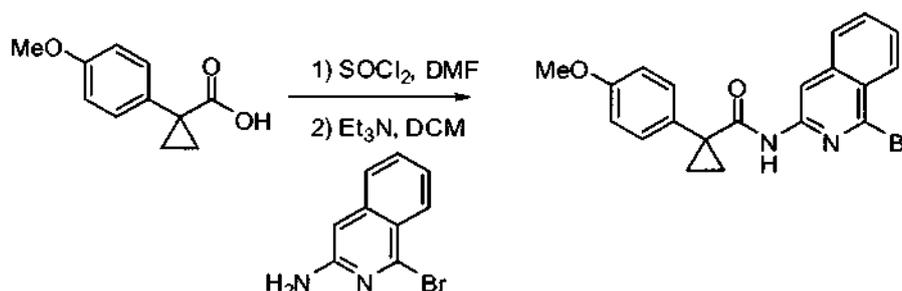
Etapa a: Cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo

A ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (25,0 g, 103 mmol) en cloruro de tionilo (22,5 ml, 309 mmol) se añadió *N,N*-dimetilformamida (200 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo y *N,N*-dimetilformamida se retiró al vacío para producir cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo (26,3 g, 83 %)

Etapa b: N-(1-Bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

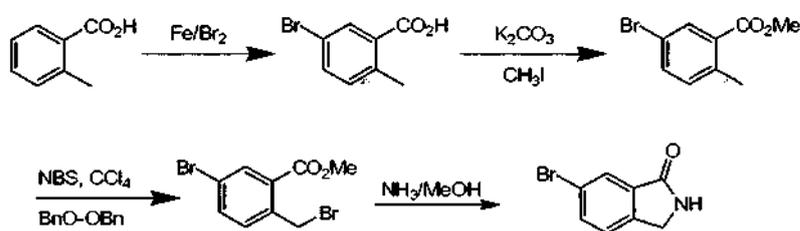
A una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (3,00 g, 13,5 mmol) y Et₃N (3,8 ml, 27 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de cloruro de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonilo (4,18 g, 13,5 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó a continuación con solución acuosa de NaOH 1 N (2 x 200 ml), solución acuosa de HCl 1 N (1 x 200 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 0-50 % para producir *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (4,2 g, 70 %). ESI-MS *m/z* calc. 446,0, encontrado 447,1 (M+1)⁺ Tiempo de retención 2,39 minutos.

Preparación: N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida



Ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (4,07 g, 21,17 mmol), cloruro de tionilo (4,64 ml, 63,52 mmol) y DMF (64 μ l) se agitaron a 50 °C durante 3 horas, período tras el cual se añadió cloruro de tionilo (4 ml) y DMF (60 μ l) adicionales y la mezcla se agitó a 50 °C durante un periodo adicional de 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida. El cloruro de ácido resultante se disolvió en DCM anhidro (20 ml) y se añadió lentamente a una suspensión enfriada de (0 °C) 1-bromoisoquinolin-3-amina en DCM (50 ml) y Et₃N (14,05 ml, 100,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua (1 x 30 ml), NaOH 1 N (2 x 30 ml), HCl 1 N (1 x 30 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para producir N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida (6,0 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 396,05, encontrado 397,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,24 minutos. RMN ¹H (400,0 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 3,7, 6,8 Hz, 2H) y 1,21 (dd, J = 3,7, 6,9 Hz, 2H) ppm.

Preparación: 6-Bromoisoindolin-1-ona



Etapa a: Ácido 5-bromo-2-metilbenzoico

Se añadió ácido 2-metilbenzoico (40,0 g, 290 mmol) a una suspensión de Br₂ (160 ml) y polvo de hierro (3,20 g, 57,0 mol) en una atmósfera de N₂ en un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido de color rojizo se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío a 50 °C. El sólido se disolvió en 400 ml de metanol antes de añadir 640 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se produjo un sólido de color blanco. Este sólido se recrystalizó en etanol para proporcionar ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (12,0 g, 19 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 2,1, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H), 7,15 (d, J = 8,1, 1H), 2,59 (s, 3H).

Etapa b: Éster metílico del ácido 5-bromo-2-metilbenzoico

A una solución de ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (9,9 g, 46 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K₂CO₃ (7,6 g, 55 mmol) y CH₃I (20 g, 140 mmol) lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el éster metílico del ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (8,6 g, 82 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,1, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H), 7,12 (d, J = 8,1, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Etapa c: Éster metílico del ácido 5-bromo-2-bromometilbenzoico

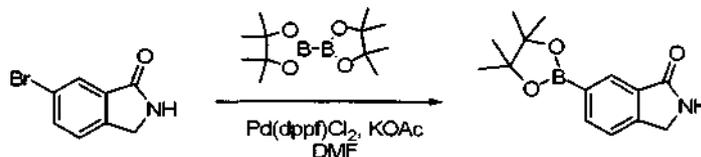
A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (8,4 g, 37 mmol) en 100 ml de CCl₄ se añadió N-bromosuccinimida (7,8 g, 44 mmol) y peróxido de benzoílo (al 0,5 % en forma de catalizador). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el éster metílico del ácido 5-bromo-2-bromometil-benzoico (5,2 g, 46 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0, 1H), 7,32 (d, J = 8,0, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Etapa d: 6-Bromoisoindolin-1-ona

A una solución saturada de NH₃ en CH₃OH (50 ml) se añadió éster metílico del ácido 5-bromo-2-bromometil-benzoico (4,8 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 40 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante de color blanco se recogió para proporcionar 6-bromoisoindolin-1-ona (2,2 g, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,32 (s, 2H).

Preparación: 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona

5



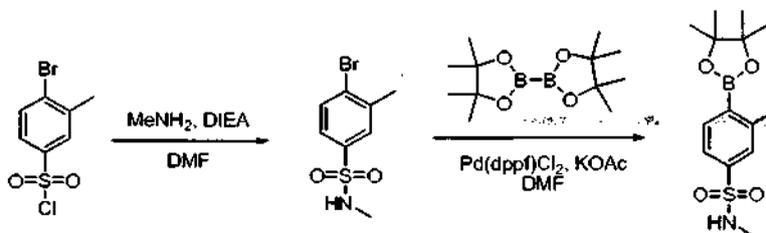
10

6-Bromoisoindolin-1-ona (636 mg, 3,10 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (930 mg, 3,70 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,150 mmol) se añadieron a un matraz seco y se colocó en una atmósfera de N₂. Acetato de potasio (900 mg, 9,20 mmol) se pesó directamente en el matraz. El matraz se evacuó a continuación y se volvió a rellenar con N₂. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) (18 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para producir 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (493 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 259,1, encontrado 260,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,24 minutos.

15

20 Preparación: N,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida

25



30

Etapa a: 4-Bromo-N,3-dimetilbenzenosulfonamida

35

A una solución de cloruro de 4-bromo-3-metilbenzo-1-sulfonilo (500 mg, 1,86 mmol) y DIEA (0,65 ml, 3,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió metilamina en forma de una solución 2,0 M en metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en diclorometano (3 ml). La solución se lavó con HCl 1 N (2 x 3 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (3 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar 4-bromo-N,3-dimetilbenzenosulfonamida (340 mg).

40

Etapa b: N,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida

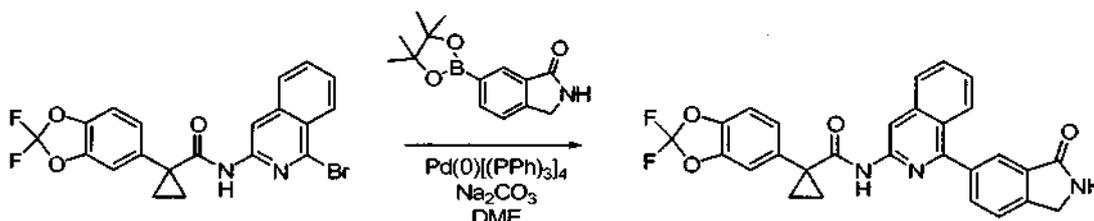
45

4-Bromo-N,3-dimetilbenzenosulfonamida (336 mg, 1,27 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (387 mg, 1,50 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (49 mg, 0,060 mmol) se añadieron a un matraz seco y se colocó en una atmósfera de N₂. Acetato de potasio (382 mg, 3,90 mmol) se pesó directamente en el matraz. El matraz se evacuó a continuación y se volvió a rellenar con N₂. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) y la reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en hexano para producir N,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (126 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 311,2, encontrado 312,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,74 minutos.

50

55 Preparación: 1-(2,2-Difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(3-oxoisoindolin-5-il)isoquinolin-3-il)ciclopropano-carboxamida

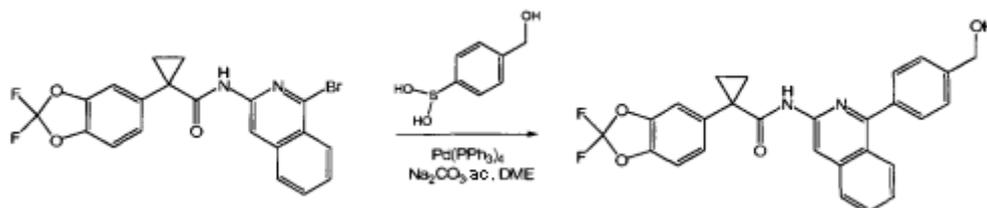
60



65

N-(1-Bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (45 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 1 ml de 1,2-dimetoxietano en un tubo de reacción. Se añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)isoindolin-1-ona (38 mg, 0,15 mmol), 0,1 ml de una solución acuosa de carbonato sódico 2 M, y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,0 mg, 0,0050 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante diez minutos con radiación de microondas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos. ESI-MS *m/z* calc. 499,5, encontrado 500,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,93 minutos.

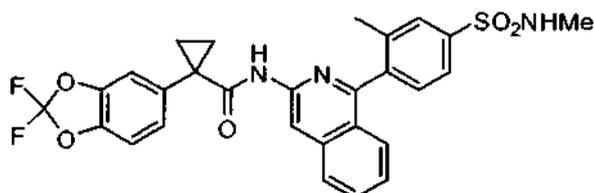
Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(hidroximetil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Etapa a: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(hidroximetil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

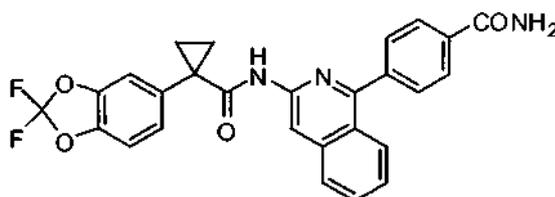
N-(1-Bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (45 mg, 0,10 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (23 mg, 0,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,005 mmol) se combinaron en un tubo de reacción. Se añadieron DME (1 ml) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 μl) y el vial de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC en fase inversa para producir 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(4-(hidroximetil) fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 474,1, encontrado 475,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,02 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 8H), 5,54 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2-metil-4-(N-metilsulfamoil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



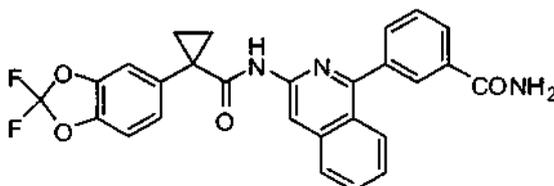
Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2-metil-4-(*N*-metilsulfamoil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 2-metil-4-(*N*-metilsulfamoil)fenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 551,1, encontrado 552,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,18 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 6H), 2,48 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,57 - 1,56 (m, 2H), 1,21 - 1,19 (m, 2H).

Preparación: 4-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzamida



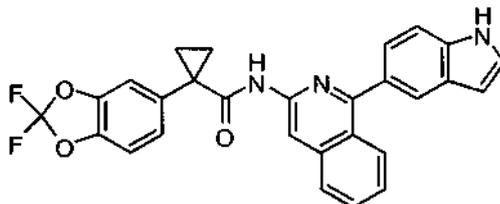
Se preparó 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 4-carbamoilfenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 487,1, encontrado 488,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,92 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 4H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: 3-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzamida



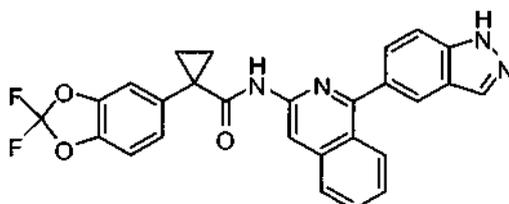
Se preparó 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 3-carbamoilfenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 487,1 encontrado 488,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,91 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 4H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,53 - 7,38 (m, 4H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H).

Preparación: N-(1-(1H-Indol-5-il)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



Se preparó N-(1-(1H-indol-5-il)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol. ESI-MS *m/z* calc. 483,1, encontrado 484,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,08 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: N-(1-(1H-Indazol-5-il)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



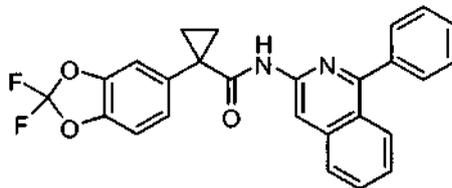
Se preparó N-(1-(1H-indazol-5-il)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. ESI-MS *m/z* calc. 484,1, encontrado 485,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,01 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H),

7,51 - 7,38 (m, 3H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-fenilisoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

5

10



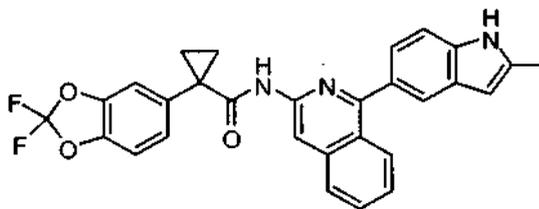
15

Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-fenilisoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido fenilborónico.

20

Preparación: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

25



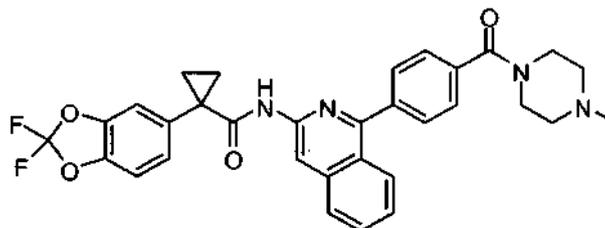
30

Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 2-metil-1H-indol-5-ilborónico.

35

Preparación: 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

40



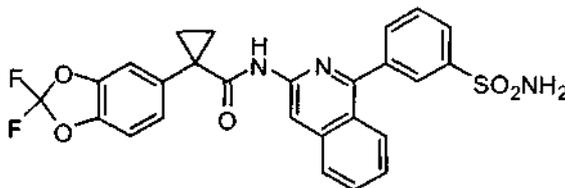
45

Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico.

50

Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(3-sulfamoilfenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

55



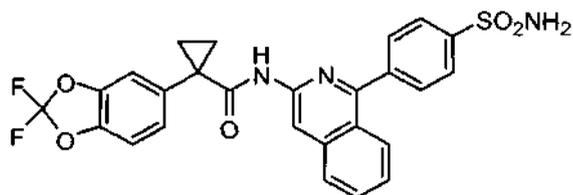
60

Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(3-sulfamoilfenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

65

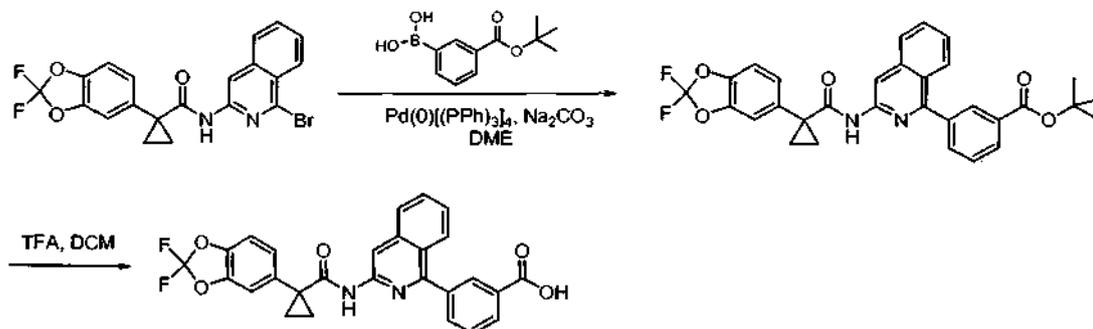
mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 3-sulfamoilfenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 523,1, encontrado 524,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,02 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,60 - 7,37 (m, 6H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-sulfamoilfenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(4-sulfamoilfenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 4-sulfamoilfenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 523,1, encontrado 524,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,03 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,08 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 5H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: Ácido 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoico



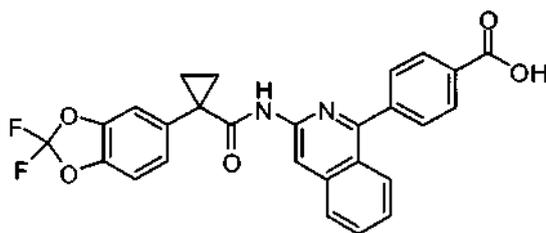
Etapa a: 3-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

A *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (508 mg, 1,14 mmol) en 1,2-dimetoxietano (11 ml) se añadió ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)fenilborónico (328 mg, 1,48 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (131 mg, 0,114 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (1,71 ml, 3,41 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche antes de diluir con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos para producir 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoato de *tert*-butilo (603 mg, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 544,6, encontrado 545,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,76 minutos.

Etapa b: Ácido 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoico

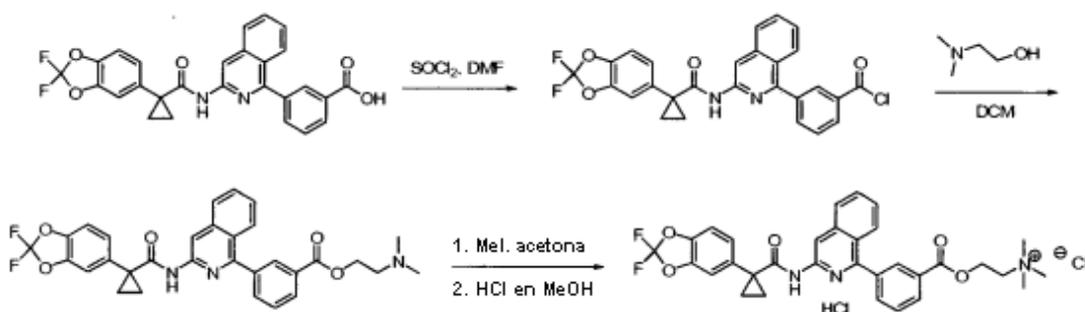
3-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoato de *tert*-butilo (603 mg, 1,11 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas antes de evaporar a sequedad para producir ácido 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoico (499 mg, 75 %) en forma de la sal de TFA. ESI-MS *m/z* calc. 488,1, encontrado 489,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,06 minutos.

Preparación: Ácido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)benzoico



Se preparó ácido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoico mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-yl)-1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamida y ácido 4-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico.

Preparación: Cloruro de 2-(3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoiloxi)-*N,N,N*-trimetiletanaminio



Etapa a: Cloruro de 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoilo

A ácido 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoico (1,26 g, 2,58 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (922 mg, 564 μ l, 7,75 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de evaporar a sequedad para producir cloruro de 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoilo en forma de un sólido de color amarillo.

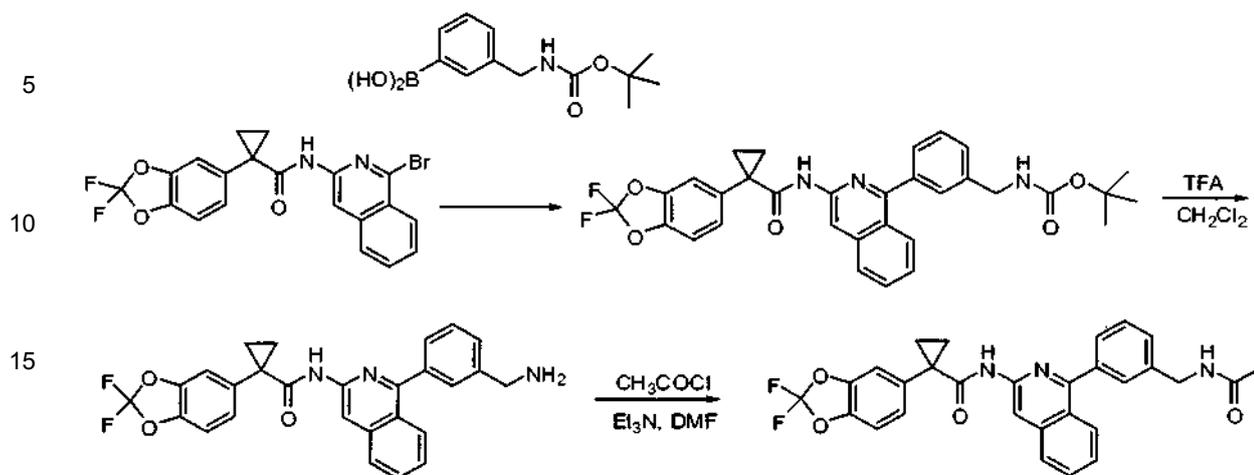
Etapa b: 3-(3-(1-(2,2-Difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo

A *N,N*-dimetiletanol amina (921 mg, 1,04 ml, 10,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de cloruro de 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoilo en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 1 N (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para producir 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo (1,30 g, 90 %). ESI-MS *m/z* calc. 559,6, encontrado 560,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,72 minutos.

Etapa c: Cloruro de 2-(3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoiloxi)-*N,N,N*-trimetiletanaminio

A 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo (478 mg, 0,855 mmol) en acetona (10 ml) se añadió yodometano (1,00 ml, 16,1 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, el precipitado de color blanco que se había formado se recogió por filtración al vacío y se lavó con acetona fría para producir un sólido en forma de la sal de yoduro de amonio. El material se disolvió en HCl 1,25 M en metanol (1,91 ml, 2,39 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetona para producir un precipitado. El precipitado se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un aceite que después de volver a evaporar con DCM/hexano produjo cloruro de 2-(3-(3-(1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamido)isoquinolin-1-yl)benzoiloxi)-*N,N,N*-trimetiletanaminio (358 mg, 93 %). ESI-MS *m/z* calc. 610,2, encontrado 610,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,79 minutos.

Preparación: *N*-(1-(3-(Acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-yl)-1-(2,2-difluorobenzodioxol-5-yl)ciclopropano)carboxamida



Etapa a: 3-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo

25 Se preparó 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 573,2, encontrado 574,5 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención 2,26 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 8H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,57 - 1,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,22 - 1,19 (m, 2H).

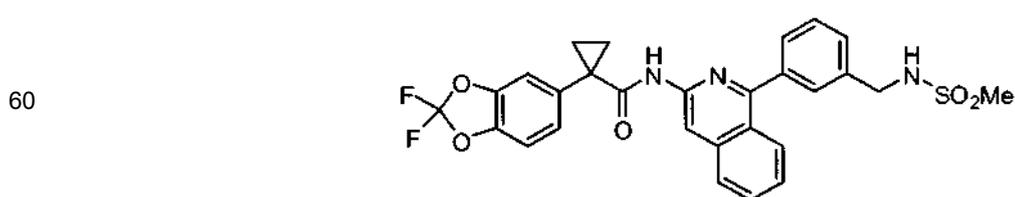
Etapa b: *N*-(1-(3-(Aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

35 TFA (500 μ l) se añadió a una solución de 3-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (115 mg, 0,200 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se añadió NaOH 1 N hasta que la mezcla se hizo básica. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir *N*-(1-(3-(Aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 473,2, encontrado 474,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención 1,62 minutos.

Etapa c: *N*-(1-(3-(Acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

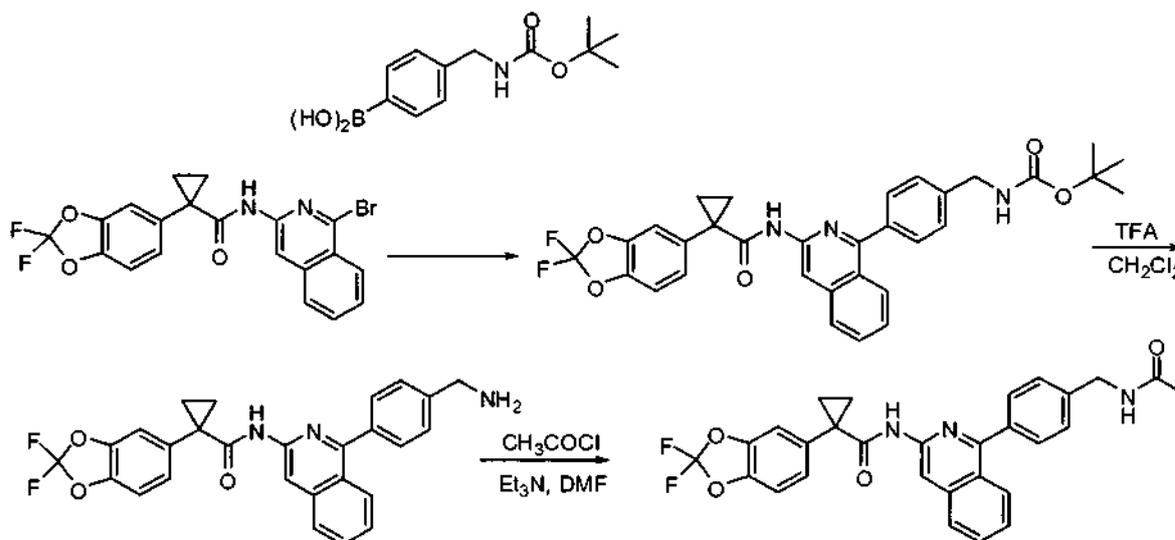
45 A una solución de *N*-(1-(3-(aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (47 mg, 0,1 mmol) y Et₃N (28 μ l, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (7,1 μ l, 0,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se filtró y se purificó por HPLC en fase inversa para producir el producto, *N*-(1-(3-(acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 515,2, encontrado 516,5 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención 1,97 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,06 (s, 1H), 8,43 - 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 7H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Se preparó 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(3-(metilsulfonamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-(3-(aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y cloruro de metanosulfonilo. ESI-MS m/z calc. 551,1, encontrado 552,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,06 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 7H), 4,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H).

Preparación: N-(1-(4-(Acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



Etapa a: 4-(3-(1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)encilcarbamato de *tert*-butilo

Se preparó 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)encilcarbamato de *tert*-butilo mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida ácido y 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico. ESI-MS m/z calc. 573,2, encontrado 574,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,26 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 8H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,22 - 1,20 (m, 2H).

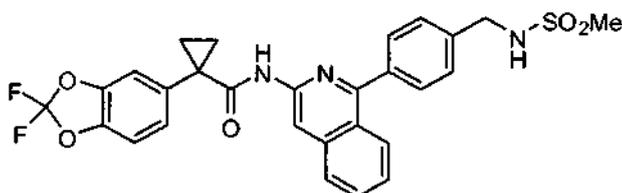
Etapa b: N-(1-(4-(Aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

Se preparó N-(1-(4-(aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)isoquinolin-1-il)encilcarbamato de *tert*-butilo. ESI-MS m/z calc. 473,2, encontrado 474,2 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,61 minutos.

Etapa c: N-(1-(4-(Acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

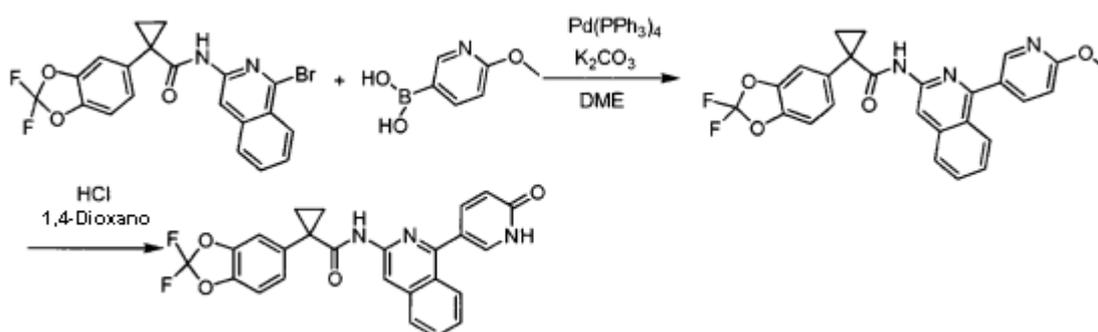
Se preparó N-(1-(4-(acetamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-(4-(aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y cloruro de acetilo. ESI-MS m/z calc. 515,2, encontrado 516,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,96 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 - 8,42 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 7H), 4,35 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,59 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(metilsulfonamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Se preparó 1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(4-(metilsulfonamidometil)fenil)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-(4-(aminometil)fenil)isoquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida y cloruro de metanosulfonilo. ESI-MS m/z calc. 551,1, encontrado 552,3 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención 2,06 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H).

Preparación: 1-(2,2-Difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Etapa a: 1-(2,2-Difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

N-(1-Bromoisquinolin-3-il)-1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida (268 mg, 0,600 mmol) se disolvió en 6 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) en un tubo para reactor de microondas. Se añadieron ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (119 mg, 0,780 mmol), 0,6 ml de una solución acuosa de carbonato potásico 2 M, y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (Pd(PPh₃)₄, 34,7 mg, 0,0300 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. El material resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y las fases se separaron. El producto en bruto se evaporó a sequedad y a continuación se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexano para producir 1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida (204 mg, 71 %). ESI-MS m/z calc. 475,1, encontrado; 476,3 ($M+1$)⁺ Tiempo de retención 2,31 minutos.

Etapa b: 1-(2,2-Difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida

1-(2,2-Difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,210 mmol) se disolvió en una mezcla de 1,2 ml de 1,4-dioxano y 0,6 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 4 M. La solución se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con un equivalente de trietilamina y a continuación se evaporó a sequedad. El producto en bruto se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, y una porción del material se purificó sobre 12 g de gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano para producir 1-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z calc. 461,1, encontrado 461,9 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención 1,67 minutos.

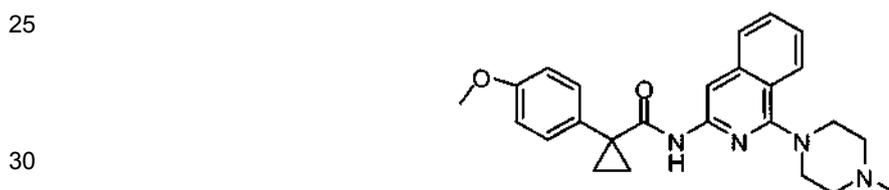
Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



15 N-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida (39,7 mg, 0,1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,0 ml) en un tubo para microondas. Se añadió morfolina (26,14 μ l, 0,3 mmol) y la reacción se agitó y se calentó a 170 °C durante dieciocho horas. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para producir 1-(4-metoxifenil)-N-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida en forma de una sal de TFA. ESI-MS m/z calc. 403,19, encontrado 404,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,95 minutos. RMN ¹H (400,0 MHz, DMSO) δ 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 3,80 - 3,78 (m, 7H), 3,17 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,51 (dd, J = 3,8, 6,7 Hz, 2H) and 1,13 (dd, J = 3,9, 6,8 Hz, 2H) ppm.

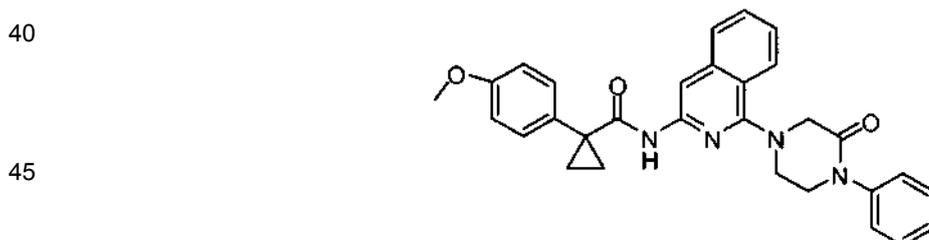
20

Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



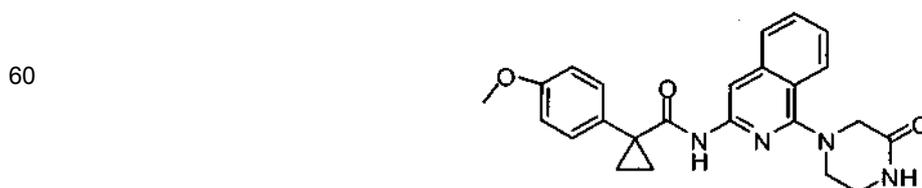
35 Se preparó 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(4-metilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropano-carboxamida y 1-metilpiperazina.

Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(3-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



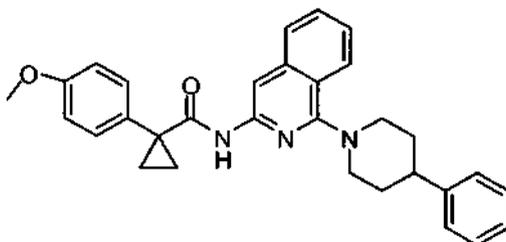
50 Se preparó 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(3-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante los procedimientos que se han mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida y 1-fenilpiperazin-2-ona.

Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(3-oxopiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



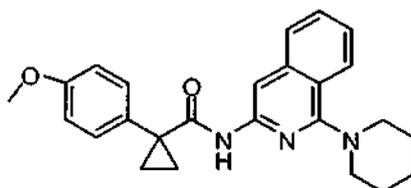
Se preparó 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(3-oxopiperazin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida y piperazin-2-ona.

5 **Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida**



Se preparó 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida y 4-fenilpiperidina.

20 **Preparación: 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(piperidin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida**



Se preparó 1-(4-metoxifenil)-N-(1-(piperidin-1-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida mediante el procedimiento que se ha mostrado anteriormente partiendo de N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida y piperidina.

Los datos físicos para los ejemplos de la invención se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto N°	LC/MS [M+H] ⁺	LC/RT min	RMN
1	552,3	2,06	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H)
2	485,5	2,01	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H)
3	516,5	1,96	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 7H), 4,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H)
4	445,3	2,45	
5	489,5	2,12	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H)
6	488,3	1,92	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 4H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H)

ES 2 658 064 T3

(continúa)

	Compuesto N°	LC/MS [M+H] ⁺	LC/RT min	RMN
5	7	498,3	2,12	
	8	489,3	2,12	
	9	552,3	2,06	
10	10	516,5	1,97	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,06 (s, 1H), 8,43 - 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 7H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H)
	11	524,3	2,03	
15	12	417,5	1,46	
	13	524,3	2,02	
	14	493,7	1,99	
20	15	500,3	1,93	RMN H (400 MHz, DMSO) 8,93 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 7H), 4,35 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,59 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H)
25	16	484,5	2,08	RMN H (400 MHz, DMSO) 11,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 5H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H)
30	17	461,9	1,67	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,08 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 5H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H)
	18	404,5	1,94	
35	19	560,3	1,74	
	20	478,5	2,35	
	21	417,5	1,63	
40	22	488,3	1,91	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,14 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 4H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,53 - 7,38 (m, 4H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H)
45	23	402,7	1,97	
	24	571,3	1,68	
	25	476,3	2,31	
50	26	552,3	2,12	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,60 - 7,37 (m, 6H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,19 (m, 2H)
55	27	475,3	2,02	RMN H (400 MHz, DMSO) 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 8H), 5,54 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H)
60	28	574,5	1,77	RMN H (400 MHz, DMSO) 9,19 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 6H), 2,48 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,57 - 1,56 (m, 2H), 1,21 - 1,19 (m, 2H)

65

ENSAYOS

Ensayos para Detectar y Medir Propiedades de Corrección de $\Delta F508$ -CFTR de Compuestos5 Métodos ópticos de potencial de membrana para ensayar propiedades de modulación de compuestos $\Delta F508$ -CFTR

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

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

25 1. Identificación de Compuestos de Corrección

Para identificar moléculas pequeñas que corrigen el efecto del tránsito asociado con $\Delta F508$ -CFTR; se desarrolló un formato de ensayo de HTS de adición única. Las células se incubaron en medios sin suero durante 16 horas a 37 °C en presencia o ausencia (control negativo) de compuesto de ensayo. Como control positivo, se incubaron células sembradas en placas de 384 pocillos durante 16 horas a 27 °C para $\Delta F508$ -CFTR de "corrección de temperatura". Las células se aclararon posteriormente 3X con solución de Krebs Ringers y se cargaron con los colorantes sensibles al voltaje. Para activar $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron forskolina 10 μM y el potenciador de CFTR, genisteína (20 μM), junto con medio sin Cl⁻ a cada pocillo. La adición de medio sin Cl⁻ promovió el flujo de Cl⁻ como respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló ópticamente usando los colorantes de sensor de voltaje a base de FRET.

35 2. Identificación de Compuestos Potenciadores

Para identificar potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de adición doble. Durante la primera adición, se añadió a cada pocillo un medio sin Cl⁻ con o sin compuesto de ensayo. Después de 22 segundos, se añadió una segunda adición de medio sin Cl⁻ que contenía forskolina 2 - 10 μM para activar $\Delta F508$ -CFTR. La concentración de Cl⁻ extracelular después de ambas adiciones fue 28 mM, que promovió el flujo de Cl⁻ como respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló ópticamente usando los colorantes de sensor de voltaje a base de FRET.

45 3. Soluciones

Solución de Baño N° 1: (en mM)	NaCl 160, KCl 4,5, CaCl ₂ 2, MgCl ₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.
Solución de baño sin cloruro:	Las sales de cloruro en la Solución de Baño N° están sustituidas con sales de gluconato.
CC2-DMPE:	Preparado como solución de reserva 10 mM en DMSO y almacenado a -20 °C.
DiSBAC ₂ (3):	Preparado como solución de reserva 10 mM en DMSO y almacenado a -20 °C.

60 4. Cultivo Celular

60 Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR se usan para medidas ópticas del potencial de membrana. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad de un 90 % en medio de Eagle modificado con Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm². Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a 30.000/pocillo en placas revestidas con matrigel de 384 pocillos y se cultivaron durante 2
65 horas a 37 °C antes de su cultivo a 27 °C durante 24 horas para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de

corrección, las células se cultivan a 27 °C o 37 °C con y sin compuestos durante 16 - 24 horas.

Ensayos Electrofisiológicos para someter a ensayo las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de compuestos

5 1. Ensayo de Cámara de Ussing

Se realizaron experimentos de cámara de Ussing en células epiteliales polarizadas que expresaban $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Las células epiteliales FRT $\Delta F508$ -CFTR cultivadas en insertos de cultivo celular de Costar Snapwell se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y las monocapas se cortocircuitaron continuamente usando un Sistema de pinzamiento de Voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA, y, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). La resistencia transepitelial se midió mediante la aplicación de un pulso de 2 mV. En estas condiciones, los epitelios de FRT demostraron resistencias de 4 K Ω /cm² o superiores. Las soluciones se mantuvieron a 27 °C y se burbujeó con aire. El potencial de compensación del electrodo y la resistencia de fluido se corrigieron usando un inserto sin células. En estas condiciones, la corriente refleja el flujo de Cl⁻ a través de los $\Delta F508$ -CFTR expresados en la membrana apical. La I_{SC} se adquirió digitalmente usando una superficie de contacto MP100A-CE y software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

20 2: Identificación de Compuestos de Corrección

El protocolo típico usaba un gradiente de concentración de Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó solución de Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se reemplazó con gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gradiente de concentración de Cl⁻ grande a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar totalmente los $\Delta F508$ -CFTR, se aplicaron forskolina (10 μ M) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 μ M), seguido de la adición del potenciador de CFTR, genisteína (50 μ M).

Tal como se observa en otros tipos celulares, la incubación a baja temperaturas de células FRT que expresan de forma estable $\Delta F508$ -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 10 μ M del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 °C y se lavaron posteriormente 3X antes del registro. La I_{SC} mediada por cAMP y genisteína en células tratadas con compuesto se normalizó a los controles de 27 °C y 37 °C y se expresó como actividad en porcentaje. La incubación previa de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente la I_{SC} mediada por cAMP y genisteína en comparación con los controles de 37 °C.

35 3. Identificación de Compuestos Potenciadores

El protocolo habitual usaba un gradiente de concentración de Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente se usó solución de Ringer normal en la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 μ g/ml), mientras que el NaCl apical se reemplazó con gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gradiente de concentración de Cl⁻ grande a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 min después de la permeabilización con nistatina. Forskolina (10 μ M) y todos los compuestos de ensayo se añadieron a ambos lados de los insertos del cultivo celular. La eficacia de los supuestos potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR se comparó con los del potenciador conocido, genisteína.

45 4. Soluciones

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

Solución apical (en mM): Igual que la solución basolateral con NaCl reemplazado con Gluconato de Na (135).

55 5. Cultivo Celular

Células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresaban $\Delta F508$ -CFTR (FRT $\Delta F508$ -CFTR) se usaron para experimentos de cámara de Ussing para los supuestos moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados a partir de nuestros ensayos ópticos. Las células se cultivaron en insertos de cultivo celular de Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37 °C y con CO₂ al 5 % en medio F-12 de Ham modificado con Coon complementado con suelo bovino fetal al 5 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 μ g/ml de estreptomycin. Antes del uso para la caracterización de la actividad del potenciador de los compuestos, las células se incubaron a 27 °C durante 16 - 48 horas para corregir los $\Delta F508$ -CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos de correcciones, las células se incubaron a 27 °C o 37

°C con y sin los compuestos durante 24 horas.

6. Registros de células enteras

5 La corriente macroscópica de $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 corregidas con temperatura y compuesto de ensayo que expresaban de forma estable $\Delta F508$ -CFTR se controlaron usando el registro de células enteras de parche perforado. En resumen, los registros del ensayo de fijación de voltaje de $I_{\Delta F508}$ se realizaron a temperatura ambiente usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron a paso bajo a 10 kHz. Las pipetas tenían una resistencia de 5 - 6 M Ω cuando se llenaron con la solución intracelular. En estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado para Cl⁻ (E_{Cl}) a temperatura ambiente fue -28 mV. Todos los registros tenían una resistencia de sellado > 20 G Ω y una resistencia en serie < 15 M Ω . La generación de pulsos, adquisición de datos, y análisis se realizaron usando un PC equipado con una superficie de contacto Digidata 1320 A/D en conjunto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía < 250 μ l de solución salina y se perfundió 15 continuamente a una velocidad de 2 ml/min usando un sistema de perfusión impulsado por la gravedad.

7. Identificación de Compuestos de Corrección

20 Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad de los $\Delta F508$ -CFTR funcionales en la membrana plasmática, nosotros usamos las técnicas de registro de parche perforado que se han descrito anteriormente para medir la densidad de la corriente después de tratamiento de 24 horas con los compuestos de corrección. Para activar totalmente los $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron a las células forskolina 10 μ M y genisteína 20 μ M. En nuestras condiciones de registro, la densidad de corriente después de incubación de 24 horas a 27 °C fue mayor que la observada después de la incubación de 24 horas a 37 °C. Estos resultados son 25 consistentes con los efectos conocidos de la incubación a baja temperatura sobre la densidad los $\Delta F508$ -CFTR en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección sobre la densidad de corriente de CFTR, las células se incubaron con 10 μ M del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 °C y la densidad de la corriente se comparó con la de los controles a 27 °C y 37 °C (% de actividad). Antes del registro, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para retirar cualquier compuesto de ensayo remanente. La incubación 30 previa con 10 μ M de compuestos de corrección aumentó significativamente la corriente dependiente de cAMP y genisteína en comparación con los controles a 37 °C.

8. Identificación de Compuestos Potenciadores

35 La capacidad de los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR para aumentar la corriente macroscópica de Cl⁻ de $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 que expresaban de forma estable $\Delta F508$ -CFTR también se investigó usando técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos evocaron un aumento dependiente de la dosis en $I_{\Delta F508}$ con potencia y eficacia similar observada en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial de inversión antes y durante la aplicación del potenciador era 40 de aproximadamente -30 mV, que es el E_{Cl} calculado (-28 mV).

9. Soluciones

45 Solución intracelular (en mM): aspartato de Cs (90), CsCl (50), MgCl₂ (1), HEPES (10), y 240 μ g/ml de anfotericina-B (el pH se ajustó a 7,35 con CsOH).

Solución extracelular (en mM): N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), MgCl₂ (2), CaCl₂ (2), HEPES (10) (el pH se ajustó a 7,35 con HCl).

50

10. Cultivo Celular

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan $\Delta F508$ -CFTR de forma estable se usan para los registros de células enteras. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad de un 90 % en medio de Eagle complementado con Dulbecco con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm². Para los registros de células enteras, se sembraron 2.500 – 5.000 células en cubreobjetos de vidrio revestidos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 °C antes de usarlos para someter a ensayo la actividad de los potenciadores; y se incubó con o sin el compuesto de corrección a 37 °C para medir la actividad de los correctores. 55

60

11. Registros de canal único

Las actividades de canal único de $\Delta F508$ -CFTR corregidos por temperatura expresados de forma estable en células NIH3T3 y actividades de los compuestos del potenciador se observaron usando parches de membrana extirpada de dentro a fuera. En resumen, se realizaron registros de fijación de voltaje de la actividad de un canal 65

único a temperatura ambiente con un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y de paso bajo filtrada a 400 Hz. Las pipetas de parche se fabricaron a partir de vidrio de Corning Kovar Sealing N° 7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tenían una resistencia de 5 - 8 MΩ cuando se llenaron con la solución extracelular. El ΔF508-CFTR se activó después de la escisión, por adición de Mg-ATP 1 mM, y 75 nM de la proteína quinasa dependiente de cAMP, subunidad catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Después de que se estabilizara la actividad del canal, el parche se perfundió usando un sistema de microperfusión impulsado por la gravedad. El flujo de entrada se puso adyacente al parche, dando como resultado intercambio total de la solución en 1 - 2 segundos. Para mantener la actividad de ΔF508-CFTR durante la perfusión rápida, el inhibidor de F⁻ no específico de fosfatasa (NaF 10 mM) se añadió a la solución de baño. En estas condiciones de registro, la actividad del canal permaneció constante durante toda la duración del registro de parche (hasta 60 min). Las corrientes producidas por la carga positiva pasando de las soluciones intra a extracelulares (aniones moviéndose en la dirección opuesta) se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

La actividad del canal se analizó para parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aperturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de canal único, los datos registrados a partir de 120 segundos de la actividad de ΔF508-CFTR se filtraron "fuera de línea" a 100 Hz y a continuación se usaron para construir histogramas de amplitud de todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas usando el software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad abierta (P_o) se determinaron a partir de 120 segundos de actividad del canal. La P_o se determinó usando el software Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$, en la que I = corriente media, i = amplitud de la corriente de canal único, y N = número de canales activos en el parche.

12. Soluciones

Solución extracelular (en mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), CaCl₂ (5), MgCl₂ (2), y HEPES (10) (el pH se ajustó a 7,35 con Tris base).

Solución intracelular (en mM): NMDG-Cl (150), MgCl₂ (2), EGTA (5), TES (10), and Tris base (14) (el pH se ajustó a 7,35 con HCl).

13. Cultivo Celular

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan de forma estable ΔF508-CFTR se usan para registros de pinzamiento zonal de membrana escindida. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad de un 90 % medio de Eagle modificado con Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/estrep, y HEPES 25 mM en matraces para cultivo de 175 cm². Para registros de canal único, se sembraron 2.500 – 5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio revestidos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 horas a 27 °C antes de su uso.

Los compuestos a modo de ejemplo de la Tabla 1 tienen una actividad con un intervalo de aproximadamente 10 nM y 10 μM tal como se mide usando los ensayos que se han descrito anteriormente en el presente documento. Se encuentra que los compuestos a modo de ejemplo de la Tabla 1 son suficientemente eficaces tal como se mide usando los ensayos que se han descrito anteriormente en el presente documento. Los compuestos 1-4 y 6-28 son ejemplos de referencia.

Tabla 3.

Registros de IC ₅₀ /EC ₅₀ +++ <= 2,0 uM < ++ <= 5,0 uM < +		
Registros de Actividad en Porcentaje: + <= 25,0 < ++ <= 100,0 < +++		
Compuesto N°	EC ₅₀ Registrada	Eficacia Máx Registrada
1	+	++
2	+++	+++
3	+++	++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	++
15	+++	++
16	+++	+++
17	+++	++
18	+++	+++
19	+++	++
20	+++	+++
21	+++	++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	++
25	+++	+++
26	+++	++
27	+++	+++
28	+++	++

55 OTRAS REALIZACIONES

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito en conjunción con la descripción detallada de la misma, la descripción precedente se pretende que ilustre y no que limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones añadidas.

60

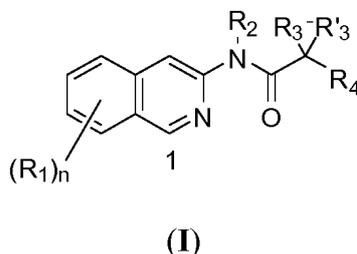
65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10



15

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

R₁ es un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido unido a la posición 1 del anillo de isoquinolina;

20

R₂ es hidrógeno, p un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R₃ y R'₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C₃₋₇ opcionalmente sustituido;

R₄ es un fenilo opcionalmente sustituido; y

n es 1.

25

en el que los sustituyentes opcionales para arilo son alifático [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; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzofusionado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifáticocarbonilo; (cicloalifático) carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático) alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, alifáticosulfinilo o cicloalifáticosulfinilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoil; sulfamida; o carbamoilo;

30

en el que los sustituyentes opcionales para heteroarilo son alifático [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; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, alifáticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, alifáticosulfinilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoil; sulfamida; o carbamoilo;

35

40

en el que los sustituyentes opcionales para heterocicloalifático son alifático [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, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carboniloamino, (cicloalifático)carboniloamino, ((cicloalifático) alifático)carboniloamino, (arilo)carboniloamino, (aralifático)carboniloamino, (heterocicloalifático)carboniloamino, ((heterocicloalifático) alifático)carboniloamino, (heteroarilo)carboniloamino, o (heteroaralifático)carboniloamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilocarbonilooxi], 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, alquilosulfonilo o arilosulfonilo], sulfinilo [por ejemplo, alquilosulfinilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilosulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoil, sulfamida, oxo, o carbamoilo;

50

en el que el término "alifático" abarca los términos alquilo, alqueno, alquino;

55

en el que los sustituyentes opcionales para un grupo alquilo son halo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (alifático) carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquiloalquilo)carboniloamino, arilcarboniloamino, aralquilcarboniloamino, (heterocicloalquilo)carboniloamino, (heterocicloalquiloalquilo)carboniloamino, heteroarilcarboniloamino, heteroaralquilcarboniloamino], amino [por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, o heterocicloalifáticoamino], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoil, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoil, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcocarbonilo, alquilocarboniloxi, o hidroxilo;

60

65

en el que los sustituyentes opcionales para un grupo alqueno son halo, cicloalifático, heterocicloalifático,

arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, acilo [por ejemplo, alifáticocarbonilo, cicloalifáticocarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalifáticocarbonilo o heteroarilcarbonilo], amido [por ejemplo, (cicloalquiloalquilo)carboniloamino, arilcarboniloamino, aralquilocarboniloamino, (heterocicloalquilo)carboniloamino, (heterocicloalquiloalquilo) carboniloamino, heteroarilcarboniloamino, heteroaralquilocarboniloamino alquiloaminocarbonilo, cicloalquiloaminocarbonilo, heterocicloalquiloaminocarbonilo, ariloaminocarbonilo, o heteroariloaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino, o alifáticosulfoniloamino], sulfonilo [por ejemplo, alquilosulfonilo, cicloalifáticosulfonilo, o arilosulfonilo], sulfínico, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoil, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoil, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroariloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilocarboniloxi, o hidroxilo;

en el que los sustituyentes opcionales para un grupo alquínico son aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, alifáticosulfanilo o cicloalifáticosulfanilo], sulfínico [por ejemplo, alifáticosulfínico o cicloalifáticosulfínico], sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo, alifáticoaminosulfonilo, o cicloalifáticosulfonilo], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquiloaminocarbonilo, alquilocarboniloamino, cicloalquiloaminocarbonilo, heterocicloalquiloaminocarbonilo, cicloalquilocarboniloamino, ariloaminocarbonilo, arilcarboniloamino, aralquilocarboniloamino, (heterocicloalquilo)carboniloamino, (cicloalquiloalquilo)carboniloamino, heteroaralquilocarboniloamino, heteroarilcarboniloamino o heteroariloaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoil, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilocarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático) carbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoil, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático) oxi, o (heteroarilo)alcoxi;

en el que los sustituyentes opcionales para cicloalifático son alifático [por ejemplo, alquilo, alquénico, o alquínico], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroarilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carboniloamino, (cicloalifático)carboniloamino, ((cicloalifático)alifático)carboniloamino, (arilo)carboniloamino, (aralifático)carboniloamino, (heterocicloalifático)carboniloamino, ((heterocicloalifático)alifático)carboniloamino, (heteroarilo) carboniloamino, o (heteroaralifático)carboniloamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxycarbonilo, o alquilocarboniloxi], 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, alquilosulfonilo and arilosulfonilo], sulfínico [por ejemplo, alquilosulfínico], sulfanilo [por ejemplo, alquilosulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoil, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

para su uso en un método para tratar o disminuir la severidad de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad se selecciona del grupo de fibrosis quística, asma, EPOC inducida por tabaco, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, como enfermedad de células I/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, Diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a defectos de procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjögren, dicho método comprendiendo la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un R_1 está sustituido con 1, 2 ó 3 de - $Z^D R_9$; en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcionales e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$ o $-NR^E SO_2-$; cada R_9 es independientemente R^E , $-OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ o $-N^+(CH_3)_3$; y cada R^E es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido.

3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un R_1 es fenilo opcionalmente sustituido

con 1 ó 2 de $-Z^D R_9$; un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 $-Z^D R_9$; o un heterocicloalifático, opcionalmente sustituido con 1 $-Z^D R_9$.

4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un R_1 se selecciona del grupo que consiste de

5

10

15

20

25

30

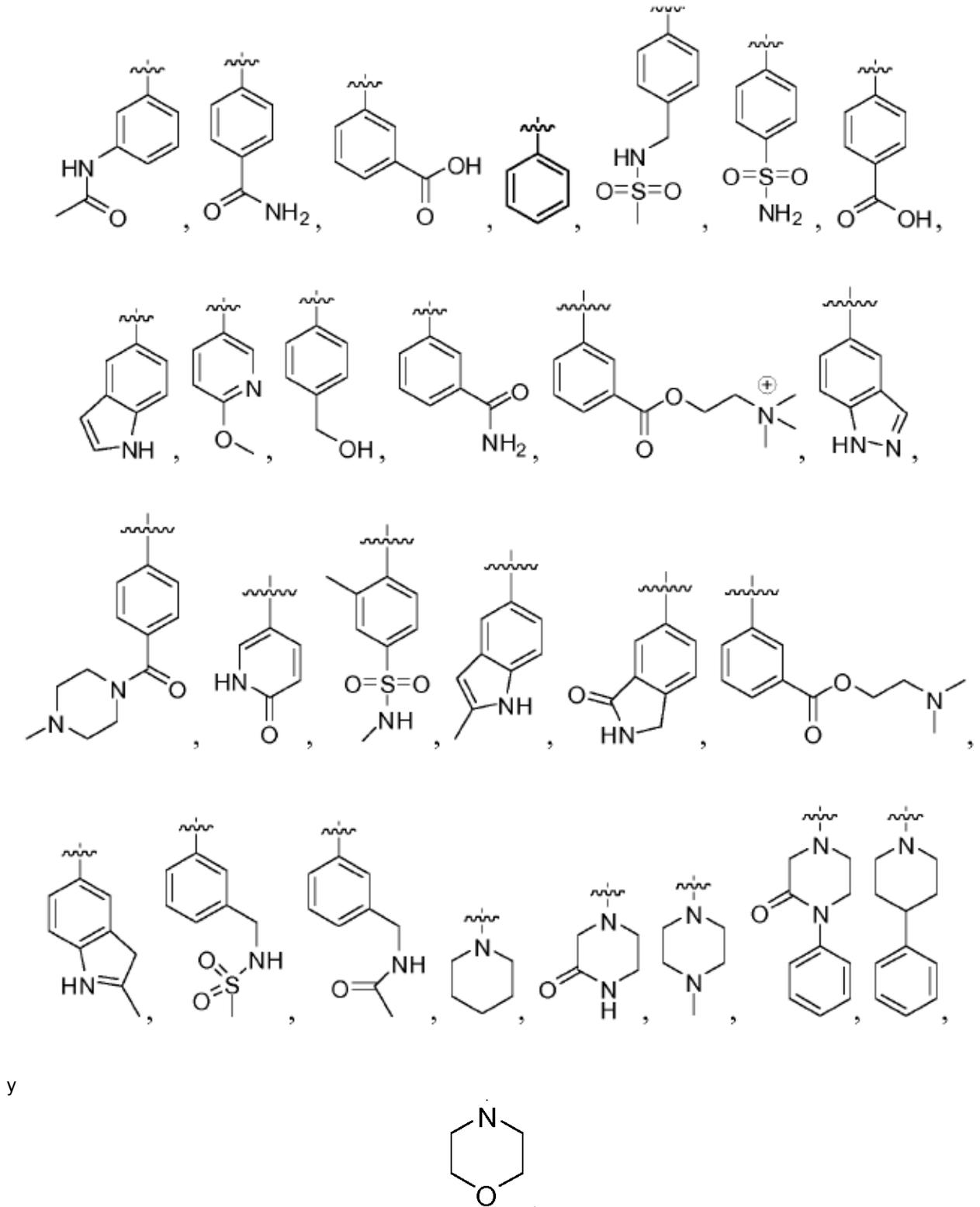
35

40

45

50

55

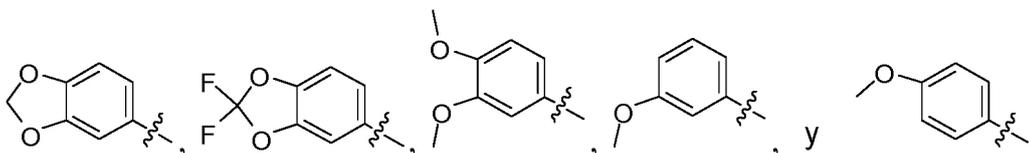


5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₃ y R'₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C₃₋₇, en particular un anillo de ciclopropilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₄ es uno seleccionado del grupo consistente de

5

10

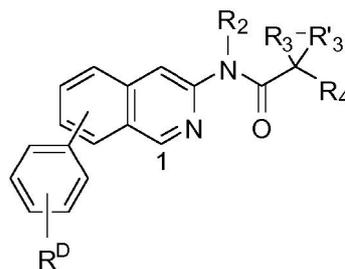


7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (III):

15

20

25



(III)

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

30

R^D es -Z^DR₉; en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcional e independientemente reemplazadas con -CO-, -CONR^E-, -CO₂-, -NR^ECO₂-, -O-, -NR^ECO-, -SO₂-, -NR^E-, -SO₂NR^E- o -NR^ESO₂-.

35

R₉ es R^E, -OH, -NH₂, -(CH₃)₂, o N⁺(CH₃)₃;

R^E es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R₂ es H o alifático C₁₋₈;

R₃ y R'₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalifático C₃₋₇;

40

R₄ es un fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de -Z^CR₈, en el que cada Z^C es independientemente un enlace o una cadena alifática C₁₋₆ ramificada o lineal opcionalmente sustituida en el que hasta dos unidades de carbono de Z^C están opcional e independientemente reemplazados por -O-; o

R₄ es un fenilo sustituido con dos casos de -Z^CR₈, que tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-8 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático con hasta 2 átomos del anillo siendo O; y

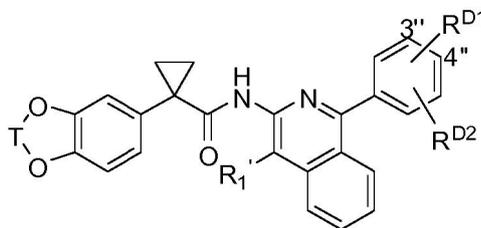
45

R₈ es un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IV:

50

55



IV

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

60

T es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida, en la que cada una de las unidades de carbono está opcional e independientemente reemplazada con, -CF₂;

R₁' es hidrógeno;

65

R^{D1} está unido al carbono en la posición 3'' o 4'';

R^{D1} y R^{D2} son $-Z^D R_9$, en el que cada Z^D es independientemente un enlace o una cadena alifática C_{1-6} ramificada o lineal opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de carbono de Z^D están opcionalmente e independientemente reemplazadas con $-CO-$, $-CONR^E-$, $-CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$ o $-NR^E SO_2-$;

5 R_9 es R^E , $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$ o $-N^+(CH_3)_3$;

o

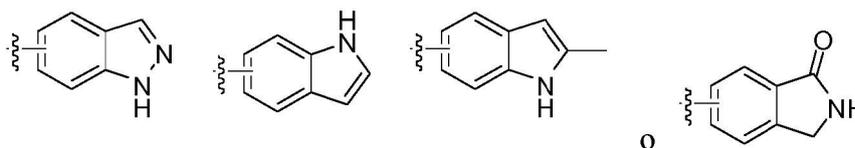
R^{D1} y R^{D2} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros con hasta 3 miembros del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O y NR^E ; y

R^E es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido.

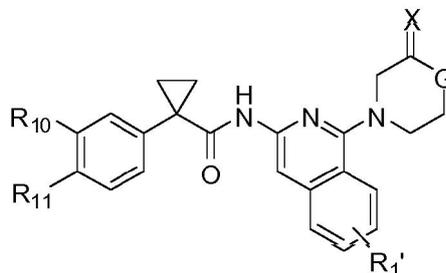
15 **9.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que T se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-CF_2-$ o en el que R^{D1} es $-CO_2H$ unido al carbono número 3", R^{D2} es H, T es $-CF_2-$, y R_1' es H, o en el que R^{D1} es $-CO_2H$ unido al carbono número 4", R^{D2} es H, T es $-CF_2-$ y R_1' es H.

20 **10.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^{D1} y R^{D2} , tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 átomos del anillo seleccionados independientemente del grupo consistente de O y NR^E .

25 **11.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^{D1} y R^{D2} , tomados junto con los átomos de carbono que contienen fenilo, es 3" y 4", es



30 **12.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (VI):



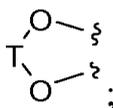
(VI)

en la que

G es $-O-$, $-CHR_9-$ o $-NR_9-$;

X es O o H,H;

50 R_{10} y R_{11} son independientemente H o alcoxi; o R_{10} y R_{11} tomados juntos forman



T es $-CH_2-$, $-CF_2-$ o $-C(CH_3)_2-$;

R_9 es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-8} opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido; y

R_1' es H.

60 **13.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R_9 es alifático, arilo, metilo o fenilo o en el que R_{11} es alcoxi.

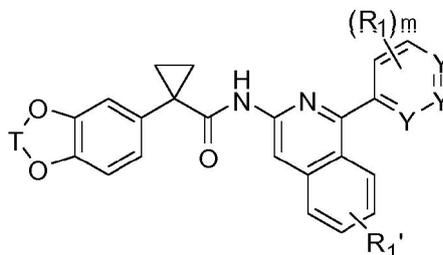
65 **14.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que G es $-NR_9-$, R_9 es metilo, y X es H,H, o

en el que G es -NR₉-, R₉ es fenilo, y X es O, o en el que G es -CHR₉-, R₉ es fenilo y X es H,H, o en el que G es -NR₉-, R₉ es H y X es O, o en el que G es -NR₉-, R₉ es metilo, X es H,H, R₁₁ es metoxi y R₁₀ es H, o en el que G es -CHR₉-, R₉ es fenilo, X es H,H, R₁₁ es metoxi y R₁₀ es H, o en el que G es -NR₉-, R₉ es H, X es O, R₁₁ es metoxi y R₁₀ es H.

5

15. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (VII):

10



15

(VII)

20

en la que Y es CH o N siempre que al menos una Y sea N;

m es un número entero de 0 a 4 inclusive;

T es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida, en la que cada una de las unidades de carbono está opcional e independientemente reemplazada por -CF₂-; y

R₁' es hidrógeno.

25

16. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que T es -CH₂- o -CF₂-, o en el que la Y en la posición meta es N, o en el que m es 1.

30

17. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R₁ es alcoxi o metoxi.

30

18. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es uno de los siguientes:

35

1	2	3
4	5	6

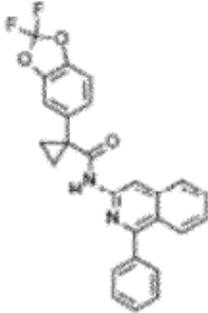
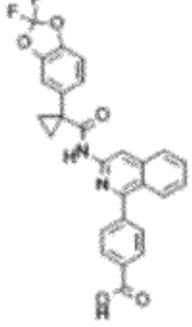
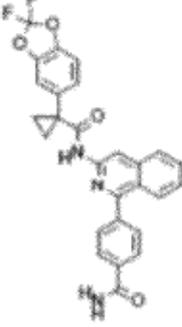
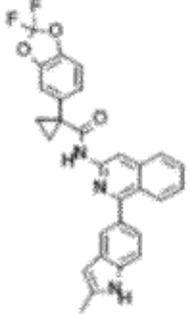
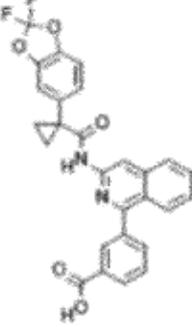
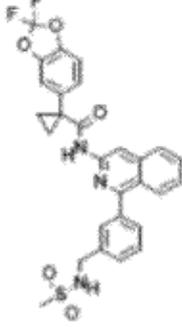
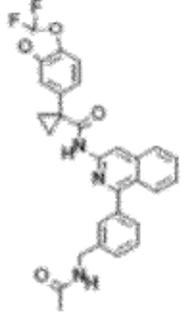
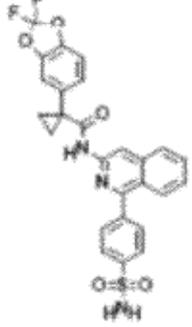
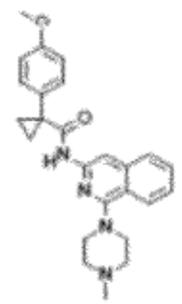
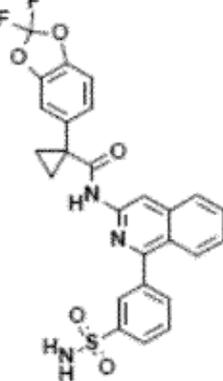
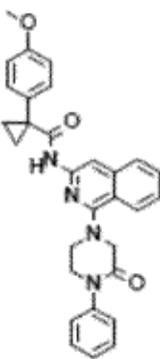
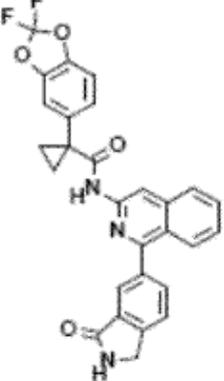
50

55

60

65

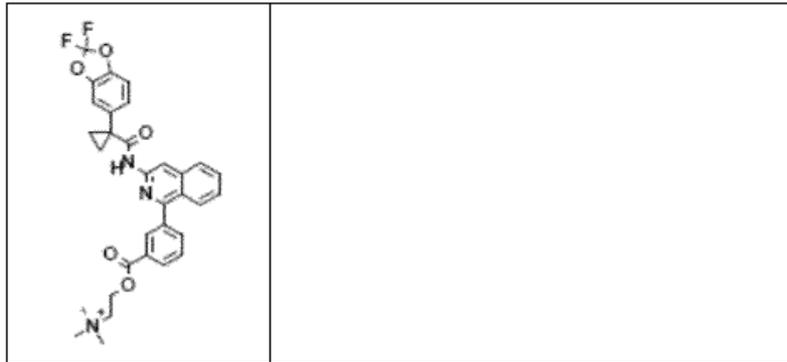
(continuación)

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 		
<p>7</p>	<p>8</p>	<p>9</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 		
<p>10</p>	<p>11</p>	<p>12</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 		
<p>13</p>	<p>14</p>	<p>15</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 		
<p>16</p>	<p>17</p>	<p>18</p>

(continuación)

19	20	21
22	23	24
25	26	27
28		

(continuación)



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65