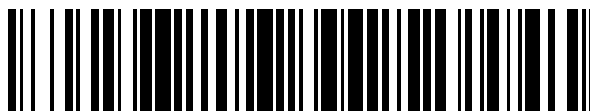


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 944**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2014 PCT/EP2014/066806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2014 E 14749783 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3030568**

54 Título: **Tieno[2,3-c]piranos como moduladores CFTR**

30 Prioridad:

08.08.2013 EP 13179671
10.10.2013 GB 201317935

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2018

73 Titular/es:

GALAPAGOS NV (100.0%)
Generaal De Wittelaan L11/A3
2800 Mechelen, BE

72 Inventor/es:

VAN DER PLAS, STEVEN EMIEL;
MARTINA, SÉBASTIEN LAURENT XAVIER;
DROPSIT-MONTOVERT, SÉBASTIEN JEAN-
JACQUES CÉDRIC;
ANDREWS, MARTIN JAMES INGLIS y
KELGTERMANS, HANS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 691 944 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tieno[2,3-c]piranos como moduladores CFTR

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea n.º EP13179671.6 presentada el 8 de agosto de 2013; y la solicitud del Reino Unido N° GB1317935.3 presentada el 10 de octubre de 2013.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y a su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la producción de un compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

Antecedentes de la invención

15 Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana homólogas que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, agentes xenobióticos, aniones, etc.) que unen y usan la adenosina trifosfato celular (ATP) para sus actividades específicas. Se descubrió que algunos de estos transportadores defendían células malignas cancerosas contra agentes quimioterapéuticos, actuando como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP 1). Hasta el momento, se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias según su identidad y función de secuencia.

20 Los transportadores ABC brindan protección contra compuestos ambientales nocivos al regular una variedad de funciones fisiológicas importantes dentro del cuerpo y, por lo tanto, representan dianas farmacológicas importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos del transportador, transporte de drogas celulares hacia el exterior y otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador ABC puede ser beneficiosa.

25 El canal aniónico mediado por cAMP/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de transportadores ABC comúnmente asociado con enfermedades, que se expresa en una variedad de tipos de células, incluidas las células epiteliales secretoras y de absorción, donde regula el flujo aniónico a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas.

30 La actividad de CFTR en las células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluido el tejido respiratorio y digestivo. (Quinton, 1990)

35 El gen que codifica CFTR ha sido identificado y secuenciado (Kerem et al., 1989). CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un dominio regulatorio (R) grande y polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

40 La fibrosis quística está causada por un defecto en este gen que induce mutaciones en CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más común en los humanos y afecta al ~0,04% de los individuos blancos (Bobadilla et al., 2002), por ejemplo, en los Estados Unidos, aproximadamente uno de cada 2.500 bebés se ve afectado, y hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin aparentes efectos negativos; además, los sujetos que llevan una copia única del gen exhiben una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen CF dentro de la población.

Por el contrario, las personas con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y fatales de la FQ, incluidas las infecciones pulmonares crónicas.

45 En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR epitelial respiratorio endógeno no confieren permeabilidad a cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en el pulmón y otros tejidos, lo que conduce a una menor secreción de aniones apicales e interrupciones del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones causa un aumento de la acumulación de moco y agentes patógenos en el pulmón, desencadenando infecciones microbianas que finalmente causan la muerte en pacientes con FQ.

50 Más allá de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ también sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que resultan en la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística sufren una disminución de la fertilidad, mientras que los hombres son infértiles.

Se ha identificado una variedad de mutaciones causantes de enfermedad a través del análisis de secuencia del gen CFTR de los cromosomas CF (Kerem et al., 1989). $\Delta F508$ -CFTR, la mutación de CF más común (presente en al menos 1 alelo en ~ 90% de pacientes con FQ) y que ocurre en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística, contiene una delección de aminoácido de fenilalanina 508. Esta eliminación evita que la proteína naciente se doble correctamente, proteína que a su vez no puede salir del retículo endoplásmico (ER) y transportarse a la membrana plasmática, y luego degradarse rápidamente. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que en las células que expresan CFTR natural. Además del transporte bloqueado, la mutación da como resultado una apertura del canal defectuosa. De hecho, incluso si se permite que $\Delta F508$ -CFTR alcance la membrana plasmática celular mediante un rescate a baja temperatura (27°C), donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por cAMP, su actividad disminuye significativamente en comparación con WT-CFTR (Pasyk y Foskett, 1995).

También se han identificado otras mutaciones con menor incidencia que alteran la regulación del canal o la conductancia del canal. En el caso de los mutantes de regulación de canales, la proteína mutada se transporta y localiza adecuadamente a la membrana plasmática pero no puede activarse o no puede funcionar como un canal de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo ubicadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos). Ejemplos de estas mutaciones son G551D, G178R, G1349D. Las mutaciones que afectan a la conductancia de cloruro tienen una proteína CFTR que se transporta correctamente a la membrana celular pero que genera un menor flujo de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio de membrana), ejemplos de estas mutaciones son R117H y R334W.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjogren.

La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire progresiva e irreversible, que se debe a la hipersecreción de moco, la bronquiolitis y el enfisema. Un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y el deterioro del aclaramiento mucociliar que es común en la EPOC podría consistir en el uso de activadores de CFTR mutantes o naturales. En particular, el aumento de la secreción de aniones a través del CFTR puede facilitar el transporte de fluidos al líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. El aclaramiento mucociliar mejorado resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con la EPOC.

La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas y un perfil anormal de lípidos, proteínas y mucina en la película lagrimal. Muchos factores pueden causar la enfermedad del ojo seco, algunos de los cuales incluyen la edad, la artritis, la cirugía ocular Lasik, quemaduras químicas/térmicas, medicamentos, alergias y enfermedades, como la fibrosis quística y el síndrome de Sjogrens. El aumento de la secreción de aniones a través de CFTR podría mejorar el transporte de fluido desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo, y finalmente mejorar la hidratación corneal, lo que ayuda a aliviar los síntomas asociados a la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjogrens es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune daña las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluidos el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas siguientes incluyen ojo seco, boca y vagina, así como también enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogrens también se asocia con artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiotitis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad radica en un transporte defectuoso de las proteínas, cuyas opciones de tratamiento son limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Además de la FQ, el transporte de proteínas defectuoso inducido por $\Delta F508$ -CFTR ha demostrado ser la base subyacente para una amplia gama de otras enfermedades, en particular enfermedades en las que el funcionamiento defectuoso del retículo endoplásmico (ER) puede prevenir que la proteína CFTR salga de la célula, y/o la proteína mal plegada se degrade (Morello et al., 2000; Shastry, 2003; Zhang et al., 2012).

Una serie de enfermedades genéticas se asocian con un procesamiento ER defectuoso equivalente al defecto observado con CFTR en la FC como la glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (α -1-antitripsina (variante PiZ)), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (procolágeno Tipo I, II o IV), hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), deficiencia de ACT (α -1-antiquimiotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisaria (receptor de la hormona vasopresina N2), DI neopénica (aquaporina II), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaes-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasma supranuclear progresivo, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina como la enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebellar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (defecto del procesamiento de la proteína del prión), enfermedad de Fabry (α -galactosidasa lisosómica A), síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjogren.

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

- 5 Independientemente de la causa, el transporte excesivo de cloro se observa en todas las diarreas y produce deshidratación, acidosis, deterioro del crecimiento y muerte. Las diarreas agudas y crónicas siguen siendo un problema médico importante en todo el mundo, y son un factor importante en la malnutrición, lo que lleva a la muerte en niños menores de cinco años (5.000.000 de muertes/año). Además, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII) y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la diarrea es una condición peligrosa.
- 10 El documento WO 2012/154888 describe derivados de tetrahidrotieno[2,3-c]pirano para su uso en el tratamiento de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis, en donde la afección es la fibrosis quística.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos capaces de modular CFTR. En particular, la presente invención describe compuestos que pueden actuar como moduladores de CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística administrando los compuestos de la invención.

15

Breve descripción de las figuras

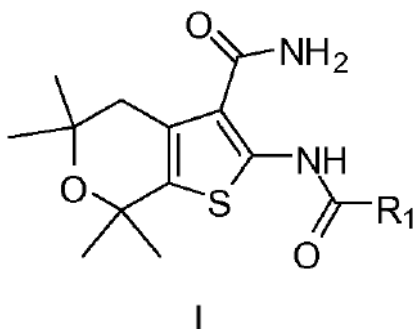
Figura 1: muestra el aumento actual medido en el ensayo TECC para el compuesto comparativo y un compuesto de la invención frente a diversas concentraciones del compuesto de ensayo (50, 100 y 200 nM)

20 Sumario de la invención

La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos y su capacidad para actuar como moduladores de CFTR y que pueden ser útiles para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y un compuesto de la invención métodos para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

25

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



donde

- 30 R¹ es
- cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
 - heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,

35 -arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,

 - heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o

40 -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente,

cada R² se selecciona de

- halo,
- OH,
- -CN,

- 5 - -alquilo OC(=O)C₁₋₄
 - -alcoxi C(=O)-C₁₋₄

- oxo,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),

10 cada R³ se selecciona de

- halo,
- -OH,
- -CN,

- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),

- 15 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
 - alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
 - cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico,

- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,

20 - heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S,

- heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y

- -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;

25 cada R⁴ se selecciona de

- halo,
- OH,

- cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico,

- -CN, y

30 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),

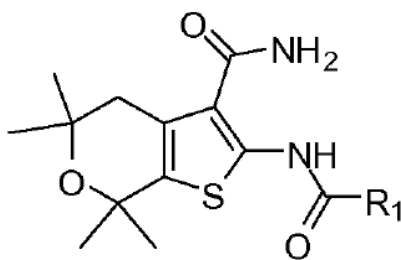
cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de

- o halo,
- o OH,
- o -OP(=O)₂OH,

- 35
- o -CN,
 - o -NR^{6a}R^{6b}, y
 - o alcoxi C₁₋₄; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



I

donde

R¹ es

- 5 - cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,
- 10 - heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente,
- cada R² se selecciona de
- halo,
- 15 - OH,
- -CN,
- -alquilo OC(=O)C₁₋₄
- -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
- oxo,
- 20 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),
- cada R³ se selecciona de
- halo,
- -OH,
- 25 - -CN,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- cicloalquilo C₃₋₇,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos
- 30 seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;
- cada R⁴ se selecciona de

- halo,
- OH,
- -CN, y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),

5 cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de

- o halo,
- o OH,
- o -CN,
- o -NR^{6a}R^{6b} y

10 o alcoxi C₁₋₄; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística causada por mutaciones de clase I, II, III, IV y/o VI.

15 En una realización alternativa, los compuestos de la invención tienen una actividad potenciadora.

En otro aspecto particular, los compuestos de la invención exhiben baja actividad sobre las enzimas CYP, lo que puede dar como resultado un bajo potencial de interacción fármaco-fármaco, y, en consecuencia, puede ser ventajoso para pacientes bajo múltiples terapias.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

25 Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento descritos en este documento, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y se usan.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado para uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

30 En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención con los protocolos sintéticos representativos y las rutas descritas más adelante en este documento.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

35 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

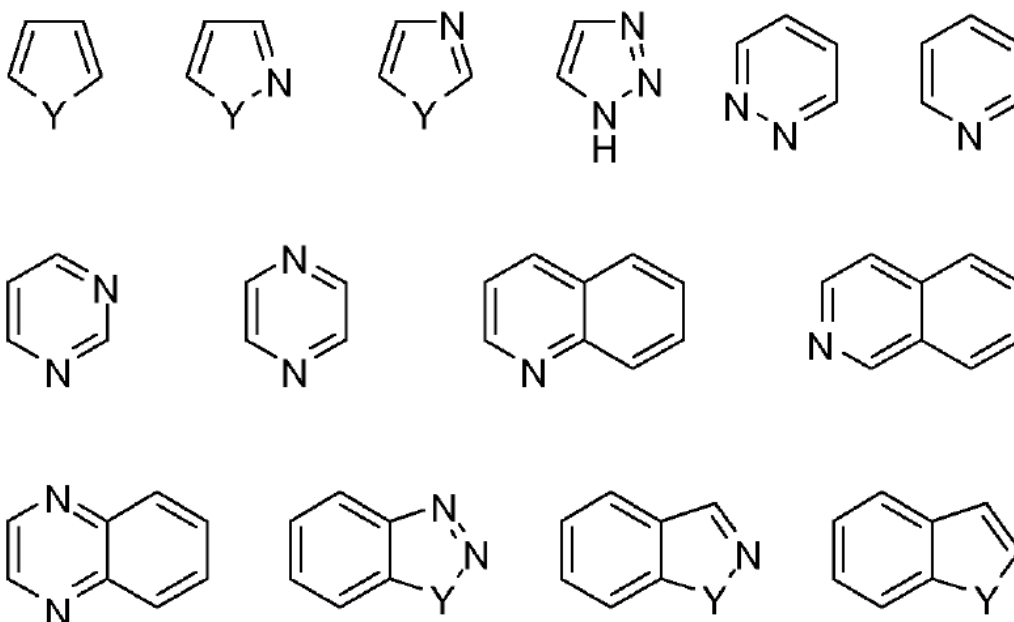
40 Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que, cuando se describe en la presente memoria, cualquiera de los restos definidos más adelante puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas están destinadas a incluir tales restos sustituidos dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" se debe definir como se establece a continuación. Se debe entender además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.

Los artículos "un" y "uno/a" pueden usarse en este documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

- 5 'Alquilo' significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado con la cantidad de átomos de carbono especificada. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Más particularmente, alquilo inferior significa que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo particular adicional tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de cadena lineal incluyen metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo o butilo están unidos a una cadena de alquilo lineal; los ejemplos de los grupos de cadena ramificada incluyen isopropilo, isobutilo, t-butilo e isoamilo.
- 10 "Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁶, donde R²⁶ es alquilo con el número de átomos de carbono especificado. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.
- 15 "Alquilenilo" se refiere a grupos radicales alqueno divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-) o -CH(CH₃)- y similares.
- 20 'Alqueniilo' se refiere a grupos de hidrocarburos monovalentes olefínicamente (insaturados) con el número de átomos de carbono especificado. El alqueniilo particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada y que tiene al menos 1, y particularmente de 1 a 2, sitios de insaturación olefínica. Los grupos alqueniilo particulares incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-propeniilo (-CH₂CH=CH₂), isopropeniilo (-C(CH₃)=CH₂) y similares.
- 'Amino' se refiere al radical -NH₂.
- 25 "Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. En particular, ariilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclica o policíclica, con el número de átomos del anillo especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros del anillo. Cuando el grupo ariilo es un sistema de anillo monocíclico, contiene preferentemente 6 átomos de carbono. Particularmente, los grupos ariilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.
- 30 "Cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo no aromática, monocíclica o policíclica, con el número de átomos del anillo especificado. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 10 átomos de carbono y, en particular, de 3 a 7 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 'Ciano' se refiere al radical -CN.
- 35 'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.
- 40 'Hetero', cuando se usa para describir un compuesto o grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarburo descritos anteriormente tal como alquilo, p.ej. heteroalquilo, cicloalquilo, p.ej. heterocicloalquilo, ariilo, p.ej. heteroarilo, y similares que tienen de 1 a 4 y, particularmente, de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 ó 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo.
- 45 "Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 10 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada por anillos consensados de cinco y seis miembros o dos anillos consensados de seis miembros o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos consensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo, un solo
- 50 heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos
- 55

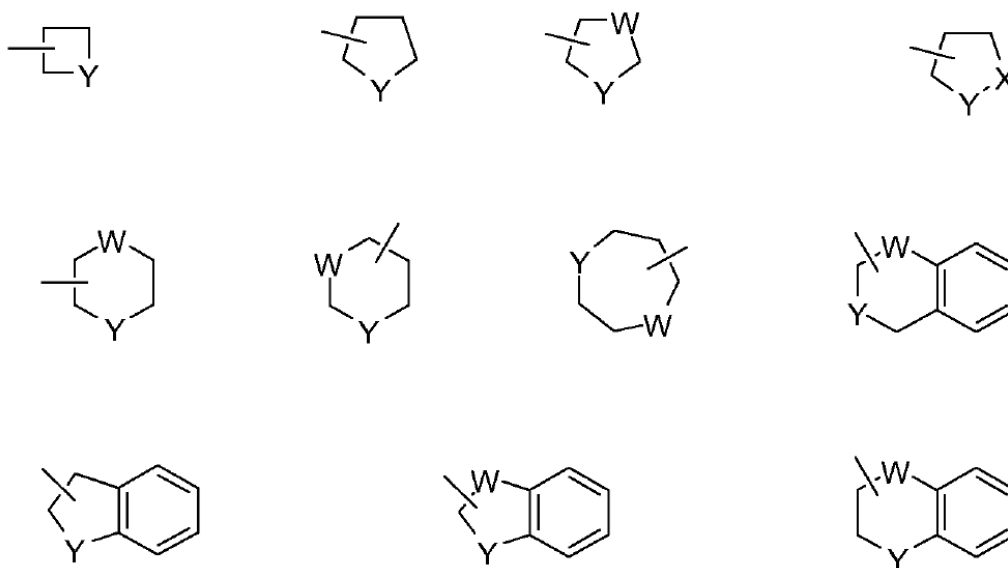
que contienen un anillo de cinco miembros consensado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros consensado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, los grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolicina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos consensados de seis miembros incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolicina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona de $>C(=O)$, NH, O y S.

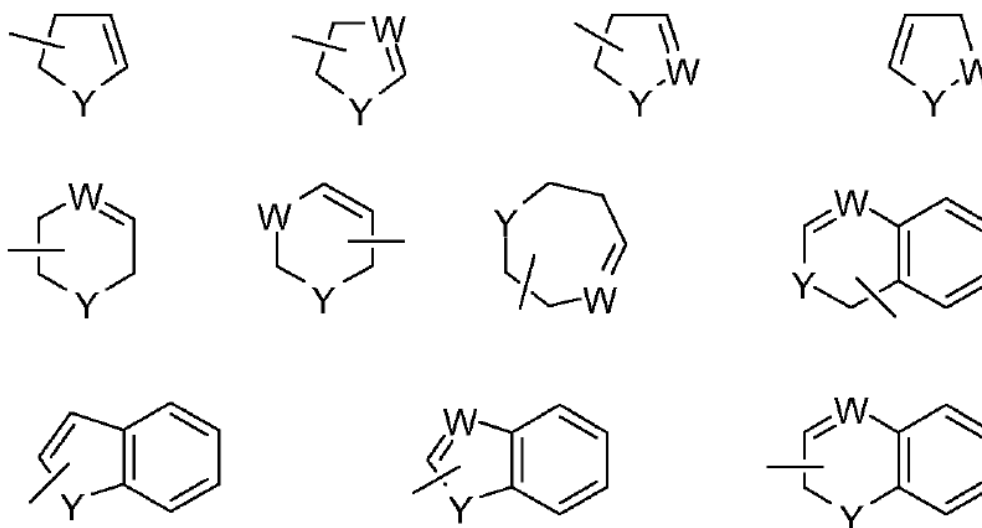
Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo" significa una estructura de anillo estable no aromática, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. La estructura de anillo no aromático puede tener de 4 a 10 miembros de anillo, y en particular de 4 a 7 miembros de anillo. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y solo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro-piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas, tales como N-metilpiperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Otros ejemplos adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquilpiperidinas tales como N-metilpiperidina. Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran a continuación



en el que cada W se selecciona de CH₂, NH, O y S; y cada Y se selecciona de NH, O, C(=O), SO₂ y S.

Como se usa en este documento, el término "heterocicloalqueno" significa un "heterocicloalquilo", en el que se reduce un enlace del anillo, por lo que el anillo comprende un doble enlace. Ejemplos particulares de grupos heterocicloalqueno se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:

5



en el que cada W se selecciona de CH₂, NH, O y S; y cada Y se selecciona de NH, O, C(=O), SO₂ y S.

'Hidroxilo' se refiere al radical -OH.

Oxo 'se refiere al radical =O.

10 'Sustituido' se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con el mismo o diferente sustituyente(s).

'Sulfo' o 'ácido sulfónico' se refiere a un radical tal como -SO₃H.

'Tiol' se refiere al grupo -SH.

15 Como se usa en este documento, la expresión "sustituido con uno o más" se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En una realización, se refiere a de uno a tres sustituyentes. En realizaciones adicionales, se refiere a uno o dos sustituyentes. En una realización adicional, se refiere a un sustituyente.

'Tioalcoxi' se refiere al grupo -SR²⁶ donde R²⁶ tiene el número de átomos de carbono especificado y particularmente alquilo C₁-C₈. Los grupos tioalcoxi particulares son tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, isotiopropoxi, n-tiobutoxi, terc-

tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi y 1, 2-dimetiltiobutoxi. Los grupos tioalcoxilo particulares son tioalcoxilo inferior, es decir, tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

5 Un experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente factible, ya sea aromático o no aromático, viene determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

10 'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que esté incluido en la farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más particularmente, en humanos.

15 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3- (4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza por un ion metálico, p. ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

35 "Profármacos" se refiere a compuestos que tienen grupos escindibles y se convierten mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquil morfina y similares.

40 'Solvato' se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un disolvente, generalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, p. ej. en forma cristalina y pueden solvotarse o hidratarse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' abarca solvatos en fase de solución y solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

'Sujeto' incluye a los seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

50 "Cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

55 "Tratar" o el "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, a detener la enfermedad o a reducir la manifestación, extensión o gravedad de, al menos, uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refieren a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una realización adicional, "tratar" o "tratamiento" se refieren a ralentizar la progresión de la enfermedad.

"Compuesto(s) de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula(s) como se describen en este documento, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, p. ej. hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto así lo permita. De forma similar, la referencia a los intermedios, tanto si se reivindican como si no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Como se usa en el presente documento, "mutación(es) de Clase I" se refiere a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Resultan en la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de parada) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y se degradan rápidamente, por lo que el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, la(s) mutación(es) de Clase I se refieren a las mutaciones p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T) o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, la(s) mutación(es) de Clase I se refieren a las mutaciones G542X o W1282X.

Como se usa en el presente documento, "mutación(es) de Clase II" se refiere a mutaciones que afectan a la maduración de la proteína. Éstas conducen a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar correctamente y/o transportarse a su sitio de función en la membrana apical. En particular, la(s) mutación(es) de Clase II se refieren a las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, la(s) mutación(es) de Clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

Como se usa en el presente documento, "mutación(es) de Clase III" se refieren a las mutaciones que alteran la regulación del canal de CFTR. La proteína CFTR mutada se transporta adecuadamente y se localiza en la membrana plasmática pero no se puede activar, o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, la(s) mutación(es) de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, la(s) mutación(es) de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

Como se usa en el presente documento, "mutación(es) de Clase IV" se refieren a mutaciones que afectan a la conductancia de cloruro. La proteína CFTR se transporta correctamente a la membrana celular, pero genera un menor flujo de Cl o un "defecto de activación" (la mayoría son mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio que abarca la membrana). En particular, la(s) mutación(es) de Clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

Como se usa en la presente memoria, "mutación(es) de Clase V" se refieren a mutaciones que reducen el nivel de CFTR funcionalmente activo en la membrana apical o que dan como resultado un "defecto en la conductancia" (por ejemplo, mutaciones de empalme parcialmente aberrantes o mutaciones ineficientes de transporte de sentido erróneo). En particular, la(s) mutación(es) de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (alelo 5T), c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849 + 10kbC>T).

Como se usa en el presente documento, "mutación(es) de Clase VI" se refiere a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afectan la regulación de otros canales, dando como resultado la inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie de la célula y es rápidamente eliminada y degradada por la maquinaria celular. En particular, la(s) mutación(es) de Clase VI se refieren a las mutaciones Rescued F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC o 4279insA. Más particularmente, la(s) mutación(es) de Clase VI se refiere a las mutaciones de Rescued F508del.

Cuando se hace referencia a los intervalos en este documento, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C₁₋₈, la referencia a un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácidas como de derivados ácidos, pero en la forma sensible a los ácidos a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo mamífero (Bundgaard, 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos colgantes de los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como (aciloxi)alquilésteres o ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Particularmente, tales profármacos son los alquilos C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y ésteres de (aril C₆₋₁₀)-alquilo (C₁₋₄) de los compuestos de la invención.

Como se usa en el presente documento, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una 'variante isotópica' de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, como por ejemplo, deuterio (²H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N), o similar. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, si están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, cualquier carbono puede ser ¹³C, o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N, y que la presencia y ubicación de tales átomos se puede determinar dentro de la experiencia en la técnica.

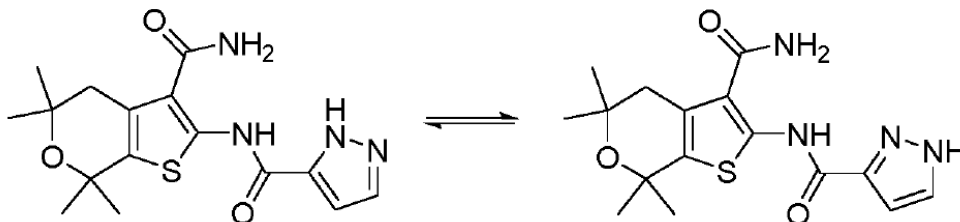
Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, cuando los compuestos resultantes puedan usarse para estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los medios de detección listos. Además, se pueden preparar compuestos que estén sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para el examen de la ocupación del receptor del sustrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en este documento, radiactivos o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la invención.

También debe entenderse que los "isómeros" que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levógira (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de varios. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama una "mezcla racémica".

Se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos proporcionados en este documento estén abarcadas dentro del alcance de la invención. Los 'tautómeros' se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de los electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano que también se forman mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo más de tautomerismo se ilustra a continuación:



Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

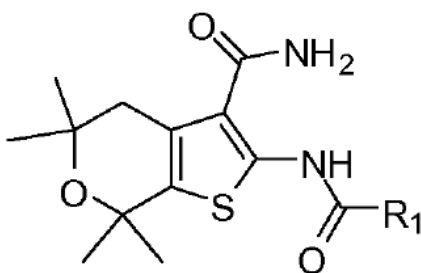
Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

La invención

La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos, que pueden ser útiles para el tratamiento de la fibrosis quística.

La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística administrando los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



I

donde

R¹ es

- 5 - cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico condensado opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,
- 10 - heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente,
- cada R² se selecciona de
- 15 - halo,
- OH,
- -CN,
- -alquilo OC(=O)C₁₋₄
- -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
- 20 - oxo,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),
- cada R³ se selecciona de
- halo,
- 25 - -OH,
- -CN,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- 30 - cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,

- heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,

- heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y

5 - -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona de

- halo,

- OH,

- cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico,

10 - -CN, y

- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),

cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de

o halo,

o OH,

15 o -OP(=O)₂OH,

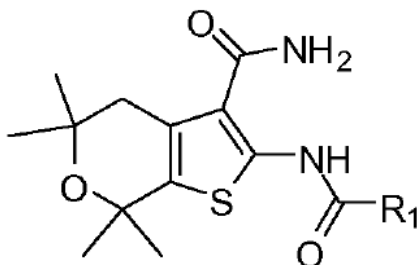
o -CN,

o -NR^{6a}R^{6b}, y

o alcoxi C₁₋₄; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

20 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención que tienen una Fórmula (I):



I

en donde

R¹ es

- cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,

25 - heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,

- arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,

- heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o

30 - alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente;

cada R² se selecciona de

- halo,
 - OH,
 - -CN,
 - -alquilo OC(=O)C₁₋₄
- 5 - -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
- oxo,
 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),
- cada R³ se selecciona de
- 10 - halo,
- -OH,
 - -CN,
 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- 15 - cicloalquilo C₃₋₇,
- heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, y
- NHSO₂-alquilo C₁₋₄;
- cada R⁴ se selecciona de
- 20 - halo,
- OH,
 - -CN, y
 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),
- cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de
- 25 o halo,
- o OH,
 - o -CN,
 - o -NR^{6a}R^{6b}, y
 - o alcoxi C₁₋₄; y
- 30 cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico. En una realización particular, R¹ es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización particular, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 40 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió anteriormente. En otra realización, R¹ es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico sustituido con uno o dos grupos R² seleccionados independientemente. En otra realización particular, R¹ es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} mono o espirocíclico sustituido con un grupo R^2 . En otra realización particular, R^1 es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2 .

5 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente, y R^2 es como se describió anteriormente. En otra realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo R^2 . En otra realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2 .

15 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente, y R^2 es como se describió anteriormente. En una realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^2 se selecciona de halo, CN, oxo y OH. En una realización más particular, R^2 se selecciona de F, Cl, CN, oxo y OH.

20 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente, y R^2 es como se describió anteriormente. En una realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^2 es alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-C(CH_3)_3$. En otra realización más particular, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En aún otra realización más particular, R^2 es alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$.

30 En una realización más particular, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En una realización más particular, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

35 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente, y R^2 es como se describió anteriormente. En otra realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^2 es alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es como se definió anteriormente. En una realización particular, R^2 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$. En una realización particular, R^2 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^2 es alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En una realización más particular, R^2 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En una realización más particular, R^2 es $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $-O-CF_3$, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ u $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

50 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R^2 independientemente seleccionados, y R^2 es como se describió anteriormente. En otra realización, R^1 es oxa-espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^1 es heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^1 es oxa-espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^1 es heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con un grupo R^2 . En otra realización particular, R^1 es oxa-

espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R².

5 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió anteriormente. En otra realización, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que
10 comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o dos grupos R² seleccionados independientemente. En otra realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R² seleccionados independientemente. En una realización más particular, R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N
15 y S, sustituido con un grupo R². En otra realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R².

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió
20 anteriormente. En una realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R² se selecciona de halo, CN, oxo y OH. En una realización más particular, R² se selecciona de F, Cl, CN, oxo y OH.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió
25 anteriormente. En una realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R² se selecciona de -OC(=O)CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃ y -OC(=O)CH(CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió
35 anteriormente. En una realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃. En otra realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En aún otra realización más particular, R² es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en
40 donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂.

En una realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, o, -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -
45 OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, y R² es como se describió
50 anteriormente. En una realización particular, R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente. En una realización particular, R² es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R² es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente
55 sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R² es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R² es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
60 -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico. En una realización particular, R¹ es fenilo.

- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o dos grupos R³ seleccionados independientemente. En otra realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o dos grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con un grupo R³. En otra realización particular, R¹ es fenilo sustituido con un grupo R³.
- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ se selecciona de halo, CN y OH. En una realización más particular, R³ se selecciona de F, Cl, CN y OH.
- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃. En una realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, o -OCH₃. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, o -OCH₃. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -CH₂-OP(=O)₂OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es alcoxilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alqueno C₂₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, o -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En una realización más particular, R³ es tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, o tiomorfolino.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización más particular, R³ es dihidropirano o tetrahidropiridino.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es un heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En una realización más particular, R³ es furano, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridino, piridazino, pirimidilo o pirazino.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describe anteriormente. En una realización particular, R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es -NHSO₂-CH₃ o -NHSO₂-CH₂CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización particular, R¹ es furano, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo,

tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo. En una realización más particular, R¹ es pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es un heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o grupos R³ seleccionados más independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En otra realización, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R¹ es un heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, sustituido con uno o dos grupos R³ seleccionados independientemente. En otra realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización más particular, R¹ es un heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, sustituido con un grupo R³. En otra realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R³.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ se selecciona de halo, CN y OH. En una realización más particular, R³ se selecciona de F, Cl, CN y OH.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, o -OCH₃. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃. En una realización más particular, cada R³ se selecciona independientemente de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -CH₂-OP(=O)₂OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo,

5 tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃.

15 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂.

30 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es alqueno C₂₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R³ es alqueno C₂₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En aún otra realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃). En otra realización más particular, R³ es -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, o -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃.

45 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo.

55 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, y R³ es como se describió anteriormente. En una realización particular, R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente. En una realización particular, R³ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización más particular, R³ es tetrahidropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

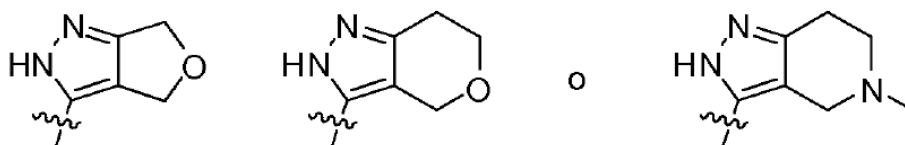
60 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente, y R^3 es como se describió anteriormente. En una realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^3 es heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una realización más particular, R^3 es dihidropiranilo o tetrahidropiridinilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente, y R^3 es como se describió anteriormente. En una realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^3 es un heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. En una realización más particular, R^3 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con uno cualquiera de Fórmula I, en el que R^1 es heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente, y R^3 es como se describió anteriormente. En una realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^3 es $-NHSO_2-CH_3$ o $-NHSO_2-CH_2CH_3$.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente, en donde dos grupos R^3 adyacentes junto con el carbono al que están unidos forman una biciclo fusionado de 8-10 miembros. En una realización particular, R^1 es:



En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} . En una realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$ o $-C(CH_3)H-C(CH_3)_2H$. En una realización más particular, R^1 es $-C(CH_3)_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$. En una realización más particular, R^1 es $-C(CH_3)_3$.

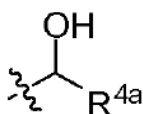
En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo R^4 .

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente seleccionados de F, Cl, OH y CN. En una realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente de F, Cl, OH y CN. En una realización más particular, R^1 es $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CN$, o $-CH_2-CH_2-CN$.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente. En una realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente, y R^4 es cicloalquilo C_{3-7} . En otra realización particular, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización más particular, R^1 es $-CH_2$ -ciclopropilo, o $-CH(CH_3)$ -ciclopropilo.

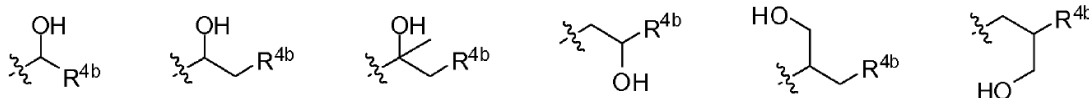
En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente, en donde R⁴ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5c} seleccionados independientemente. En una realización particular, R¹ es -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-CH₃, o -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente, en donde R⁴ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente. En una realización más particular, R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5c} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, R⁴ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente, en donde R^{5c} se selecciona de F, Cl, OH, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃-NH(CH₃) o -N(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁴ es -OCH₃, -OCH₂-CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente, y cada R^{5c} es F, Cl, OH, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂. En una realización más particular, R⁴ es -OCH₃, -OCH₂-CH₃, O-CF₃, -OCH₂-CHF₂, -OCH₂CH₂OCH₃ u -OCH₂CH₂N(CH₃)₂.

En una realización, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es:



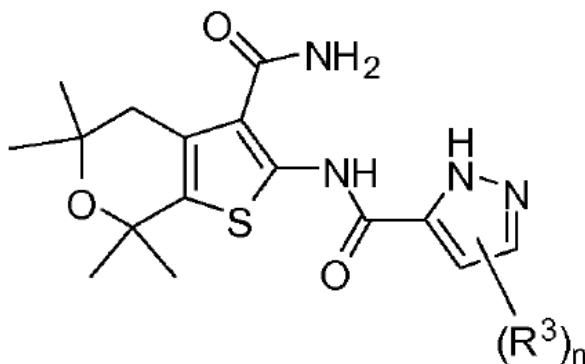
en el que R^{4a} es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más halo, CN, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4a} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo, CN, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico seleccionados independientemente. En una realización particular, R^{4a} es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo seleccionados independientemente. En otra realización particular, R^{4a} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo seleccionados independientemente. En una realización más particular, R^{4a} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂ o -CH₂C(CH₃)₃. En otra realización más particular, R^{4a} es -CF₃, -CH₂CF₃ o -CH₂CN.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es:



donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico. En una realización particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo.

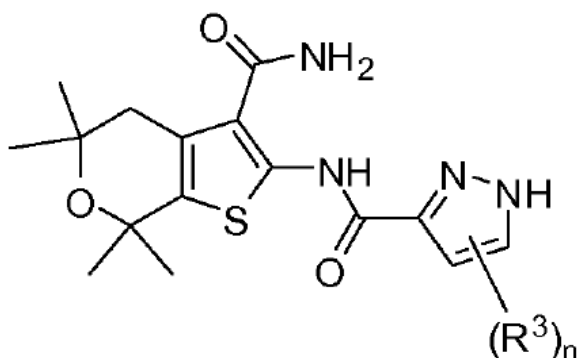
En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa:



IIa

en donde R³ es como se describió anteriormente, y el subíndice n es 0, 1 ó 2.

En otra realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb:



IIb

en donde R^3 es como se describió anteriormente, y el subíndice n es 0, 1 ó 2.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 0. En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 0.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de halo, CN y OH. En una realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de F, Cl, CN y OH.

- 10 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de halo, CN y OH. En una realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de F, Cl, CN y OH.

- 15 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados de forma independiente. En otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En aún otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En una realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$ y $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

- 25 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5b} seleccionados de forma independiente. En otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En aún otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5b} seleccionados independientemente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En una realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$ y $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

- 30 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R^3 se selecciona independientemente entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{5b} seleccionados independientemente. En otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ o $-N(CH_2-CH_3)_2$. En aún otra realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido

5 C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃). En otra realización más particular, R³ es -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, o -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇. En una realización más particular, cada R³ se selecciona independientemente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo.

10 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇. En una realización más particular, cada R³ se selecciona independientemente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización más particular, R³ es ciclopropilo.

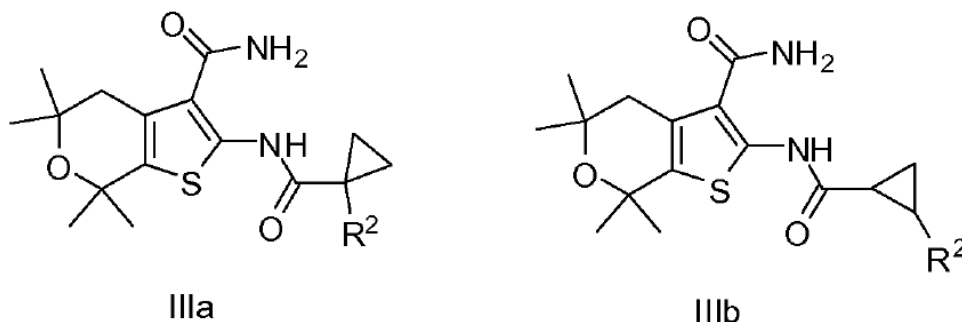
15 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. En una realización particular, cada R³ se selecciona independientemente entre tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

20 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. En una realización particular, cada R³ se selecciona independientemente entre tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

25 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. En una realización particular, cada R³ se selecciona independientemente entre dihidropiraniilo y tetrahidropiridinilo.

30 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIb en la que el subíndice n es 1 ó 2, en el que cada R³ se selecciona independientemente de heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S. En una realización particular, cada R³ se selecciona independientemente entre dihidropiraniilo y tetrahidropiridinilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa o IIIb:



donde R² es como se describió anteriormente.

35 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa o IIIb, en donde R² se selecciona de halo, CN, oxo y OH. En una realización más particular, R² se selecciona de F, Cl, CN, oxo y OH.

40 En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa o IIIb, en donde R² es un alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es como se definió anteriormente. En una realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃. En otra realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En aún otra realización más particular, R² es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -

OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

- En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa o IIIb, en donde R² es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es como se definió anteriormente. En una realización particular, R² es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂. En una realización particular, R² es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente. En otra realización particular, R² es alcoxi C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R² es -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂. En una realización más particular, R² es -OCH₃, -OCH₂-CH₃, O-CF₃, -OCH₂-CHF₂, -OCH₂CH₂OCH₃ u -OCH₂CH₂N(CH₃)₂.
- En una realización, un compuesto de la invención se selecciona de:
- 2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno [2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 5-terc-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida,
 2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-3-carboxamida,
 2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

- 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido) benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida,
 5 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida,
 4-bromo-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 10 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida,
 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 15 2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo, y
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida.
 En otra realización, se selecciona un compuesto de la invención de:
- 20 Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil] amino] -5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
 Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil] amino] -5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 25 2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,
 2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,
 30 2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
 (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]pirano- 2-il)-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 2-[(3-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 35 5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(3-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-ciclopropil-2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

- (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
- éster etílico del ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico,
- 5 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metilo-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(3-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 10 2-[(3-ciclopropil-3-hidroxiopropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(3-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-ciano-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 20 2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 25 2-[[1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[2-(hidroximetil)butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 30 2-[[1R,3R)-3-(hidroximetilo)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 35 dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il) carbamoil] pirazol-1-il]metilo,
 dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il) carbamoil] pirazol-1-il]metilo,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida, y
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

En otra realización más, el compuesto de la invención se selecciona de:

- 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
- 5 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 2-[[2S)-3-ciclopropil-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 10 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-isopropoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,
- dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 2-[(2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida,
- (2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida,
- 2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
- 2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 25 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida,
- 30 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
- 2-[[3-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[[2-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 35 2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,

- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida,
 5 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida,
 10 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazina-2-carboxamida,
 6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazina-2-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,
 15 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetano-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo [5,1-c] [1,2,4]triazina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]pirano-3-carboxamida,
 25 2-[[[(2S)-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida,
 30 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 35 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,

2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,

5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5 (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxílico, y

N-(3-carbamoil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

En una realización, el compuesto de la invención es N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.

10 En otra realización, el compuesto de la invención no es N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.

En una realización, un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento está presente como la base libre.

15 En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento es un solvato del compuesto.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

20 Aunque los grupos especificados para cada realización generalmente se han enumerado anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada realización en la Fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas en este documento, se seleccionan de uno o más miembros o grupos particulares designados, respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

25 Aunque los grupos especificados para cada realización generalmente se han enumerado anteriormente por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el que una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionen de una o más realizaciones de acuerdo con cualquiera de la(s) Fórmula(s) listadas arriba. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las realizaciones descritas dentro de su alcance.

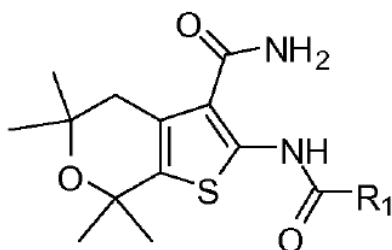
30 De forma alternativa, también se contempla por la presente invención la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una realización, o combinaciones de las mismas.

35 En ciertos aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos metabólicamente escindibles y se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, in vivo. Dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

40 Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácidas como derivados de ácidos, pero la forma sensible a los ácidos a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo mamífero (Bundgaard, 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos colgantes de los compuestos de esta invención son profármacos preferidos. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como (aciloxi)alquilésteres o
45 ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Particularmente útiles son los alquiles de C₁ a C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo, arilo C₇-C₁₂ sustituido y ésteres de arilalquilo C₇-C₁₂ de los compuestos de la invención.

Clausulas

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde

R¹ es

- 5 -cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- arilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,
- 10 -heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente,
- cada R² se selecciona de
- 15 - halo,
- OH,
- -CN,
- -alquilo OC(=O)C₁₋₄
- -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
- 20 - oxo,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),
- cada R³ se selecciona de
- halo,
- 25 - -OH,
- -CN,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alqueno C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- 30 - cicloalquilo C₃₋₇,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,

- heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S,

- heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y

5 - -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona de

- halo,

- OH,

- cicloalquilo C₃₋₇,

10 - -CN, y

- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),

cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de

o halo,

o OH,

15 o -OP(=O)₂OH,

o -CN,

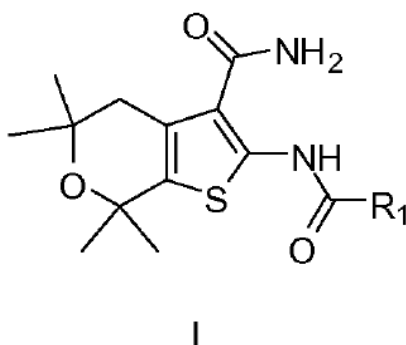
o -NR^{6a}R^{6b}, y

o alcoxi C₁₋₄; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo.

2) Un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



donde

25 R¹ es

-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,

-heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente, o

-arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,

30 -heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,

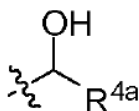
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente, cada R² se selecciona de
- halo,
 - OH,
- 5 - -CN,
- -alquilo OC(=O)C₁₋₄
 - -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
 - oxo,
- alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
- 10 -alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), cada R³ se selecciona de
- halo,
 - -OH,
 - -CN,
- 15 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
 - cicloalquilo C₃₋₇,
 - heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y
- 20 - -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;
- cada R⁴ se selecciona de
- halo,
 - OH,
 - -CN, y
- 25 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente), cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de
- o halo,
 - o OH,
 - o -CN,
- 30 o -NR^{6a}R^{6b}, y
- o alcoxi C₁₋₄;
- cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo.
- 35 3) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico.
- 4) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente.

- 5) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 3 ó 4, en donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 6) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 4, en donde R² se selecciona de F, Cl, CN, oxo y OH.
- 5 7) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 4, en donde R² es alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente.
- 10 8) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 7, en donde R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃ o -OCH₂-CH₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente.
- 9) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 7 u 8, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN o -OCH₃.
- 15 10) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, sustituido con uno o más independientemente grupos R² seleccionados.
- 11) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 10, en donde R¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.
- 12) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 10, en donde R² es F, Cl, CN, oxo u OH.
- 20 13) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 10, en donde R² es -OC(=O)CH₃.
- 14) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 10, en donde R² es alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente.
- 25 15) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 10, en donde R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃ o -OCH₂-CH₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente.
- 16) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 14 ó 15, en donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN o -OCH₃.
- 30 17) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es anillo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico.
- 18) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es anillo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente.
- 35 19) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 17 ó 18, en donde R¹ es fenilo.
- 20) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R³ es F, Cl, OH o CN.
- 40 21) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R³ es alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 22) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, o -OCH₂-CH₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 45 23) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 21 ó 22, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃.
- 24) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R³ es alqueno C₂₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 25) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), -

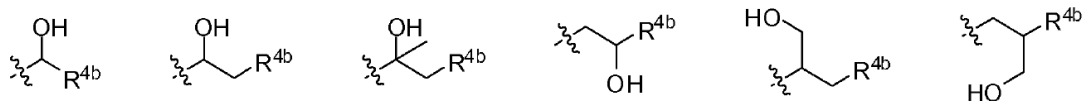
$C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.

- 26) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 21 ó 22, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN u $-OCH_3$.
- 5 27) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 28) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 18, en donde R^3 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S.
- 10 29) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidilo o pirazinilo.
- 30) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S.
- 15 31) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.
- 32) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S.
- 20 33) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es dihidropiraniilo o tetrahidropiridinilo.
- 34) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 25, en donde R^3 es $-NHSO_2-$ alquilo C_{1-4} .
- 25 35) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R^1 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.
- 36) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R^1 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados independientemente.
- 30 37) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 35 ó 36, en donde R^1 es furaniilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.
- 38) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R^3 es F, Cl, OH o CN.
- 35 39) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R^3 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 40 40) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente y R^{5b} es como se describe en la cláusula 1.
- 41) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 39 ó 40, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN o $-OCH_3$.
- 42) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R^3 es alqueno C_{2-4} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 45 43) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R^3 es $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 50 44) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 42 ó 43, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, $-CN$, o $-OCH_3$.

- 45) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 5 46) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 45, en donde R³ es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S.
- 47) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 46, en donde R³ es tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.
- 10 48) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 45, en donde R³ es heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.
- 49) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 48, en donde R³ es dihidropiraniilo o tetrahidropiridinilo.
- 15 50) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 36, en donde R³ es un heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado de 5-6 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.
- 51) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 46, en donde R³ es pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidilo o pirazinilo.
- 52) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 20 53) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente.
- 54) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las cláusulas 52 ó 53, en donde R¹ es -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-CH₃, o -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂.
- 25 55) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 53, en donde R⁴ es F, Cl, OH o CN.
- 56) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 53, en donde R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico.
- 57) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 56, en donde R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 30 58) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 53, en donde R⁴ es alcoxi C₁₋₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente.
- 35 59) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 58, en donde R⁴ es -OCH₃, -OCH₂-CH₃, o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente.
- 60) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 58 ó 59, en donde R^{5c} es F, Cl, OH, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂.
- 61) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es

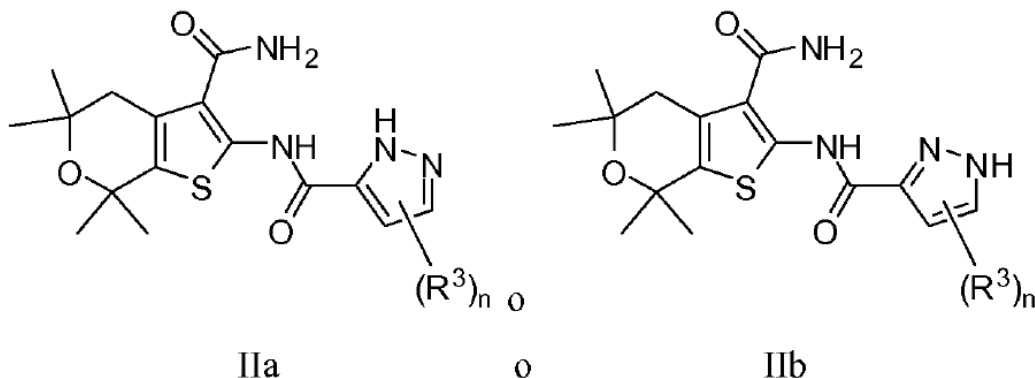


- 40 en el que R^{4a} es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más halo, CN, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico seleccionados independientemente.
- 45 62) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 61, en donde R^{4a} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo seleccionados independientemente.
- 63) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde R¹ es



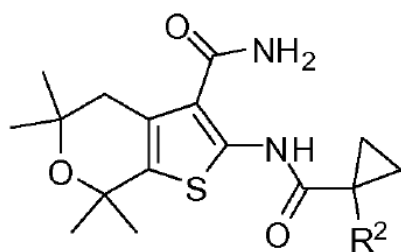
donde R^{4b} es cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico. En una realización particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo.

- 5 64) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIa o IIb:

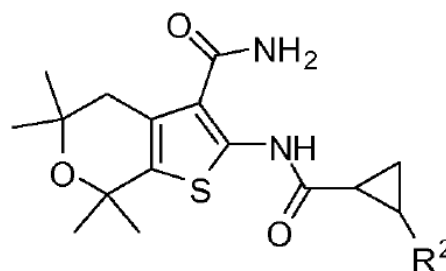


en donde R³ es como se describe en la cláusula 1, y el subíndice n es 0, 1 ó 2.

- 65) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde el subíndice n es 0.
- 10 66) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde el subíndice n es 1 ó 2, en donde R³ se selecciona de halo, CN y OH.
- 67) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde el subíndice n es 1 ó 2, en donde R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
- 15 68) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde el subíndice n es 1 ó 2, en el que R³ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} independientemente seleccionado, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃ o -N(CH₂-CH₃)₂.
- 20 69) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde R³ es alqueno C₂₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más R_{5b} seleccionados independientemente.
- 70) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde R³ es -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), o -C(CH₃)=CH(CH₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
- 25 71) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 69 ó 70, en donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN o -OCH₃.
- 72) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 69, en donde R³ es -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃ o -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃.
- 30 73) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 64, en donde el subíndice n es 1 ó 2, en donde R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 74) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

en donde R² es como se describe en la cláusula 1.

75) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 74, en donde R² se selecciona de F, Cl, CN, oxo y OH.

5 76) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 74, en donde R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

77) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 74, en donde R² es -OCH₃, -OCH₂-CH₃, O-CF₃, -OCH₂-CHF₂, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH₂CH₂N(CH₃)₂.

10 78) Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-77.

79) Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 54 que comprende un agente terapéutico adicional.

80) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-77, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 78 ó 79, para uso en medicina.

15 81) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-77, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 78 ó 79, para uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

82) Un método para el tratamiento de la fibrosis quística que comprende administrar una cantidad del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-77, o la composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 78 ó 79, suficiente para efectuar dicho tratamiento.

20 83) El uso según la cláusula 81, o el método según la cláusula 80, en el que la fibrosis quística es causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

84) El uso o método de acuerdo con la cláusula 83, en el que la mutación de Clase I es G452X; y/o W1282X.

85) El uso o método de acuerdo con la cláusula 83, en el que la mutación de Clase II es F508del y/o N1303K.

25 86) El uso o método según la cláusula 83, en el que la mutación de Clase III es G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R y/o S549N.

87) El uso o método de acuerdo con la cláusula 83, en el que la mutación de Clase IV es R117H, y/o R334W.

88) El uso o método de acuerdo con la cláusula 83, en donde la mutación de Clase VI es Rescued F508del.

30 89) El método de acuerdo con la cláusula 82, en el que el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-75, o la composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 78 ó 79, se administra en combinación con un agente terapéutico adicional.

90) La composición farmacéutica según la cláusula 79, o el método según la reivindicación 89, en la que el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

Composiciones farmacéuticas

35 Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I. Generalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención realmente administrada será típicamente determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real de la

invención administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por una variedad de vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la ruta prevista de administración, un compuesto de la invención se formula preferiblemente como composiciones inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches, todo para la administración transdérmica.

10 Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado, vehículo o portador. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas previamente medidas y rellenas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto varios vehículos o portadores y agentes auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

20 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o un compuesto de las invenciones de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta o aroma de naranja.

25 Las composiciones inyectables se basan típicamente en una solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente minoritario, que a menudo es de aproximadamente 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

30 Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s), generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formulan como una pomada, los ingredientes activos típicamente se combinarán con una base de pomada parafítica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

40 Un compuesto de la invención también se puede administrar mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche del tipo de depósito o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

45 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 del Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora en este documento como referencia.

Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington, 1985).

50 Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Tabletás

55 Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una proporción aproximada de 1:2 en peso. Se puede agregar una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por tableta) en una prensa para comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso de aproximadamente 1:1. La mezcla puede llenarse en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

5 Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasar a través de un tamiz de malla N°10 y luego mezclarse con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), el aromatizante y el colorante pueden diluirse con agua y agregarse con agitación. Entonces se puede agregar suficiente agua con agitación. Luego se puede agregar agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Tabletas

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una proporción aproximada de 1:2 en peso. Se puede agregar una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable salino estéril tamponado a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

20 Formulación 6 - tópica

Se pueden fundir alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75°C y luego una mezcla de un compuesto A de la invención de acuerdo con la fórmula I (50 g), se pueden añadir metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se puede agitar hasta que se solidifique.

25 Métodos de tratamiento

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en medicina. En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

35 En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de la fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

40 En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de tratamiento de un mamífero aquejado de fibrosis quística, cuyos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento a un paciente en necesidad del mismo. En una realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

45 Un compuesto de la invención puede administrarse como el único agente activo o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos que demuestran la misma o similar actividad terapéutica y que se determina que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. En una realización específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite utilizar dosis significativamente más bajas de cada uno, reduciendo de ese modo los efectos secundarios observados.

50 En una realización, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como un medicamento. En una realización específica, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un ingrediente activo adicional.

En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento de la fibrosis quística, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, aztreonam, azitromicina ciprofloxacina, azitromicina), expectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa, denufosol), correctores CFTR (por ejemplo, VX-809, VX-661, VX-983), suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina, pancrelipasa).

Por administración conjunta se incluye cualquier medio para administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para la persona experta. Mientras que los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una sola formulación, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en momentos diferentes.

10 Procedimientos sintéticos químicos

General

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por cualquier experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección son bien conocidas en la técnica (Wuts and Greene, 2012).

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se define en este documento anteriormente y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención se puede preparar a partir de materiales de partida conocidos y comercialmente disponibles y reactivos por cualquier experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Disolventes anhidros disponibles comercialmente se usaron para reacciones conducidas bajo atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se usaron en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice 60 (35-70 μm). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando placas F-254 de gel de sílice prerrevestidas (grosor 0,25 mm). Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz) o un espectrómetro de RMN Bruker Advance 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de ^1H RMN se dan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de disolvente residual apropiado, es decir, CHCl_3 (δ 7,27) como referencia interna. Las multiplicidades se dan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (q), quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (a). Los espectros de Electrospray MS se obtuvieron en un espectrómetro Waters platform LC/MS o con Waters Acquity H-Class UPLC acoplado a un espectrómetro Waters Mass detector 3100. Columnas utilizadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 30 mm L, o Waters Xterra MS 5 μm C18, 100 x 4,6 mm. Los métodos usan gradientes de MeCN/ H_2O (H_2O contiene 0,1% de TFA o 0,1% de NH_3) o gradientes de MeOH/ H_2O (H_2O contiene 0,05% de TFA). El calentamiento por microondas se realizó con un Biotage Initiator.

Las mezclas racémicas se separaron en un sistema Agilent HP 1100 con detección UV. Columna utilizada: Chiralpak 1A (10x250 mm, 5 μm). Disolventes usados: iPrOH y tBME. Alternativamente, la separación se realizó usando un sistema SFC2. Columna utilizada: Lux Cellulose-4. Disolventes usados: CO_2 y MeOH. La pureza enantiomérica se determinó en un sistema Agilent HP 1100 con detección UV. Columna utilizada: Chiralpak IA (4,6x250 mm, 5 μm). Disolventes usados: iPrOH y tBME.

Lista de abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

Abreviatura	Definición
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
MeCN	Acetonitrilo
DMF	N,N-dimetilformamida
Cat.	Cantidad catalítica

Abreviatura	Definición
mL	mililitro
μL	microlitro
g	gramos
mg	miligram
PS-CDI	carbodiimida soportada por polímero

Abreviatura	Definición
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
LC-MS	Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masas
EtOAc	acetato de etilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
Rt	Tiempo de retención
s	singlete
s ancho	singlete ancho
m	multiplete
min	minuto
Cpd	Compuesto
Mtd	Método
Int	Intermedio
PM	peso molecular
Mes	peso molecular medido
NA	No activo
Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	dicloruro diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno-paladio (II)
μm	micrómetro

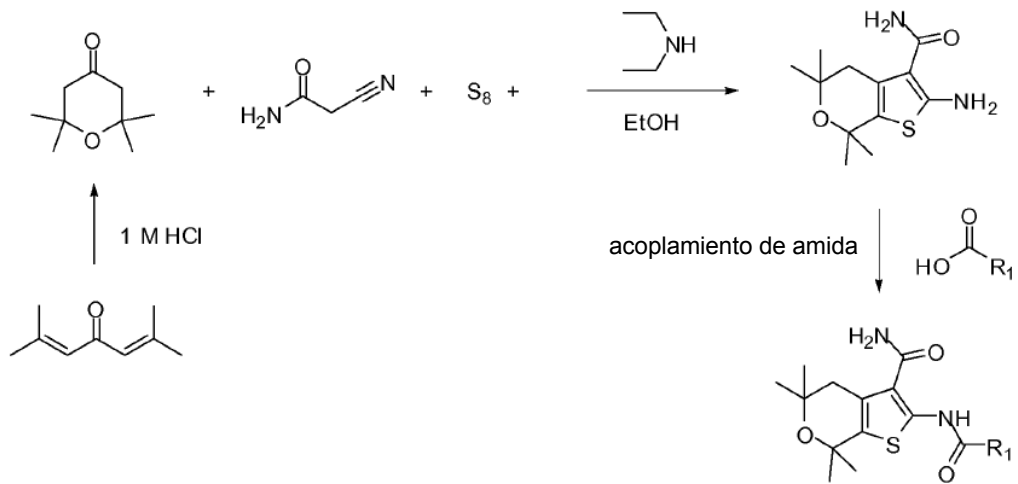
Abreviatura	Definición
PS-trisamina	trisamina soportada por polímero
TEA	triethylamina
mmol	milimoles
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
NMP	N-Metilpirrolidona
AcCl	Cloruro de acetilo
ppm	partes por millón
HOBt	N-hidroxi benzotriazol
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiima
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
tBME	terc-butilmetiléter
iPrOH	iso-propanol
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutil-aluminio
DMA	Dimetilacetamida
NaOEt	etóxido de sodio
chir sep	Separación quiral
iBuOLi	terc-butóxido de litio

Preparación sintética del compuesto de la invención

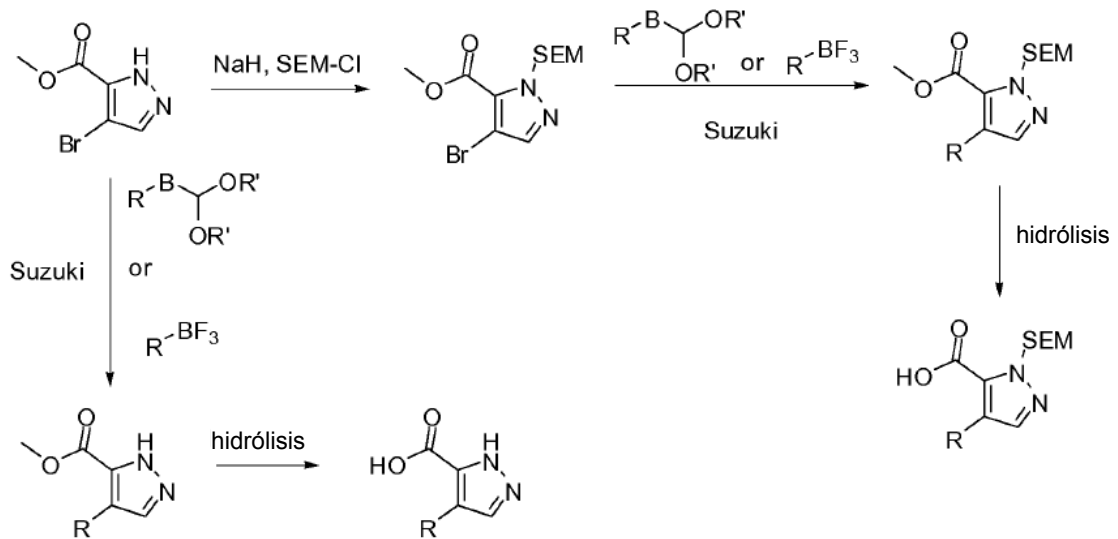
Ejemplo 1. Métodos sintéticos generales

5 Los compuestos de la invención y los ejemplos comparativos pueden producirse de acuerdo con los siguientes esquemas.

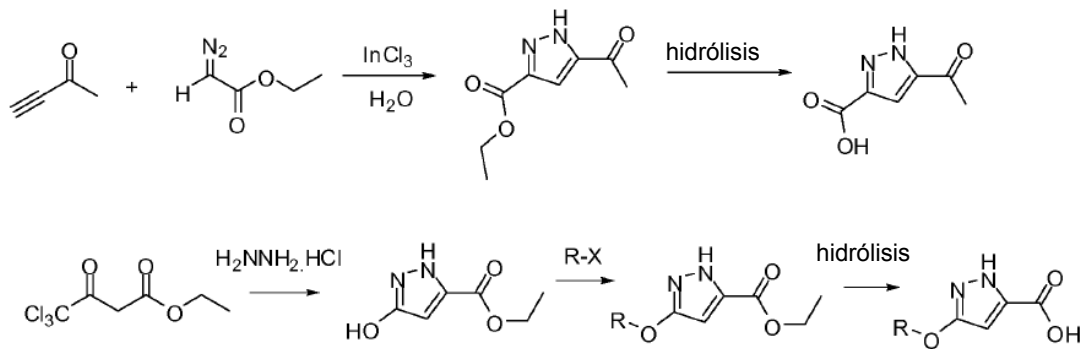
Esquema 1: síntesis del núcleo y posterior acoplamiento de amida



Esquema 2: síntesis de derivados de pirazol 4-sustituídos



Esquema 3: síntesis de derivados de pirazol 3-sustituídos

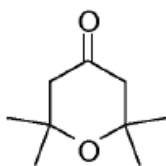


5

Ejemplo 2

Síntesis de intermedios

Intermedio 2: 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona

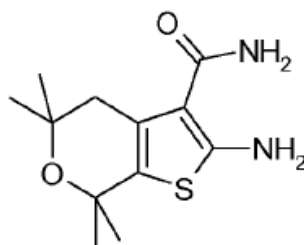


Se mezcla Phorone o 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona (1 eq) con una solución acuosa 1 M de HCl y la emulsión obtenida se agita a 40°C durante 6 días. La fase acuosa se extrae con DCM, y la fase orgánica se concentra y se purifica por destilación para proporcionar el producto deseado.

5 Síntesis alternativa del Intermedio 2

Un reactor de 20 L se carga con HCl 6M acuoso y se calienta hasta 30°C. Se agrega Phorone fundido mientras se agita vigorosamente a 40°C hasta durante 3 h hasta su finalización. La solución resultante se enfría luego a 30°C y se extrae con 4 x 1 L de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO₃ (400 ml) y se secan sobre Na₂SO₄. La mezcla cruda resultante se concentra bajo vacío y finalmente se purifica por destilación.

Intermedio 3: Amida del ácido 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxílico



Ruta 1:

A un matraz que contiene 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (Int 2, 1 eq), cianoacetamida (1 eq), azufre (0,9 eq) y dietilamina (1,1 eq). Luego se agrega EtOH y la mezcla resultante se agita a 40°C durante la noche. La reacción se diluye con agua y se concentra parcialmente por evaporación, lo que provoca la precipitación de un sólido que se separa por filtración. La torta se lava luego con agua y hexano para proporcionar el producto deseado.

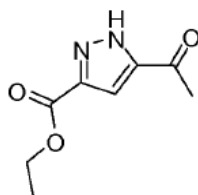
Síntesis alternativa 1 del intermedio 3

Partiendo de 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (Int 2, 1 eq), cianoacetamida (1,1 eq) y morfolina (1,5 eq) se calientan en EtOH a 80°C en atmósfera inerte. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla se enfría y se agrega azufre (1,1 eq). A continuación, la mezcla se calienta a 80°C durante la noche, luego se concentra al vacío y se extrae con NH₄Cl saturado y NaHCO₃. La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo obtenido finalmente se puede purificar por cromatografía en columna.

Síntesis alternativa 2 del intermedio 3

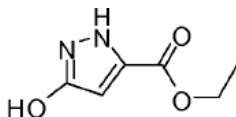
Un reactor de vidrio de 20 l con un agitador mecánico (400 rpm) y un condensador de reflujo se carga con 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (Int 2) (1,466 kg, 9,01 mol, 1 eq) y 2-cianoacetamida (1,363 kg, 1,8 eq.) seguido de EtOH absoluto (4,5 L) y morfolina (0,706 kg, 0,9 eq.). La suspensión resultante se calienta durante 23 h a 75°C (temperatura interna). Después de 23 h, se agrega azufre (0,26 kg, 0,9 eq.) en una porción a 75°C y la suspensión resultante se agita adicionalmente durante 90 minutos después de lo cual la solución resultante se enfría a 20°C. Luego, la solución completa se concentra al vacío (50 mbar/45°C) para producir un residuo sólido. Se agrega agua (13,5 l) en una porción a 75°C y la mezcla se enfría a 22°C. La agitación (700 rpm a 22°C) se continúa durante 2,5 h. Los sólidos se separan por filtración, se secan bajo succión al vacío, y posteriormente en el horno de vacío a 40°C sobre 3d para obtener el producto deseado.

intermedio 7: Ester etílico del ácido 5-acetil-1H-pirazol-3-carboxílico



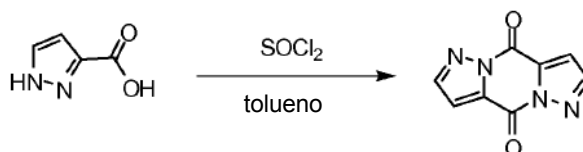
Se añaden but-3-in-2-ona (Int 5, 1 eq) y éster etílico del ácido diazoacético (Int 6, 1,1 eq) a una solución de InCl_3 (0,2 eq) en agua y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se seca y se evapora para dar el producto deseado.

- 5 Intermedio 9: Éster etílico del ácido 5-hidroxi-2H-pirazol-3-carboxílico



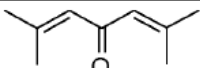
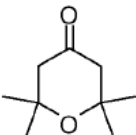
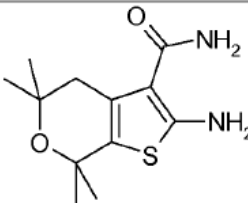
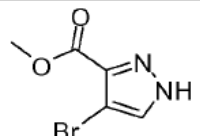
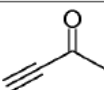
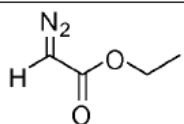
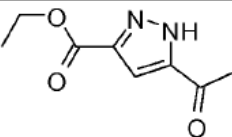
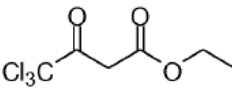
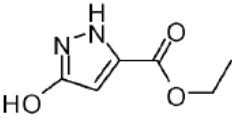
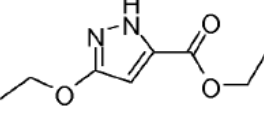
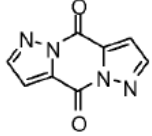
Se mezclan en EtOH éster etílico del ácido 4,4,4-tricloro-3-oxo-butírico (Int 8, 1 eq) y $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{HCl}$ (1,1 eq). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla luego se evapora y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía para dar el Int 9 y el éster etílico de ácido 5-etoxi-2H-pirazol-3-carboxílico (Int 10).

- 10 Intermedio 11: Dipirazolo[1,5-a;1',5'-d]pirazina-4,9-diona



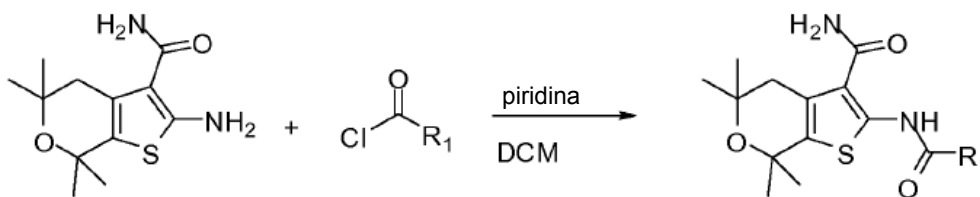
- 15 Se suspenden 10 g (89 mmol) de ácido pirrazol carboxílico en 100 ml de tolueno a temperatura ambiente. Luego, se añaden 2 equivalentes de cloruro de tionilo, seguido de una cantidad catalítica de DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 75°C. Después de 1 h a 70°C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material sólido se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se resuspendió en DCM. Se añadió trietilamina (2 equivalentes) y la suspensión se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó a 40°C al vacío para proporcionar el producto deseado.

Tabla I. Productos intermedios ilustrativos para los compuestos de la invención

Int	Estructura	SM	MW	Mes
1		Comercialmente disponible	138	139
2		Comercialmente disponible o Int 1	156	157
3		Int 2	254	238
4		Comercialmente disponible	205	205-207
5		Comercialmente disponible	68	NA
6		Comercialmente disponible	114	NA
7		Int 5, Int 6	182	183
8		Comercialmente disponible	69	NA
9		Int 8	156	157
10		Int 8	184	185
11		Comercialmente disponible	188	-

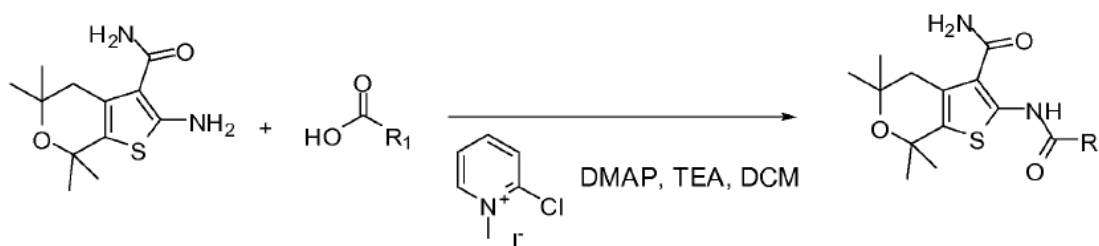
Ejemplo 3. Métodos sintéticos generales para la preparación de los compuestos de la invención

Método A1: Acoplamiento de amida con cloruros de ácido



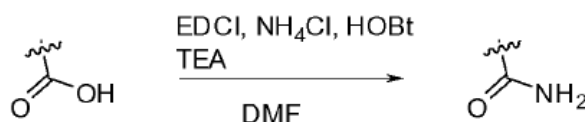
- 5 El amino-tiofeno (1 eq) se mezcla con DCM y piridina (1,5 eq). Esta mezcla se enfría en un baño de hielo. El cloruro de ácido (1,15 eq) obtenido por el Método B o de una fuente comercial se disuelve en DCM y se agrega a esta mezcla. Cuando se completa la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente de 1 a 2 horas. La mezcla luego se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

Método A2: Acoplamiento de Mukaiyama



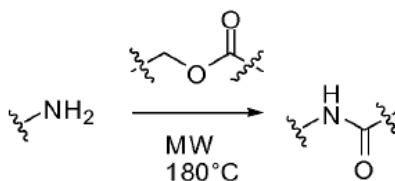
- 10 Un recipiente de reacción se carga con el amino-tiofeno (1 eq), ácido carboxílico (2 eq), DMAP (0,5 eq), TEA (4 eq) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2 eq) en DCM. Después de agitar la mezcla a 50°C durante 2 h, la mezcla se enfría, se diluye con DCM y se lava con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación proporciona un residuo bruto que se purifica por cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

Método A3: Formación de amida primaria



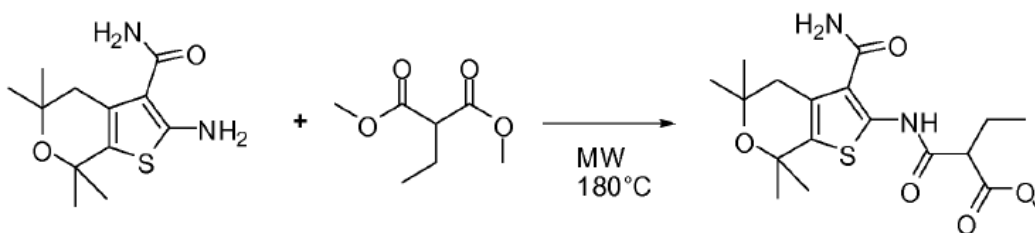
- 15 El ácido (1 eq) se disuelve en DMF y se agregan NH₄Cl (2 eq), TEA (2 eq), HOBt (1,5 eq) y EDC (1,5 eq). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La fase orgánica se evapora y el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método A4: Acoplamiento de amida con ésteres



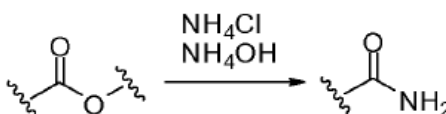
- 20 La amina (1 eq) se mezcla con el éster (10 eq) y la mezcla resultante se calienta a alta temperatura (180°C o más) en un horno de microondas. Después de 30 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La evaporación de la fase orgánica da un residuo que se usa como tal en el siguiente paso.

- 25 Ejemplo ilustrativo: Éster metílico del ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-butírico



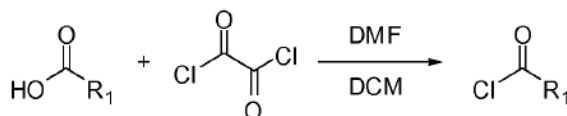
La amina (100 mg, 0,39 mmol) se mezcla con éster dimetílico del ácido 2-etilmalónico (0,6 ml, 3,99 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 180°C en el horno de microondas. Después de 30 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La evaporación de la fase orgánica da un residuo que se usa como tal.

5 Método A5: Formación de amida



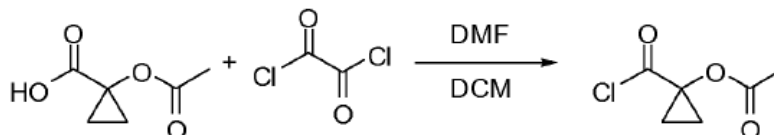
El éster (1 eq) se mezcla con NH_4Cl (espátula) y una solución de NH_4OH . La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que finaliza la reacción. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se evapora. El producto deseado se obtiene por purificación cromatográfica.

10 Método B: Formación del cloruro de ácido.



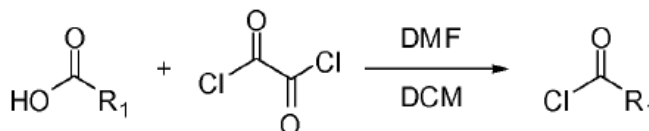
El ácido (1 eq) se disuelve en DCM y se trata con cloruro de oxalilo (10 eq) y algunas gotas de DMF. La mezcla se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla luego se evapora, y el producto crudo se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Éster de 1-clorocarbonil-ciclopropilo del ácido acético



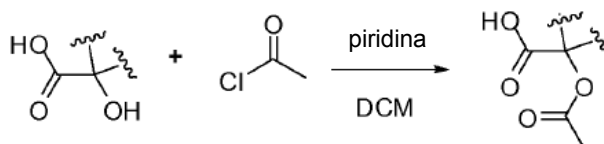
Una solución de ácido 1-acetoxi-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,69 mmol) en DCM (1 ml) se trata con cloruro de oxalilo (0,59 ml, 6,9 mmol) y una gota de DMF y luego se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1 h. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporan (varias veces mediante lavado con DCM) para dar el cloruro de ácido (72,7 mg), que se usa en el siguiente paso como tal.

20 Método B2: Formación de cloruro de ácido



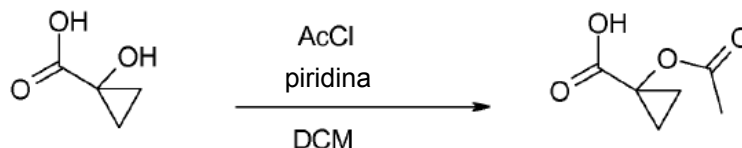
El ácido (1 eq) se disuelve en DCM y se trata con cloruro de oxalilo (10 eq) y algunas gotas de DMF. La mezcla se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla luego se evapora, y el producto crudo se usa como tal.

Método C1: Protección del acetilo de los hidroxiácidos



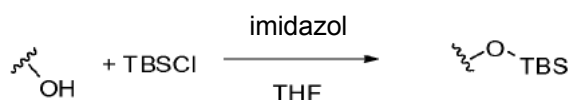
El alcohol (1 eq) se mezcla con piridina (1,2 eq) y DCM y la solución resultante se enfría a 0°C. Después de la adición gota a gota de AcCl (1 eq), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se lava luego con NH₄Cl acuoso y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para dar un residuo que se usa como tal.

5 Ejemplo ilustrativo: Ácido 1-acetoxi-ciclopropanocarboxílico



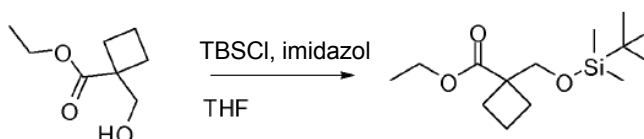
Una solución del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,98 mmol) y piridina (100 µl) en 3 ml de DCM se enfría a 0°C. Luego se agrega gota a gota a la mezcla helada una solución de cloruro de acetilo (80 µL, 1,18 mmol) en 3 mL de DCM. Después de la adición, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se lava con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para proporcionar el producto deseado que se usa como tal.

Método C2: Protección TBS de los grupos hidroxilos



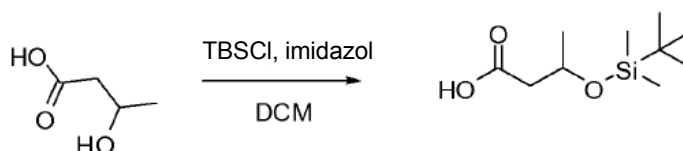
15 El alcohol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Después de la adición de imidazol (1,4 eq) y TBSCl (1,2 eq), la solución se agita a 0°C durante 30 min. La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación proporciona un residuo que se disuelve en EtOAc. Esta fase orgánica se extrae con NH₄Cl. La fase orgánica se seca luego sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Éster etílico del ácido 1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutanocarboxílico



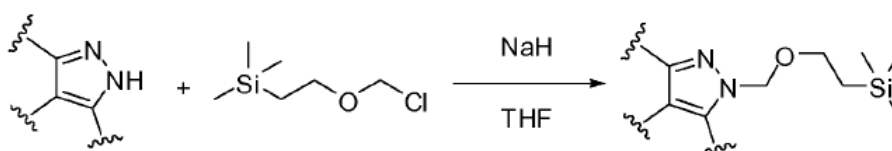
20 El alcohol (400 mg, 2.5 mmol) se disuelve en THF seco (4 mL). La solución se enfría hasta 0°C y se agregan imidazol (238 mg, 3.5 mmol) y TBSCl (457 mg, 3.0 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentra al vacío, y el residuo se disuelve de nuevo en EtOAc. Esta fase orgánica se extrae con NH₄Cl. La fase orgánica se seca luego sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butírico



30 Se disuelve ácido 3-hidroxi-butírico (500 mg, 4,8 mmol) en una mezcla de TBSCl (1,5 g, 10,1 mmol) en DCM seco (48 ml). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtra después y los residuos obtenidos se lavan con DCM, luego se agitan en Et₂O y se filtran. El filtrado obtenido se evapora para dar el producto deseado que se usa como tal.

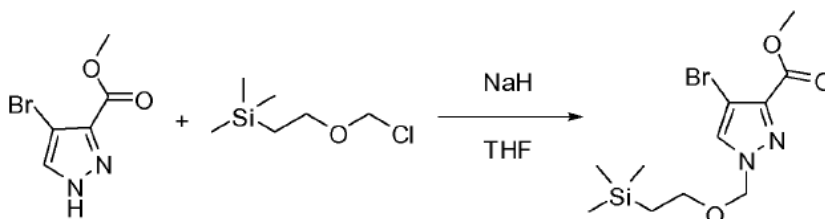
Método C3: Protección SEM de pirazoles



El pirazol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Después de la adición de NaH (1,5 eq), la mezcla se agita a 0°C en atmósfera de N₂ durante 30 min. A continuación, se agrega lentamente SEM-Cl (1,5 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

5

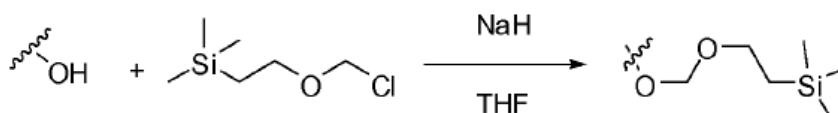
Ejemplo ilustrativo: Éster metílico del ácido 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



El pirazol (Int 4, 2 g, 9,76 mmol) se disuelve en THF seco (20 ml) a 0°C. Después de la adición de NaH (60%, 584 mg, 14,6 mmol), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N₂ durante 30 minutos. A continuación, se agrega lentamente SEM-Cl (2,58 mL, 14,6 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

10

Método C4: Protección SEM de alcoholes

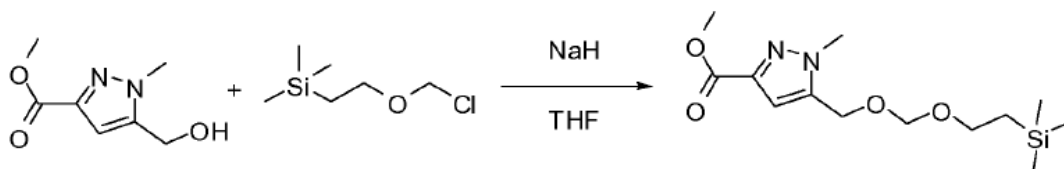


15

El alcohol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Después de la adición de NaH (1,3 eq), la mezcla se agita a 0°C en atmósfera de N₂ durante 30 min. A continuación, se agrega lentamente SEM-Cl (1,2 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Si queda material de partida, se agrega NaH y SEM-Cl adicionales. Finalmente, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

20

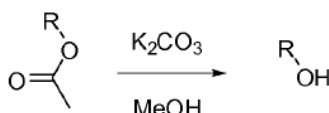
Ejemplo ilustrativo: Éster metílico del ácido 1-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Partiendo del alcohol disponible comercialmente (170 mg, 1 mmol), se prepara una solución en THF seco (2 ml) a 0°C. Después de la adición de NaH (60% en peso, 44 mg, 1,3 mmol), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N₂ durante 30 minutos. A continuación, se agrega lentamente SEM-Cl (0,212 ml, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden otra cantidad de NaH (22 mg, 0,65 mmol) y SEM-Cl (0,1 ml, 0,6 eq) y la reacción se agita ahora a 80°C durante 4 h. Finalmente, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

25

Método D1: Desprotección del acetilo



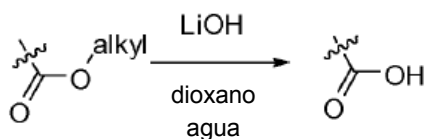
30

El éster de acetilo (1 eq) se disuelve en MeOH y se trata con K₂CO₃ (2 eq) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega K₂CO₃ adicional (2 eq) y la mezcla obtenida se calienta a 60°C durante otras 5 h. La evaporación proporciona un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

En lugar de usar K₂CO₃ en MeOH, alternativamente, se puede usar LiOH (3 eq) en una mezcla de MeOH-agua.

35

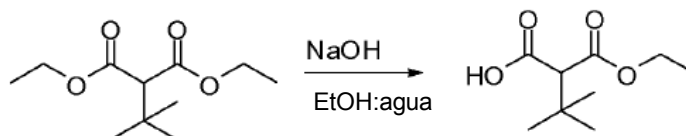
Método D2: Hidrólisis del éster



El éster (1 eq) se mezcla con LiOH (3 eq) en una mezcla de dioxano:agua (2:1). La mezcla se agita a 40°C durante 3 h. La evaporación proporciona una fase acuosa que se acidifica a pH=1. Se forma una suspensión que se filtra para dar el producto deseado como un sólido.

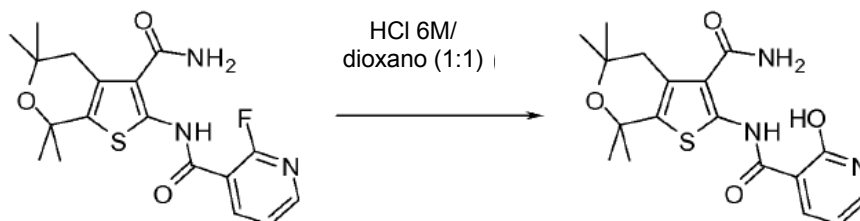
- 5 El ácido deseado también se puede aislar por extracción con EtOAc o DCM. El secado y la evaporación del disolvente orgánico da el ácido que se puede usar como tal. En lugar de LiOH, también se puede usar NaOH. El dioxano se puede reemplazar con otros disolventes orgánicos que son miscibles con agua como MeOH o EtOH.

Ejemplo ilustrativo: Éster monoetílico del ácido 2-terc-butil-malónico



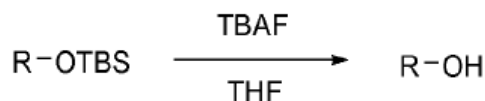
- 10 El éster dietílico del ácido 2-terc-butilmalónico disponible comercialmente (1 g, 4,6 mmol) se disuelve en EtOH (7 ml). Se agrega una solución de NaOH 1N (5,06 ml, 5,06 mmol) y la mezcla resultante se agita a 40°C durante la noche. A continuación, la mezcla se acidifica a pH=1 con HCl. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar el producto deseado.

Método D3: Hidrólisis a piridona



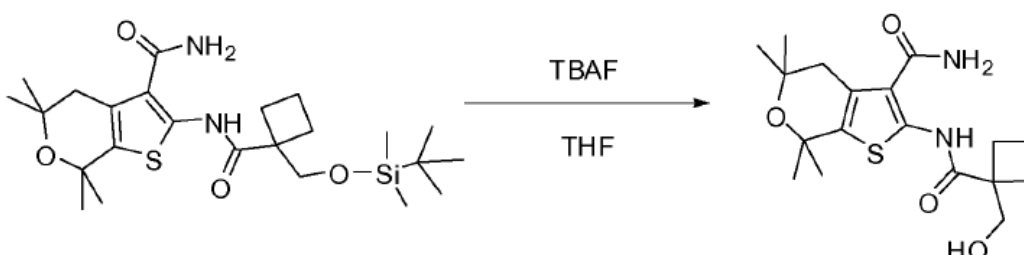
- 15 La 2-fluoropiridina se disuelve en una mezcla de HCl_{ac} 6 M y dioxano. La mezcla se calienta durante 6 h a 70°C. La evaporación proporciona una fase acuosa que se inactiva con una solución saturada de K₂CO₃. La suspensión obtenida se filtra para dar un sólido que se lava con agua. La trituración de este sólido con MeOH proporciona el producto deseado.

20 Método D4: Desprotección TBS



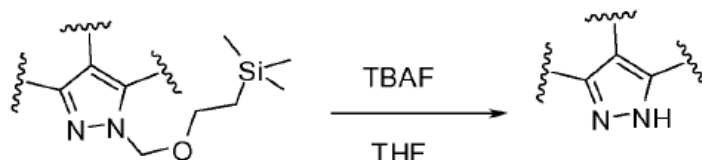
El silil-éter (1 eq) se disuelve en THF seco y esta solución se enfría a 0°C. Se agrega TBAF (1,1 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

- 25 Ejemplo ilustrativo: 2-(1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxamida)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



El silil-éter (474 mg, 0,99 mmol) se disuelve en THF seco (1,5 ml) y esta solución se enfría a 0°C. Se añade TBAF (1,09 ml de solución 1 M en THF, 1,08 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

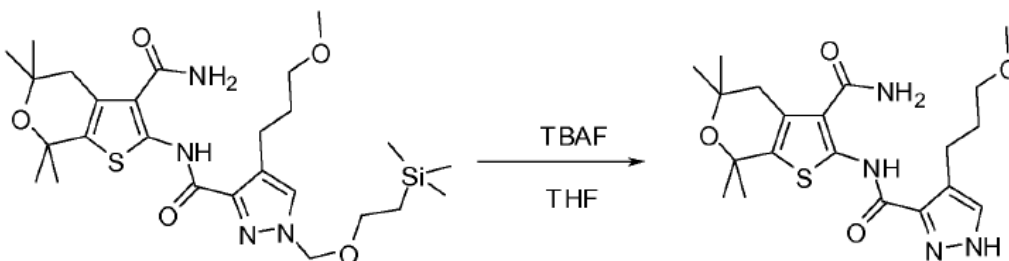
5 Método D5: Desprotección SEM de pirazoles



El pirazol protegido con SEM (1 eq) se disuelve en THF junto con TBAF (solución 1 M en THF, 3 eq). La solución resultante se calienta a 70°C durante la noche en un tubo de microondas sellado en atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se evapora y el producto crudo obtenido se diluye con EtOAc. La fase orgánica se extrae con salmuera y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

10

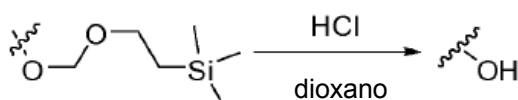
Ejemplo ilustrativo: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida



El pirazol protegido con SEM (25 mg, 0,046 mmol) se disuelve en THF (1 ml) junto con TBAF (solución 1 M en THF, 136 µL, 0,438 mmol). La solución resultante se calienta a 70°C durante la noche en un tubo de microondas sellado en atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se evapora y el producto crudo obtenido se diluye con EtOAc. La fase orgánica se extrae con salmuera y se evapora para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

15

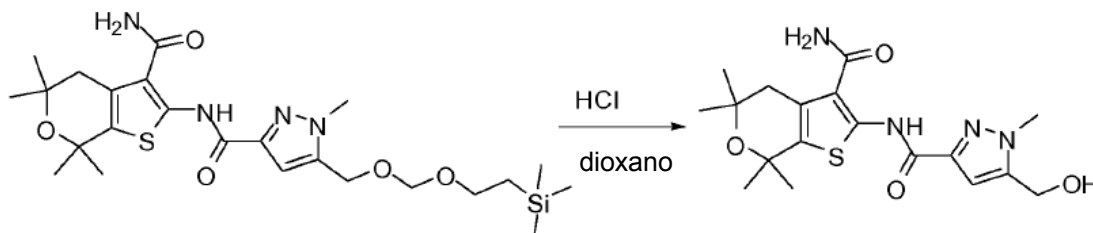
Método D6: Desprotección SEM de alcoholes



20

El alcohol SEM protegido (1 eq) se disuelve en dioxano y se agrega a esta mezcla un HCl 4M en solución de dioxano (1 eq). Después de agitar a 50°C durante 1 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un producto bruto que se purifica por cromatografía preparativa.

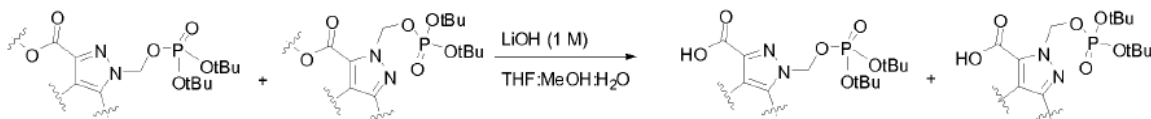
25 Ejemplo ilustrativo: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida



El alcohol SEM protegido (523 mg, 1 mmol) se disuelve en dioxano (10 ml) y se agrega HCl 4 M en solución de dioxano (0,25 ml, 1 mmol) a esta mezcla. Después de agitar a 50°C durante 1 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un producto bruto que se purifica por cromatografía preparativa.

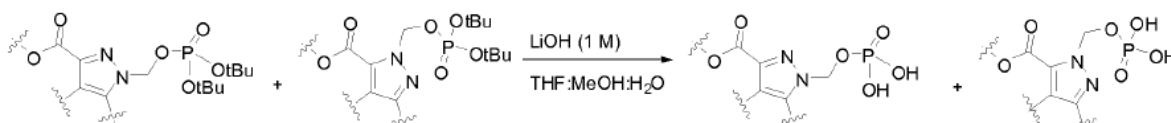
30

Método D7: Hidrólisis del éster



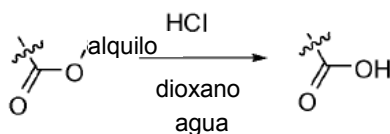
- 5 A una solución del éster (1 eq) en THF:MeOH:H₂O, se agrega LiOH (1 eq). La mezcla resultante se agita a 45°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con agua y se agrega LiOH (solución 1M) hasta pH=10. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ después de lo cual la fase acuosa se acidifica hasta pH=3 usando una solución de HCl 1M. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca y se evapora para dar un producto crudo que se usa como tal.

Método D8: Hidrólisis del éster de fosfato



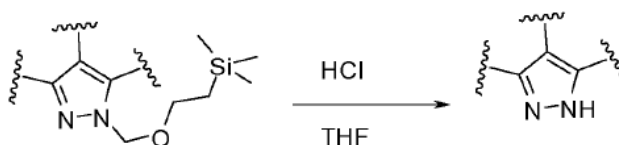
- 10 El éster de fosfato (1 eq) se disuelve en una mezcla de acetona y H₂O (1:1) y se agita a 40°C durante la noche. La mezcla se evapora luego parcialmente y la fase acuosa obtenida se alcaliniza con una solución acuosa de NH₄OH. Esta solución se extrae con DCM. La solución acuosa se acidifica a continuación usando HCl 12 M en H₂O. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca y se evapora. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado. Usando la cromatografía preparativa, los 2 regio-isómeros se pueden separar.
- 15

Método D9: Hidrólisis del éster



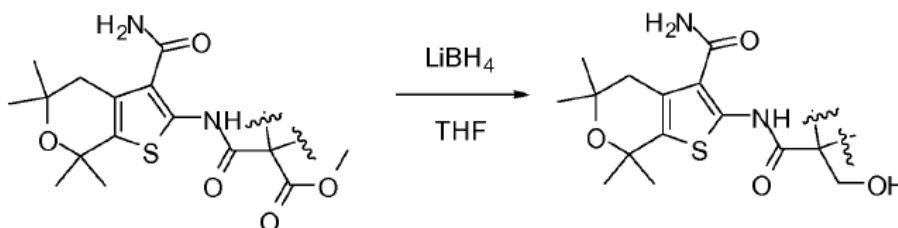
- 20 El éster se agrega a una mezcla de HCl_{ac} 2 M:dioxano (1:1). La mezcla resultante se calienta a 70°C durante la noche. El producto deseado se puede obtener por extracción con disolventes orgánicos como EtOAc o DCM. Alternativamente, el producto deseado se puede obtener evaporando la mezcla de reacción y purificando el producto crudo obtenido por cromatografía.

Método D10: Desprotección SEM de pirazoles usando HCl



- 25 El pirazol protegido con SEM (1 eq) se disuelve en THF y se agrega a esta mezcla un HCl 4 M en solución de dioxano (3 eq). La mezcla se agita a 50°C. Cuando finaliza la reacción, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un producto bruto que se purifica por cromatografía para dar el producto deseado.

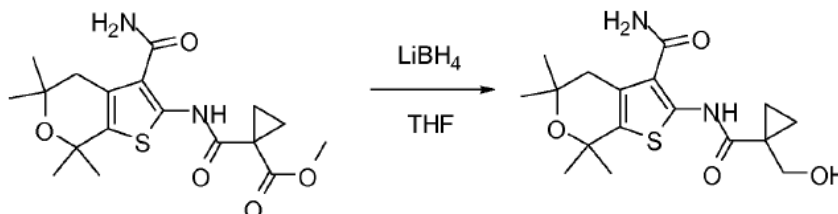
Método E₁. Reducción del éster con LiBH₄



El éster (1 eq) se pesa en un matraz junto con LiBH_4 (3 eq). El matraz se coloca en un baño de hielo seguido de la adición de THF seco. Cuando se agrega el disolvente, la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añaden otros 3 equivalentes de LiBH_4 y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se inactiva con HCl 2M. El disolvente orgánico se evapora y la mezcla obtenida se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía preparativa.

5

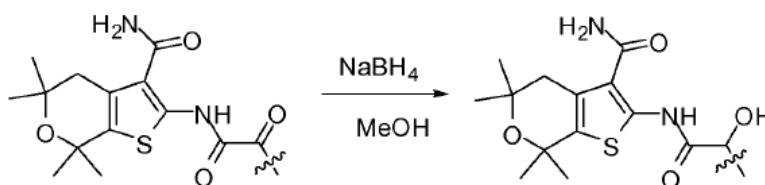
Ejemplo ilustrativo: 2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamida)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



El éster (900 mg, 2,34 mmol) se pesa junto con LiBH_4 (153 mg, 7,02 mmol) en un matraz. El matraz se pone en un baño de hielo y se agrega lentamente THF seco (20 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h, se agrega otra porción de LiBH_4 (153 mg, 7,02 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche. La reacción se inactiva posteriormente con HCl 2M. La evaporación del THF proporciona una fase acuosa que se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía preparativa.

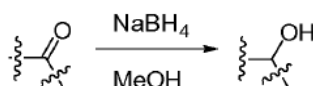
10

15 Método E₂: Reducción de cetona con NaBH_4

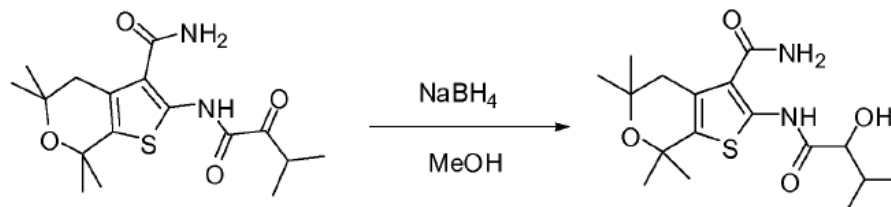


La cetona (1 eq) se disuelve en MeOH y la solución resultante se enfría a 0°C. Se agrega NaBH_4 (2 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el compuesto deseado.

20 El mismo método se puede aplicar para la reducción del aldehído:



Ejemplo ilustrativo: 2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida

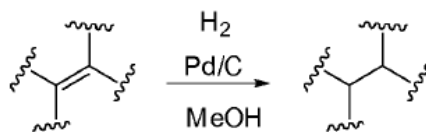


La cetona (338 mg, 0,96 mmol) se disuelve en MeOH (3,3 ml) y la solución resultante se enfría a 0°C. Se agrega NaBH_4 (67 mg, 1,92 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el compuesto deseado.

25

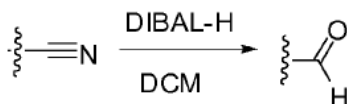
Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen por purificación en una columna quiral.

Método E₃: Reducción de alqueno con H_2 y Pd/C



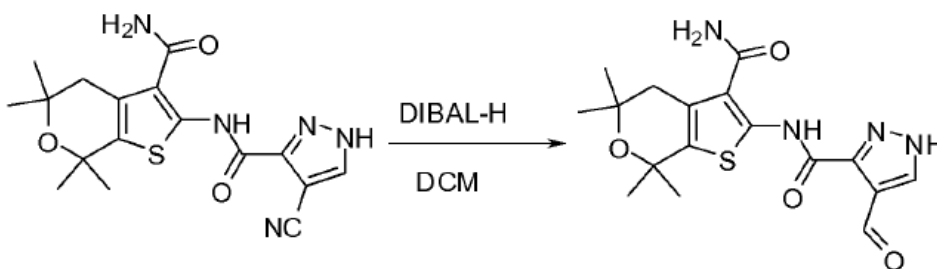
El alqueno (1 eq) se disuelve en MeOH junto con Pd/C (10% en peso, 0,1 eq) y se aplica un balón de H₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que finaliza la reacción. La mezcla luego se filtra sobre Celite y el líquido resultante se concentra para dar un residuo que se usa como tal o se purifica por cromatografía preparativa.

5 Método E₄: Reducción de nitrilo con DIBAL-H



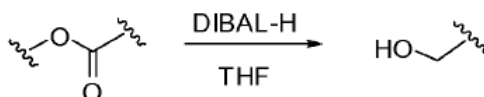
10 El nitrilo (1 eq) se disuelve en DCM y la solución resultante se enfría a -78°C en atmósfera de N₂. A esta mezcla, se agrega una solución de DIBAL-H en hexano (1 M, 4 eq). La reacción se agita a -78°C durante 15 minutos, después de lo cual se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se agrega DIBAL-H adicional dependiendo de la conversión del nitrilo de partida. A continuación, la mezcla se apaga con agua y sal de Rochelle. La extracción con DCM da una fase orgánica que se seca y se filtra sobre sílice. Después de la evaporación, se obtiene un residuo que se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: (3-Carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico



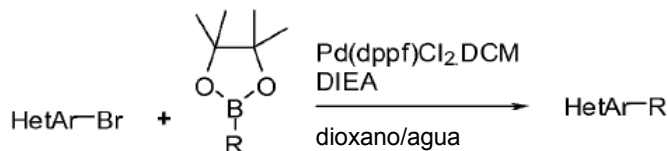
15 El nitrilo (250 mg, 0,67 mmol) se disuelve en DCM (4 ml) y la solución resultante se enfría a -78°C en atmósfera de N₂. A esta mezcla se agrega una solución de DIBAL-H en hexano (1 M, 2,68 mL, 2,68 mmol). La reacción se agita a -78°C durante 15 minutos, después de lo cual se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se agrega DIBAL-H adicional (2 ml, 2 mmol) a -78°C. La solución se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. A continuación, la mezcla se apaga con agua y sal de Rochelle. La extracción con DCM da una fase orgánica que se seca y se filtra sobre sílice. Después de la evaporación, se obtiene un residuo que se usa como tal.

25 Método E₅: Reducción del éster con DIBAL-H



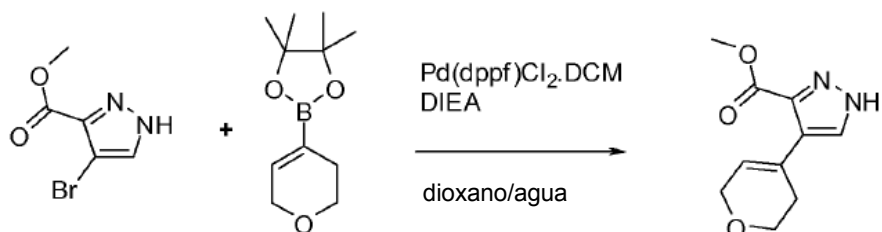
25 El éster (1 eq) se disuelve en THF seco a -78°C. Se agrega una mezcla de DIBAL-H en hexanos (2,2 eq) gota a gota a la mezcla en atmósfera inerte. La mezcla se agita durante 10 minutos a -78°C, después de lo cual se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Si la reacción es incompleta, se puede agregar una cantidad adicional de DIBAL-H. A continuación, la mezcla se diluye con HCl acuoso (2 M) y se extrae con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secan y se evaporan. El producto crudo obtenido puede usarse como tal o purificarse por cromatografía para dar el producto deseado.

30 Método F₁: Acoplamiento de Suzuki



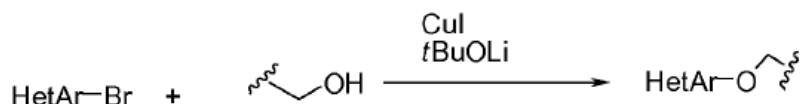
El bromuro de heteroarilo (1 eq) se mezcla con el éster borónico (1,25 eq), Pd(dppf)Cl₂, DCM (0,07 eq) y DIEA (2,5 eq) en una mezcla de dioxano:agua (2:1). La mezcla de reacción se calienta a 110°C hasta que finaliza la reacción. La dilución con DCM proporciona una fase orgánica que se lava con agua. A continuación, la fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se usa como tal o se purifica por cromatografía preparativa.

- 5 Ejemplo ilustrativo: Éster metílico del ácido 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



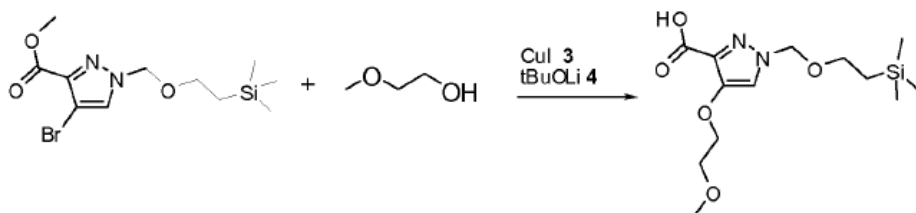
- 10 El pirazol (Int 4, 200 mg, 0,976 mmol) se mezcla con el éster borónico (256 mg, 1,22 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (56 mg, 0,068 mmol) y DIEA (425 μE, 2,43 mmol) en una mezcla de dioxano:agua (2:1,3 ml). La mezcla de reacción se calienta a 110°C en el microondas durante 2 h. La dilución con DCM proporciona una fase orgánica que se lava con agua. A continuación, la fase orgánica se seca y se evapora para dar un producto bruto que se usa como tal o se purifica por cromatografía preparativa.

Método F₂: Acoplamiento catalizado por Cu de alcoholes



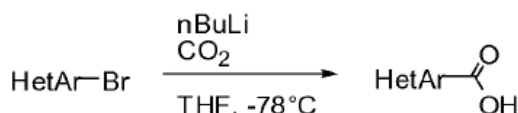
- 15 El bromuro de heteroarilo (1 eq) se mezcla con CuI (0,05 eq) e iBuOLi (3,0 eq). El alcohol se usa como disolvente. La mezcla de reacción se calienta a 120°C en el microondas hasta que finaliza la reacción. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se evapora para dar un producto crudo que se usa como tal o que se purifica por cromatografía.

Ejemplo ilustrativo: Ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



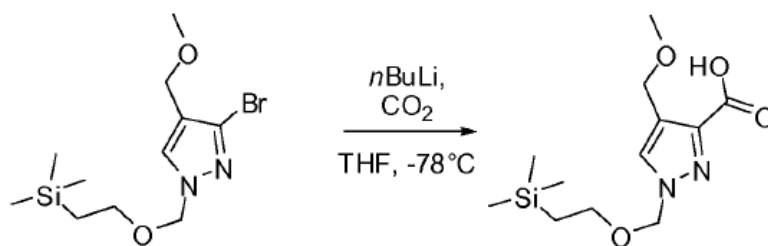
- 20 El pirazol (1,10 g, 3,28 mmol) se mezcla con etilenglicol (6 ml). Se añaden CuI (31 mg, 0,164 mmol) e iBuOLi (789 mg, 9,85 mmol). La mezcla se calienta en microondas a 120°C hasta que finaliza la reacción. Durante la reacción, el éster se hidroliza. A continuación, la mezcla se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se acidifica hasta pH=7 y se extrae con EtOAc. Esta fase orgánica se seca y se evapora para dar un producto crudo que se usa como tal.

- 25 Método F₃: Carboxilación



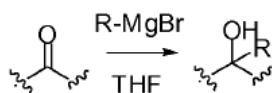
- 30 El bromuro de heteroarilo (1 eq) se disuelve en THF seco a -78°C. Se agrega una mezcla de nBuLi en hexanos (1,2 eq) gota a gota a esta mezcla. Después de agitar durante 10 minutos, se burbujea gas CO₂ a través de la mezcla. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se enfría con agua. La mezcla acuosa se lleva a pH ~ 10 y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se acidifica a continuación hasta pH ~ 3 y se extrae con EtOAc. La fracción orgánica resultante se seca y se evapora para dar un producto crudo que se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Ácido 4-metoximetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



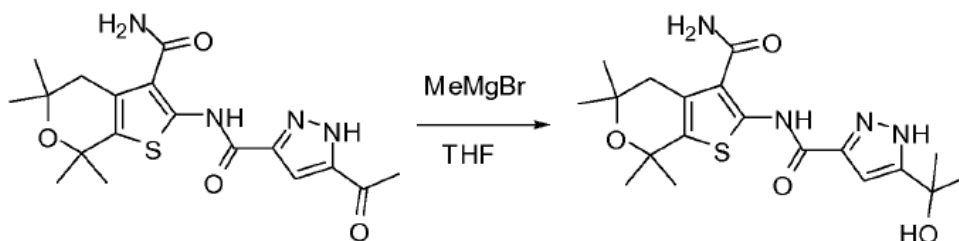
- 5 El pirazol (161 mg, 0,5 mmol) se disuelve en THF seco (3 ml) a -78°C . Se agrega gota a gota una mezcla de $n\text{BuLi}$ en hexanos (2,5 M en hexanos, 240 μL , 0,6 mmol) a esta mezcla. Después de agitar durante 10 minutos, se burbujea gas CO_2 a través de la mezcla. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se enfría con agua. La mezcla acuosa se lleva a $\text{pH} \sim 10$ y se extrae con EtOAc . La capa acuosa se acidifica luego a $\text{pH} \sim 3$ y se extrae con EtOAc . La fracción orgánica resultante se seca y se evapora para dar un producto crudo que se usa como tal.

Método G_1 : Grignard



- 10 El carbonilo (1 eq) se disuelve en THF seco en atmósfera de N_2 . Esta solución se enfría a -78°C , sobre la cual se agrega la solución de bromuro de organomagnesio (4 eq). Después de la adición, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactiva con agua y se diluye con una solución saturada de NH_4Cl . La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca, filtra y evapora.

Ejemplo ilustrativo: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida



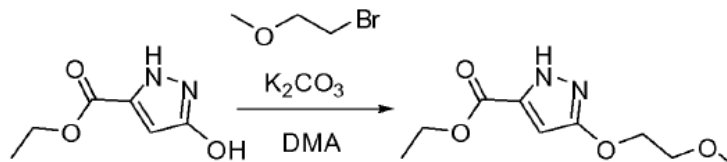
- 15 El carbonilo (98 mg, 0,25 mmol) se disuelve en THF seco en atmósfera de N_2 . Esta solución se enfría a -78°C , después de lo cual se agrega MeMgBr (3 M en éter, 0,33 ml, 1 mmol). Después de la adición, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactiva con agua y se diluye con una solución saturada de NH_4Cl . La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca, filtra y evapora. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

Método H_1 : Alquilación de alcoholes



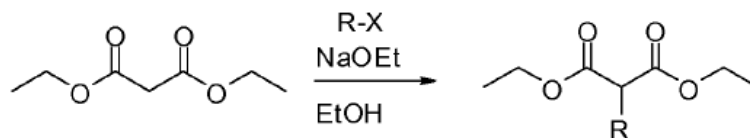
- 25 Una mezcla del alcohol (1 eq), agente alquilante (1 eq) y base (1,2 eq) se mezcla en DMA. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactiva con agua y se diluye con salmuera. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca, filtra y evapora. El producto crudo obtenido se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Éster etílico del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-2H-pirazol-3-carboxílico



Una mezcla del alcohol (79 mg, 0,5 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (47 μ E, 0,5 mmol) y K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) se mezcla en DMA (1 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactiva con agua y se diluye con salmuera. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca, filtra y evapora. El residuo obtenido se usa como tal.

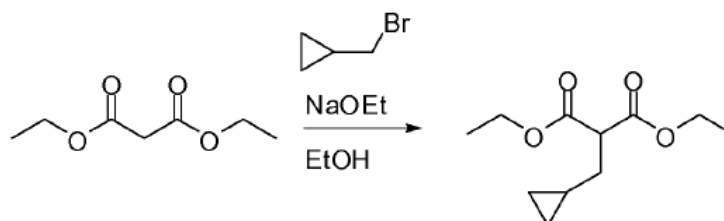
5 Método H₂: Alquilación de ésteres malónicos



Una solución de NaOEt (1,1 eq) en EtOH se agita a 0°C. El malonato de dietilo (1 eq) se agrega a esta mezcla junto con el agente alquilante deseado (1,1 eq). El baño de hielo se deja fundir y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa como tal.

10

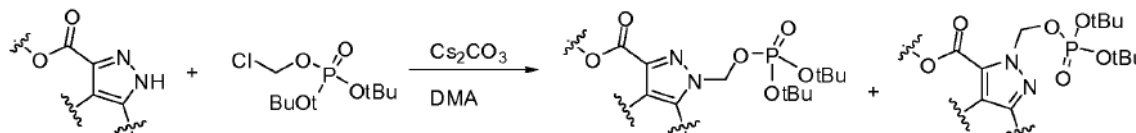
Ejemplo ilustrativo: Éster dietílico del ácido 2-ciclopropilmetil-malónico



Una solución de NaOEt en EtOH (2,7 M, 2,6 ml, 6,9 mmol) se enfría a 0°C y se agrega dietilmalonato (0,95 ml, 6,2 mmol) con otros 1,5 ml de EtOH. A continuación, se agrega bromometilciclopropano (0,67 ml, 6,9 mmol). La mezcla resultante se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla luego se inactiva con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa como tal.

15

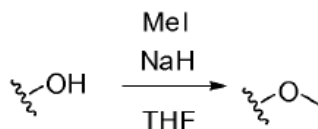
Método H₃: Alquilación del anillo de pirazol



Se disuelve éster clorometílico del éster di-terc-butílico del ácido fosfórico (1 eq) en DMA junto con el pirazol (1 eq) y Cs_2CO_3 (1,25 eq). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La dilución con agua proporciona una fase acuosa que se extrae con EtOAc. La fase orgánica obtenida se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa como tal.

20

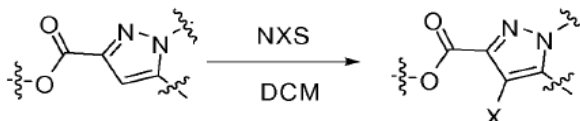
Método H₄: Metilación de alcoholes



Se disuelve una mezcla del alcohol (1 eq) en THF seco y se enfría a 0°C. Se agrega en porciones NaH (1,2 eq). La mezcla resultante se agita durante 10 minutos a 0°C, después de lo cual se agrega MeI (1,2 eq). Finalmente, se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de la dilución con agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secan y se evaporan. El producto crudo obtenido se usa como tal o se purifica por cromatografía para dar el producto deseado.

25

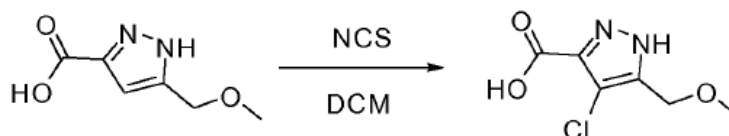
30 Método I₁: Halogenación usando NXS



X=-Cl, -Br o I

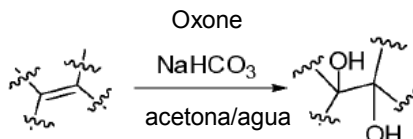
- 5 Una solución del pirazol (1 eq) y N-halo succinimida (NXS) (1,2 eq) se agita a 55°C durante la noche. Dependiendo de la conversión, se puede agregar equivalentes adicionales de NXS después de agitar durante la noche. La mezcla se elabora por división en porciones entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase orgánica luego se seca y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía o se usa como tal.

Ejemplo ilustrativo: Ácido 4-cloro-5-metoximetil-1H-pirazol-3-carboxílico

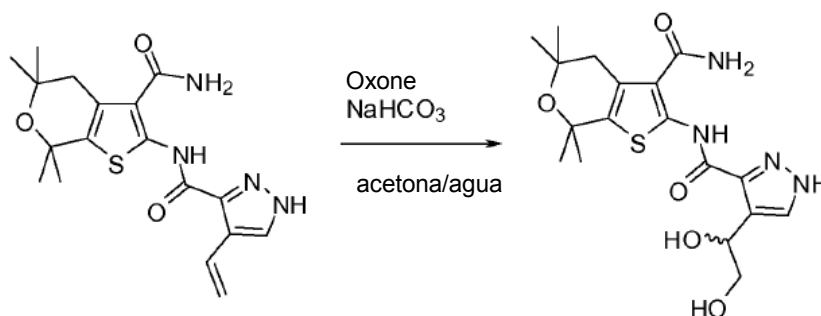


- 10 Una solución del pirazol (156 mg, 1 mmol) disponible comercialmente y NCS (160 mg, 1,2 eq) se agita a 55°C durante la noche. Se añaden 31 mg (0,2 mmol) adicionales de NCS y la mezcla se mantiene a 55°C durante otras 4 h. La mezcla luego se diluye con solución de LiOH 1M y se lava con EtOAc. A continuación, la fase acuosa se acidifica con solución de HCl 2 M a pH=1. La extracción con EtOAc da una fase orgánica que se seca y se evapora para dar un residuo que se usa como tal.

Método J1: Oxidación de un alqueno al diol



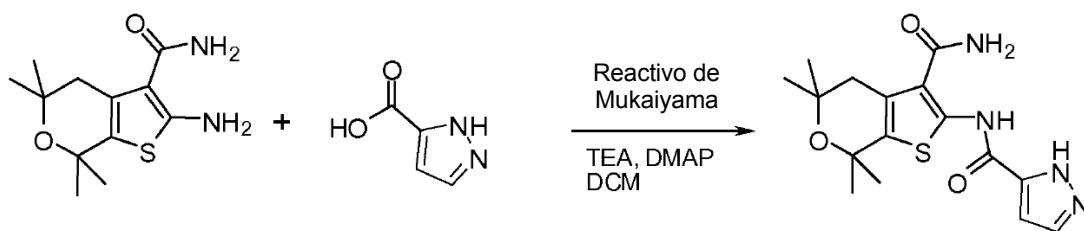
- 15 Se añaden Oxone (2 eq) y NaHCO₃ (4 eq) a una solución del alqueno (1 eq) en una mezcla de acetona:agua (4:1). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Dependiendo de la conversión, se puede agregar Oxone adicional y NaHCO₃ a la mezcla después de agitar durante la noche. La mezcla luego se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con una solución de Na₂SO₃ y agua. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía preparativa o se usa como tal.
- 20 Ejemplo ilustrativo: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxiethyl)-1H-pirazol-3-carboxamida



- 25 Se añadieron oxona (395 mg, 0,64 mmol) y NaHCO₃ (108 mg, 1,28 mmol) a una solución del alqueno (120 mg, 0,32 mmol) en una mezcla de acetona:agua (4:1,3 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se añaden más Oxone y NaHCO₃ a la mezcla. La mezcla se agita durante otras 4 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con una solución de Na₂SO₃ y agua. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa para producir el producto deseado.

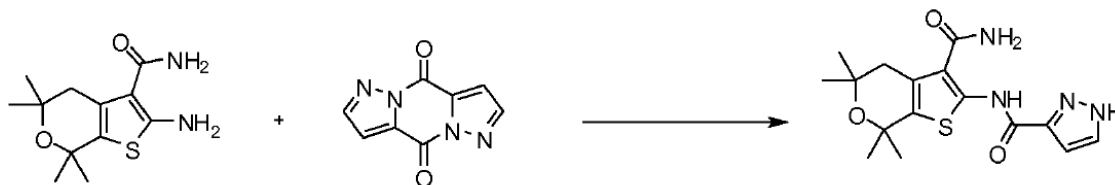
Ejemplo 4. Ejemplos ilustrativos para la preparación de los compuestos de la invención

- 30 Compuesto 2: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



El Intermedio 3 (15 g, 59 mmol) y el ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (9,9 g, 88 mmol) se suspenden en DCM (250 ml). Se añade reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (18,1 g, 71 mmol), TEA (24,7 ml, 177 mmol) y DMAP (3,6 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante la noche y luego se enfría. La mezcla se evapora y el producto crudo obtenido se suspende en una solución 1 M de HCl. Después de agitar durante 10 minutos, la suspensión se filtra y se obtiene un precipitado. Este precipitado se suspende de nuevo en una solución de ácido cítrico 0,1 M. Nuevamente, la filtración da un precipitado. Se realiza una tercera trituración usando éter como disolvente para dar un precipitado después de la filtración. Finalmente, el precipitado (13,6 g) se suspende en EtOH (816 ml) y se calienta a reflujo. A esta suspensión, se añaden 65 ml de DMF y se obtiene una solución clara. La solución se concentra a 275 ml y se enfría a 0°C. Se obtiene una suspensión, el sólido se separa por filtración, y la torta se seca produciendo el producto deseado.

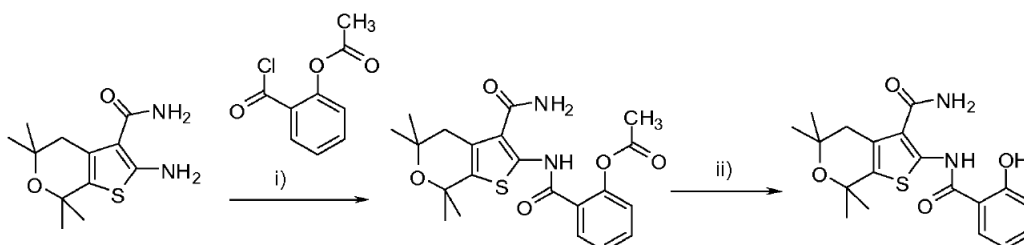
Ruta alternativa



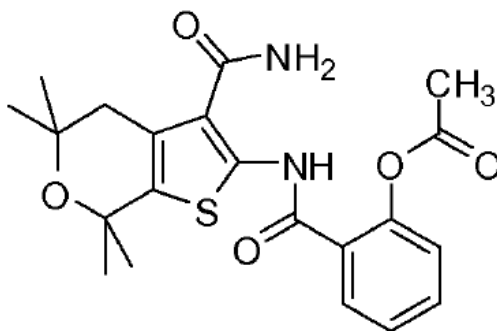
A una solución agitada (400 rpm) de 600 g (2,36 moles) del Intermedio 3 en DMAc (6 l), se agrega a temperatura ambiente 1,3 equivalentes del Intermedio 11. A esta suspensión resultante, a temperatura ambiente, se agrega DIPEA (618 ml, 1,5 eq.) en pequeñas porciones durante un período de 5 minutos. La suspensión resultante se calienta a 80°C y se agita durante 18 h a esta temperatura. La mezcla resultante se enfría a 15°C y se agrega una solución acuosa saturada de NH₄Cl (7,5 l) durante 30 minutos, manteniendo así la temperatura interna entre 15-24°C. El producto sólido resultante se recoge por filtración y se tritura con agua (7,5 l) bajo agitación mecánica (600 rpm) durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtra y el sólido resultante se tritura en MTBE (8 l) bajo agitación mecánica durante 45 minutos. El sólido resultante se separa por filtración y se seca en una estufa de vacío.

Finalmente, el sólido se purifica por trituración en caliente en etanol. Por lo tanto, el sólido bruto se suspende en EtOH absoluto (16 L) durante 1,5 h a 78°C. La suspensión se enfría a 20°C y posteriormente se agita durante otra hora. El producto sólido se recogió por filtración, se lava con 500 ml y nuevamente con 200 ml de EtOH absoluto y luego se seca para dar el producto deseado.

Compuesto 3: 2-(2-Hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida

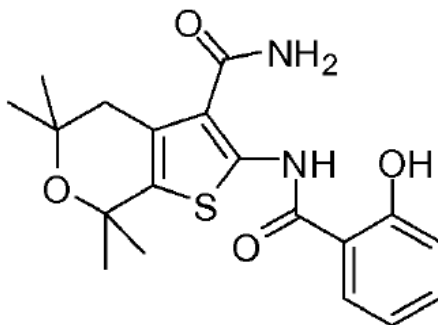


Etapa i): Síntesis de 2-(2-acetoxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



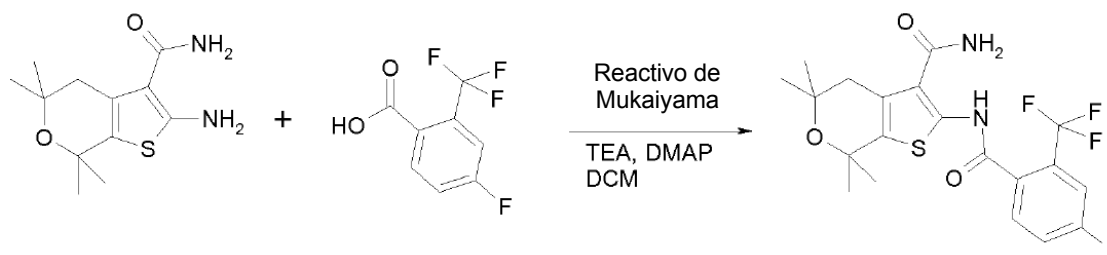
5 Una solución del Int 2 (112 mg, 0,44 mmol) y piridina (53 μ L, 0,66 mmol) en 5 ml de DCM, enfriada a 0°C, se trata gota a gota con una solución del cloruro de ácido (114 mg, 0,57 mmol) en 5 ml de DCM. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lava con NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, secan y evaporan para proporcionar el producto bruto que se usa como tal.

Etapa ii) Síntesis de 2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



10 A una solución de 2-(2-acetoxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida (200 mg, 0,48 mmol) en 4 ml de MeOH/dioxano=1:1, enfriado a 0°C, se agrega carbonato de potasio (66 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos, se filtra y el filtrado se acidifica luego con HCl 1M. Se forma un precipitado que se separa por filtración para proporcionar el compuesto deseado que se usa como tal.

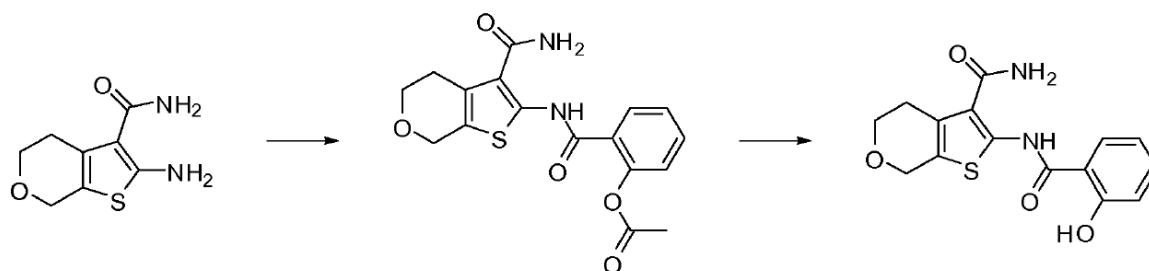
15 **Compuesto 8:** 2-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



20 El Intermedio 2 (69 mg, 0,27 mmol) y ácido 4-fluoro-2-trifluoro-benzoico (114 mg, 0,55 mmol) se suspenden en DCM (5 mL). Se añaden reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (140 mg, 0,55 mmol), TEA (0,170 ml, 1,1 mmol) y DMAP (17 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas y luego se enfría, se diluye con DCM y se lava con NaHCO₃ saturado. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se evaporan para proporcionar el producto bruto, que se purifica mediante cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

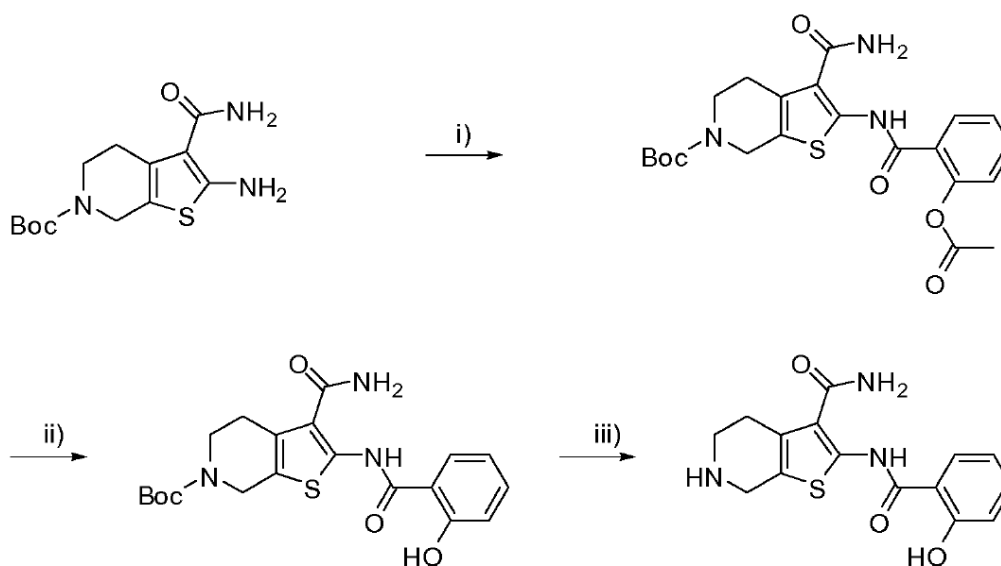
Ejemplo 5. Ejemplos ilustrativos para la preparación de los compuestos comparativos.

Compuesto D: 2-(2-hidroxibenzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



Sintetizado usando el intermedio 2-amino-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida comercialmente disponible en los métodos A1 y D1.

Compuesto C: 2-(2-Hidroxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



5

Etapa i)

Se somete el éster terc-butílico del ácido 2-amino-3-carbamoil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxílico al Método A1 para obtener el compuesto deseado.

Etapa ii)

10 El producto de la etapa i descrita anteriormente se somete al Método D1 para obtener el compuesto deseado.

Etapa iii)

15 El producto de la etapa ii descrita anteriormente (1 eq) se disuelve en una mezcla de TFA y DCM a 0°C. El baño de hielo se deja fundir y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluye con DCM y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃. La trituración con di-isopropiléter proporciona el compuesto deseado.

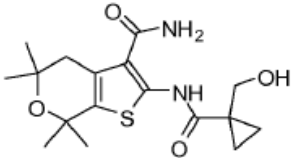
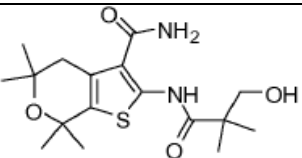
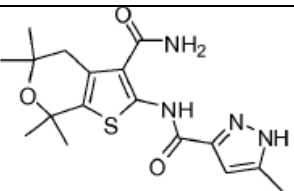
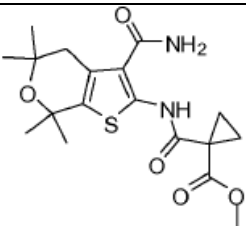
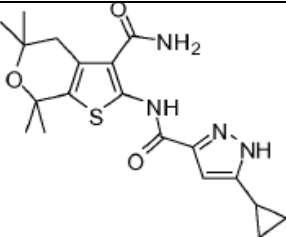
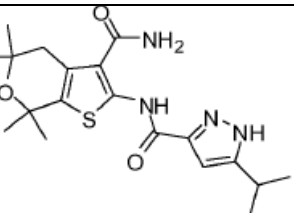
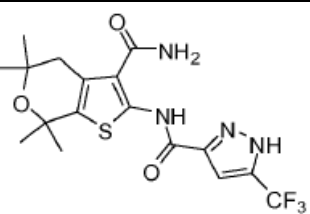
De manera similar, el compuesto comparativo A puede prepararse siguiendo el mismo método que el descrito para el compuesto comparativo C, partiendo de la amida del ácido 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico comercialmente disponible.

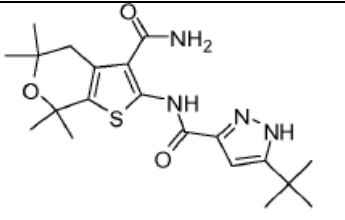
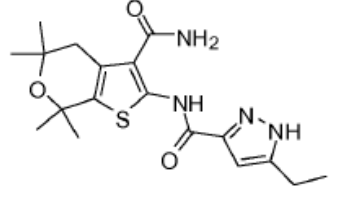
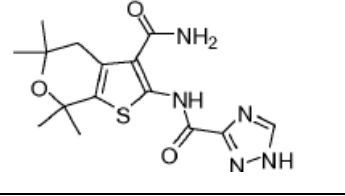
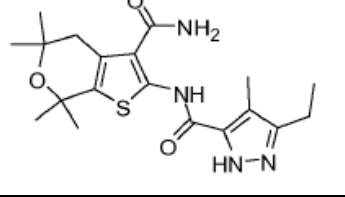
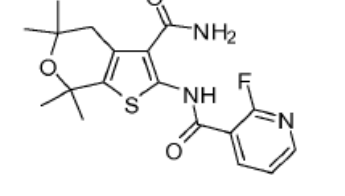
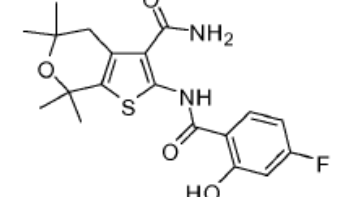
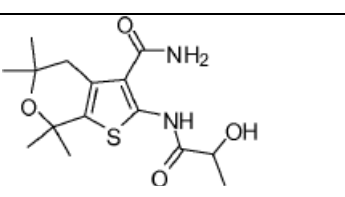
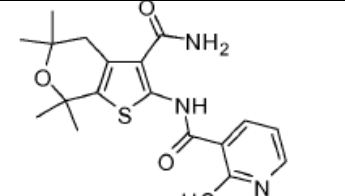
20

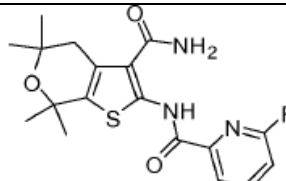
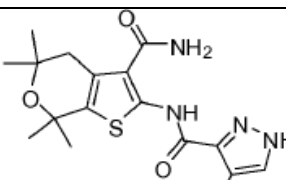
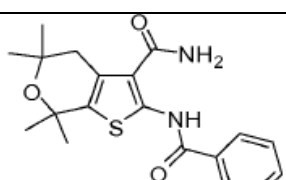
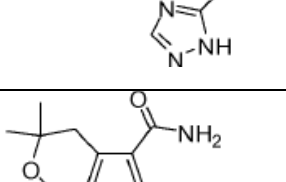
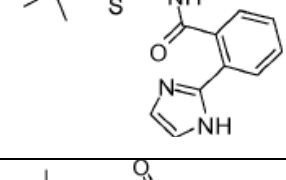
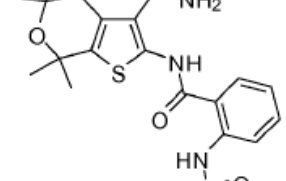
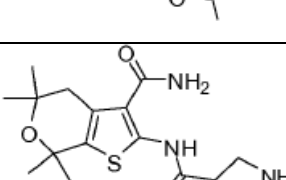
Tabla II. Lista de compuestos finales

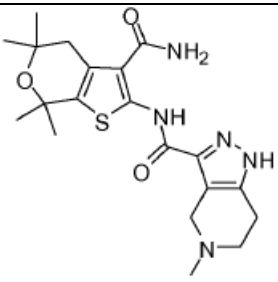
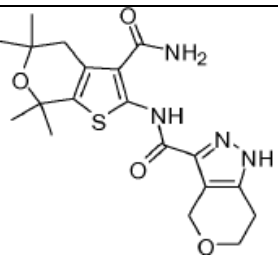
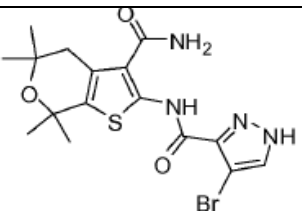
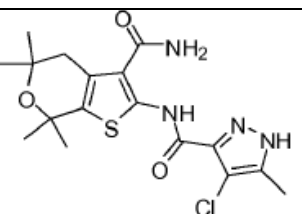
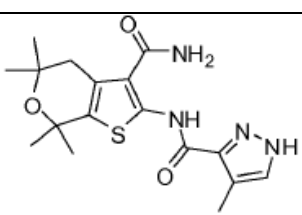
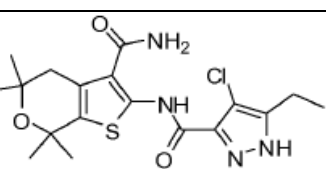
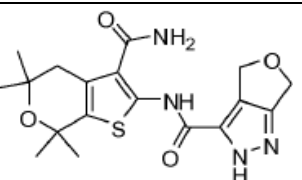
Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
1		2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	376	377
2		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	A2	Int 3	348	371
3		2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1, D1	Int 3	374	375
4		2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int 3	338	339
5		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	426	427
6		2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int. 3	340	341
7		2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2 Int 3	444	445	
8		2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	394	378

ES 2 691 944 T3

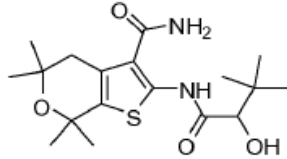
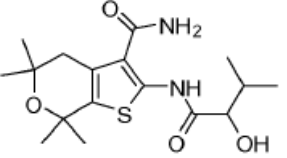
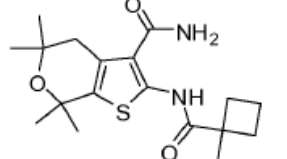
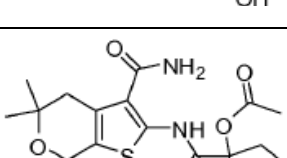
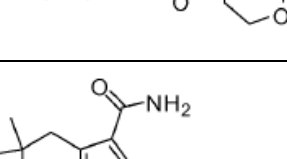
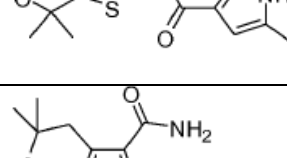
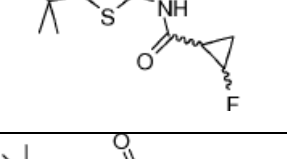
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
9		2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, B, A1, D1	Int 3	352	353
10		2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, B, A1, D1	Int 3	354	355
11		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
12		1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil) ciclopropanocarboxilato de metilo	A2	Int 3	380	381
13		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	388	389
14		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	390	391
15		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	416	417

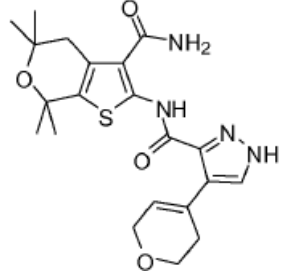
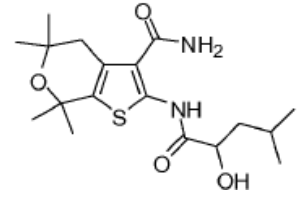
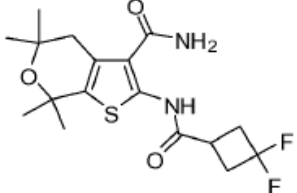
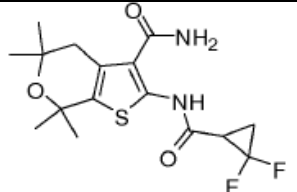
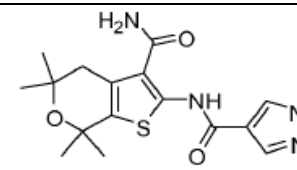
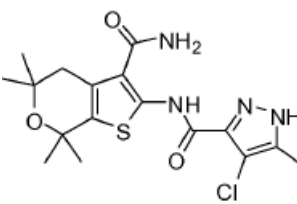
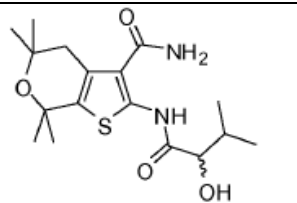
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
16		5-terc-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	404	405
17		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	376	377
18		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	A2	Int 3	349	350
19		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	A2	Int 3	390	391
20		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida	A2	Int 3	377	378
21		2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	392	393
22		2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D1	Int 3	326	327
23		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	A2, D3	Int 3	375	376

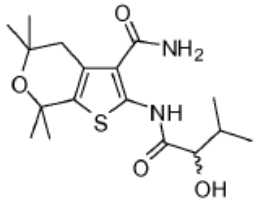
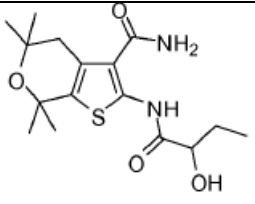
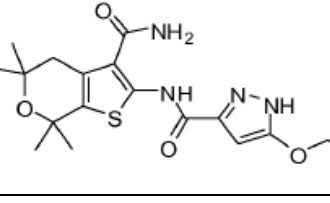
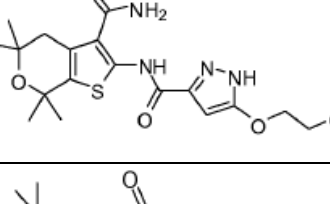
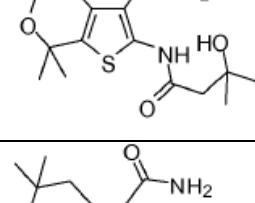
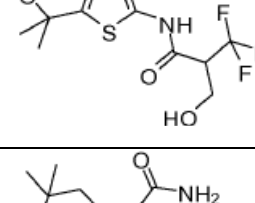
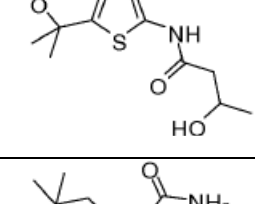
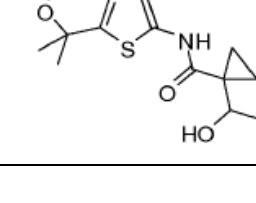
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
24		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida	A2	Int 3	377 378	
25		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	382	383
26		2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	425	426
27		2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	424	425
28		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido) b enzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	451	452
29		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida	A2	Int 3	365	366
30		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida	A2	Int 3	365	366

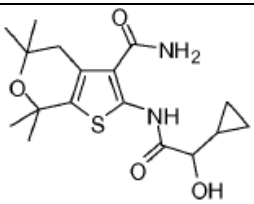
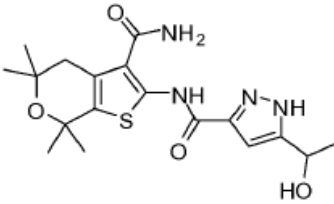
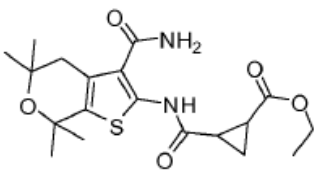
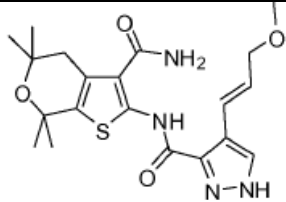
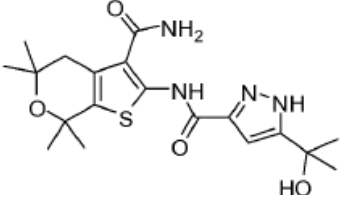
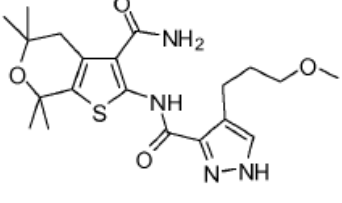
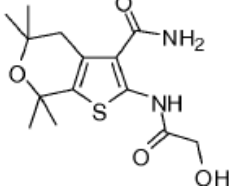
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
31		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3-carboxamida	A2	Int 3	418	419
32		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	404	405
33		4-bromo-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	427	428
34		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	397	398
35		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
36		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	411	412
37		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	390	391

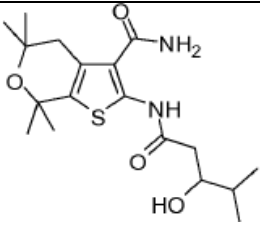
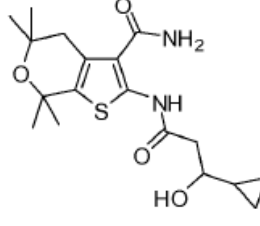
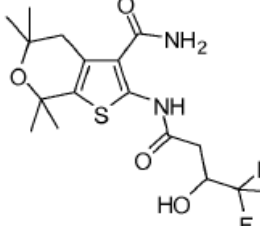
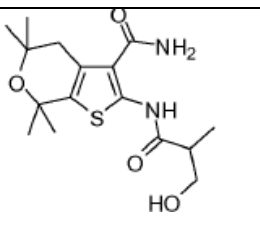
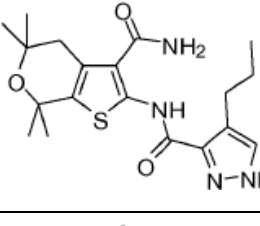
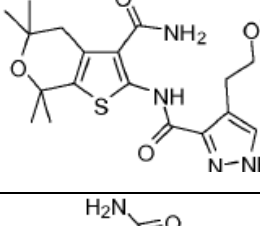
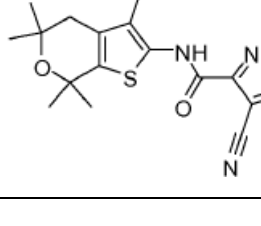
ES 2 691 944 T3

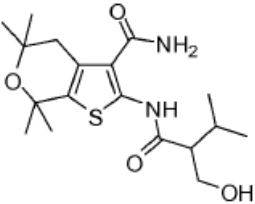
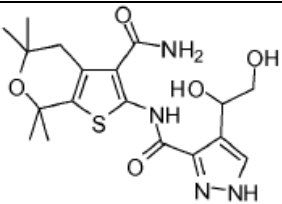
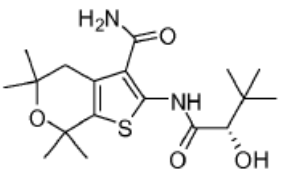
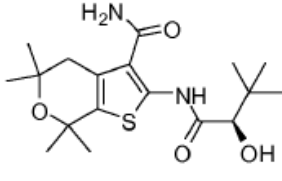
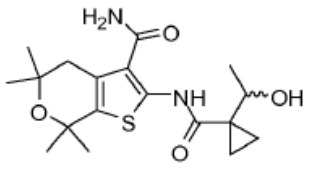
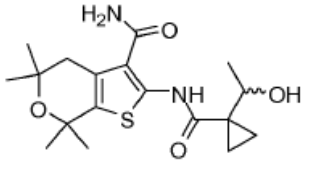
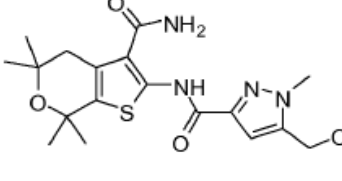
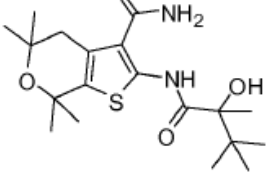
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
38		2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
39		2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	354	355
40		2-(1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, D2, A2, D4	Int 3	366	367
41		acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil) tetrahidr o-2H-piran-4-ilo	C1, B, A2	Int 3	424	425
42		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol -3-carboxamida	D2, A2,	Int 3	392	393
43		Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 1	A2	Int 3	340	341
44		Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 2	A2	Int 3	340	341

Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
45		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2, D2, F1	Int 3, Int 4	431	431
46		2 - [(2-hidroxi-4-metil-pentanoil) amino] -5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
47		2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	372	373
48		2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	358	359
49		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	D5, A2, D2, C3	Int 3	348	349
50		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	I1, A 2	Int 3	427	427
51		2-[(2-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 1	A2, E2	Int 3	354	338

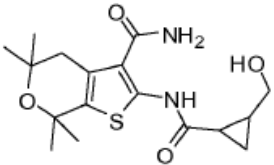
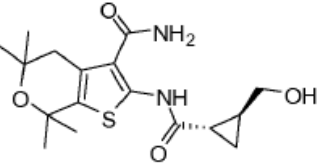
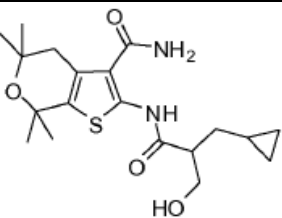
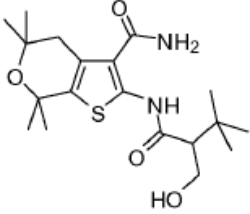
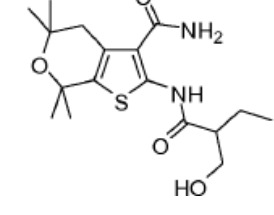
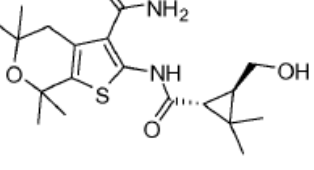
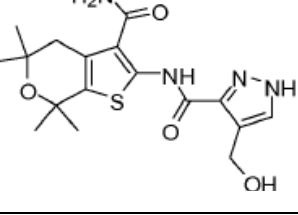
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
52		2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 2	A2, E2	Int 3	354	338
53		2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	340	324
54		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo)-amida del ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	D2, A2	Int 3, Int 10	392	393
55		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico	H1, D2, A2	Int 3, Int 9	423	423
56		2-[(3-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	354	338
57		5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	394	395
58		2-(3-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	340	324
59		2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	366	350

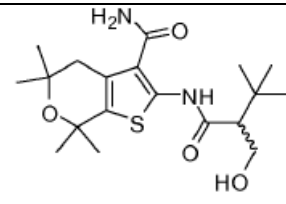
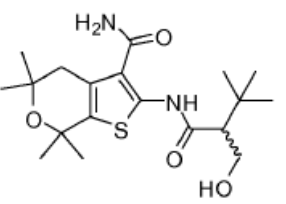
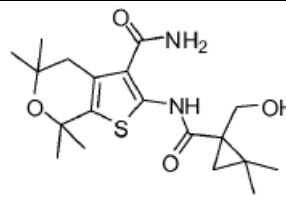
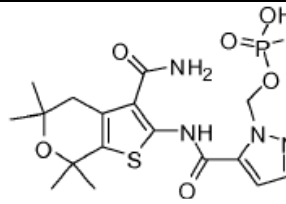
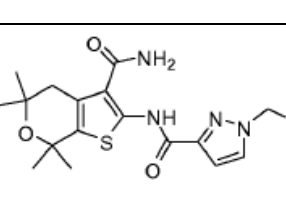
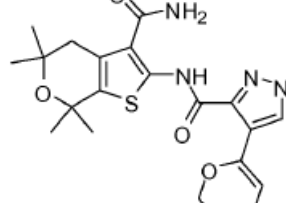
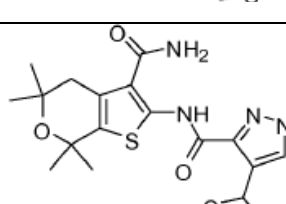
Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
60		2-[(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	352	336
61		(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico	D2, A2, E2	Int3, Int 7	392	393
62		éster etílico del ácido 2-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-carbamoyl-ciclopropanocarboxílico	A2	Int 3	394	395
63		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	419	419
64		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D2, A2, G1	Int3, Int 7	407	407
65		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	421	421
66		2-[(2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1, D2	Int 3	312	296

Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
67		2-[(3-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	369	352
68		2-[(3-ciclopropil-3-hidroxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	366	350
69		5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	394	378
70		2-[(3-hidroxi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	340	324
71		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	391	391
72		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	421	421
73		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-ciano-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	373	374

Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
74		2-[[2-(hidroximetil)-3-metilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E1	Int. 3	369	352
75		N-(3-carbamoiil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida	J1, D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	408	409
76		2-[[2-(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
77		2-[[2-(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
78		2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	366	366
79		2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	348	348
80		N-(3-carbamoiil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida	C4, D2, A2, D6	Int 3	392	393
81		2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, G1	Int 3	383	383

ES 2 691 944 T3

Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
82		2-[[2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E1	Int 3	352	353
83		2-[[2-(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D2	Int 3	352	353
84		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	H2, A 4, E1	Int 3	381	364
85		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
86		2-[2-(hidroximetil)butanilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E1	Int 3	354	338
87		2-[[2-(1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D2	Int 3	381	381
88		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	E2, E4, A2,	Int 3	378	379

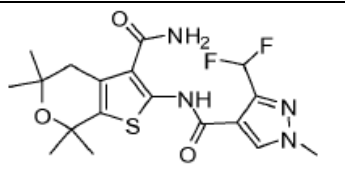
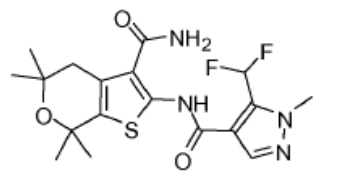
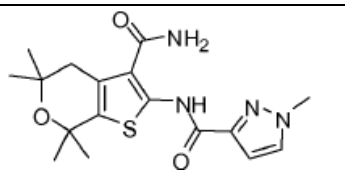
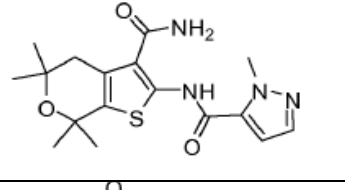
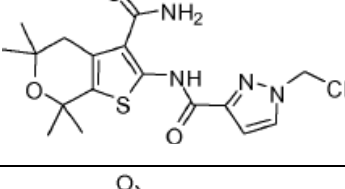
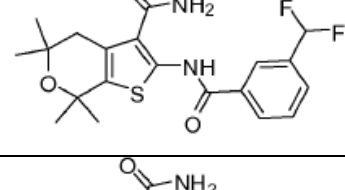
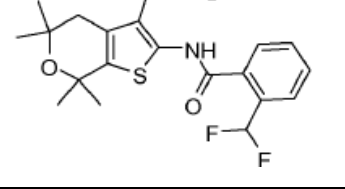
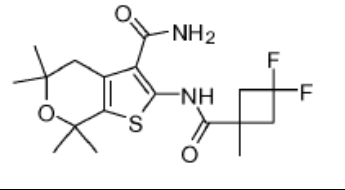
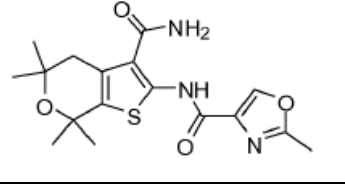
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
89		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
90		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
91		2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E1	Int 3	381	381
92		dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo	H3, D7, A2, D8	Int 3	458	459
93		dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo	H3, D7, A2, D8	Int 3	458	459
94		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioxina-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	F1, D2, A2	Int 3	432	433
95		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	F1, D2, A2, E3	Int 3	434	435

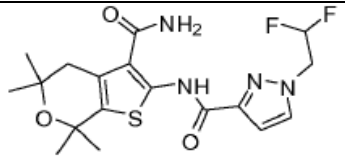
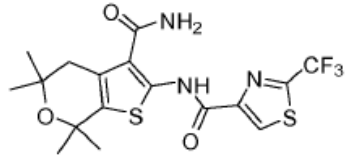
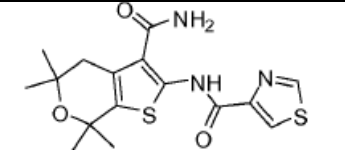
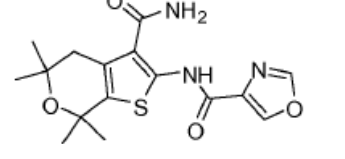
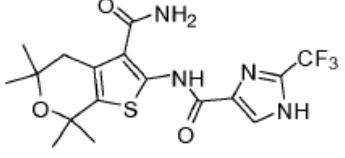
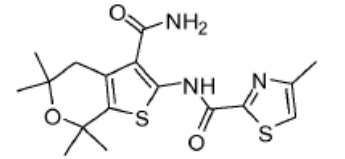
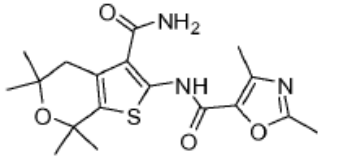
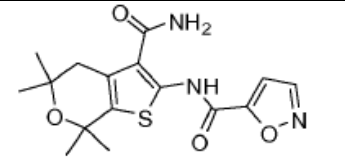
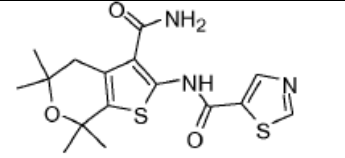
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
96		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	A4, E1, sep quir.	Int 3	381	381
97		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	A4, E1, sep quir.	Int 3	381	381
98		2-[[2-(2S)-3-ciclopropil-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D2	Int 3	366	367
99		2-[[2-(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]pirano-3-carboxamida	D2, A2, E1, sep quir.	Int 3	381	381
100		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida	C3, F2, A2, D5	Int 3, Int 4	423	423
101		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-isopropoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida	C3, F2, A2, D5	Int 3, Int 4	451	451
102		dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il] metilo	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473

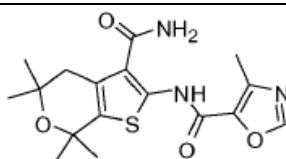
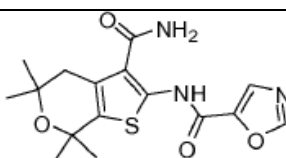
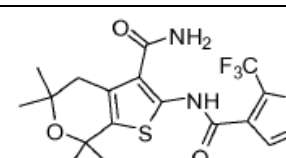
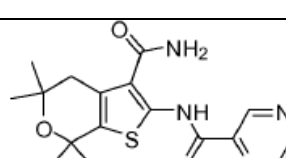
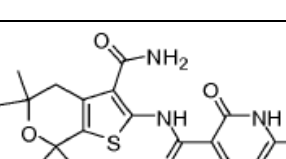
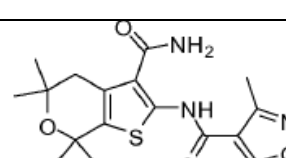
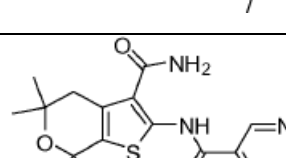
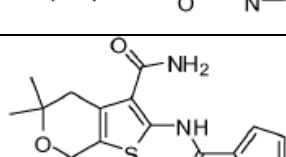
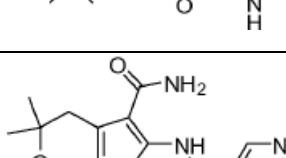
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
103		dihidrogenofosfato de [5-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoi]-4-metil-pirazol-1-il]metilo	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473
104		N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida	B2, A1	Int 3	364	365
105		N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2, C3, D10, E5, H4, F3	Int 3	392	393
106		2-[(2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	383	383
107		N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida	A2	Int 3	365	366
108		(2R)-N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida	A2	Int 3	365	366
109		2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	A2, E2, sep quir.	Int 3	383	383

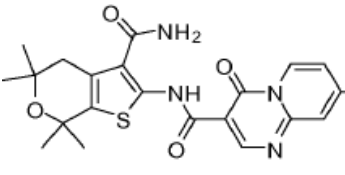
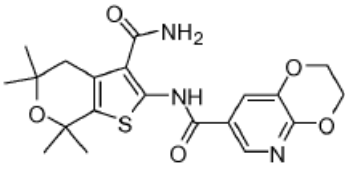
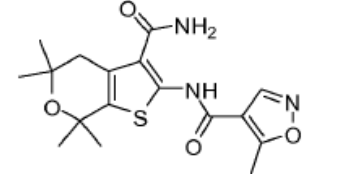
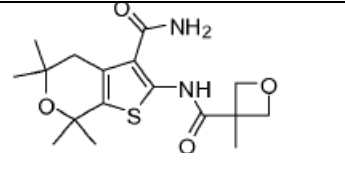
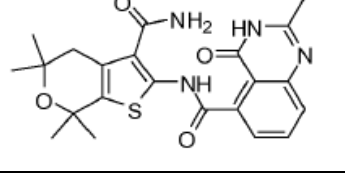
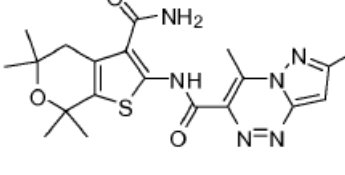
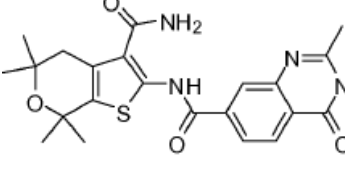
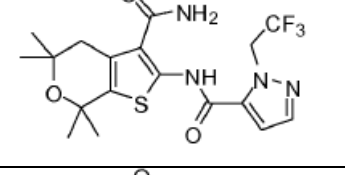
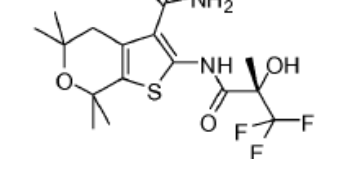
ES 2 691 944 T3

Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
110		2-[[2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	A2, E2, sep quir.	Int 3	383	383
111		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1	F1, D2, A2, E3, sep quir.	Int 3, Int 4	435	435
112		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2	F1, D2, A2, E3, sep quir.	Int 3, Int 4	435	435
113		2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	424	425
114		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	398	399
115		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	398	399
116		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2, I1	Int 3	433	433

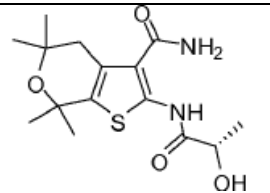
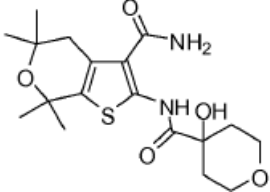
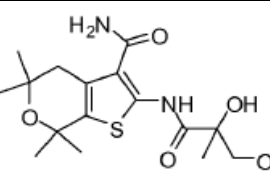
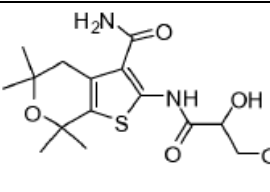
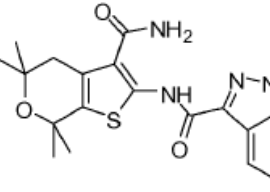
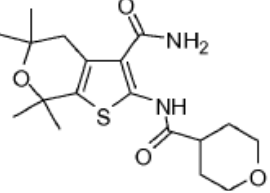
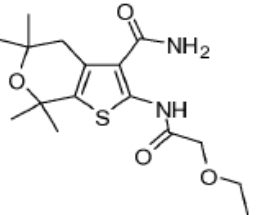
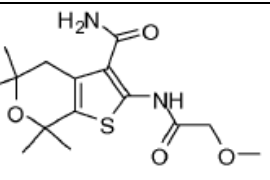
Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
117		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	412	413
118		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	412	413
119		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
120		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
121		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	430	431
122		2-[[3-(difluorometil)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	408	409
123		2-[[2-(difluorometil)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	408	409
124		2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	386	387
125		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida	A2	Int 3	363	363

Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
126		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	412	413
127		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida	A2	Int 3	433	434
128		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida	A2	Int 3	365	366
129		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida A2	Int 3	349	350	
130		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida	A2	Int 3	416	417
131		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida	A2	Int 3	380	380
132		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	377	378
133		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno [2,3-il] isoxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	349	350
134		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida	A2	Int 3	365	366

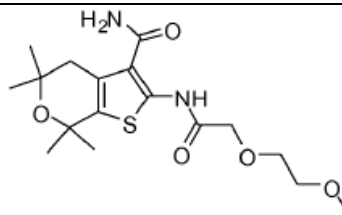
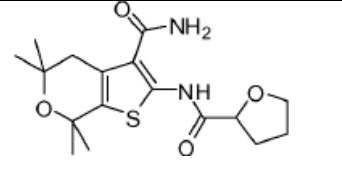
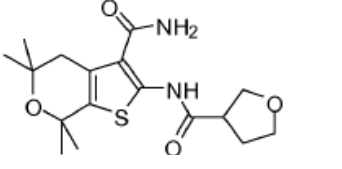
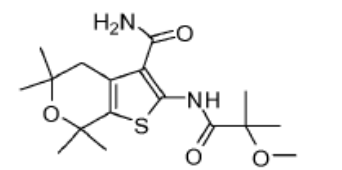
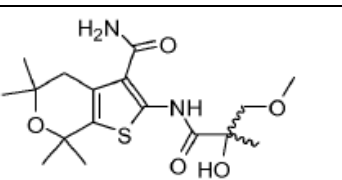
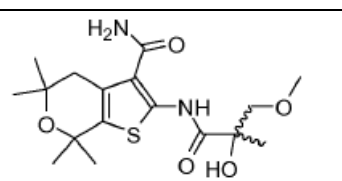
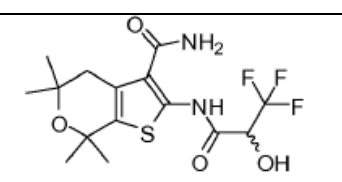
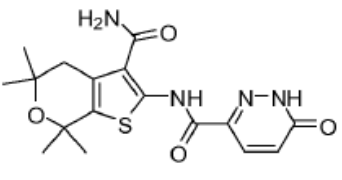
Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
135		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	363	364
136		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	349	350
137		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	430	431
138		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazina-2-carboxamida	A2	Int 3	360	361
139		6-butil-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridina-3-carboxamida	A2	Int 3	432	432
140		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida	A2	Int 3	377	378
141		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazina-2-carboxamida	A2	Int 3	374	375
142		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	A2	Int 3	347	348
143		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridina-3-carboxamida	A2	Int 3	373	374

Cp. Nº.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
144		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxopirido [1,2-a]pirimidina-3-carboxamida	A2	Int 3	441	441
145		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida	A2	Int 3	417	418
146		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida	A2	Int 3	363	364
147		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetano-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	352	353
148		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida	A2	Int 3	441	441
149		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo [5,1-c] [1,2,4] triazina-3-carboxamida	A2	Int 3	429	429
150		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida	A2	Int 3	441	441
151		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil) pirazol -3- carboxamida	A2	Int 3	430	431
152		5,5,7,7-tetrametil-2-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]pirano- 3-carboxamida	C1, A2, D1	Int 3	394	393 (M-H)

ES 2 691 944 T3

Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
153		2-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D9	Int 3	326	325 (M-H)
154		2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D9	Int 3	382	383,2
155		2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D9	Int 3	370	371,1 8
156		2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int 3	356	357,1 8
157		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b] piridina-3-carboxamida	B, A1	Int 3	399	398,2 8 (M-H)
158		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	366	367,2 3
159		2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	340 339, 1 1 (M-H)	
160		2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1	Int 3	326	327,1 3

ES 2 691 944 T3

Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
161		2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	370	371,1 7
162		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	352	351,2 4 (M-H)
163		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	352	351,2 0 (M-H)
164		2-[(2-metoxi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	354	355
165		2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	sep quir.	Int 3	370	371
166		2-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	sep quir.	Int 3	370	371
167		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int 3	380	379,2 4 (M-H)
168		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]pirano-2-il)-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico	A2	Int 3	376	375 (M-H)

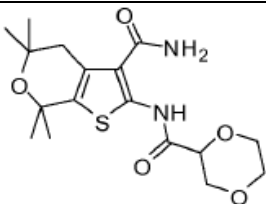
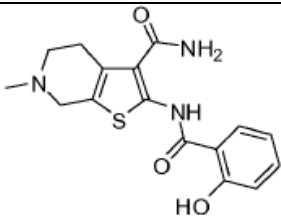
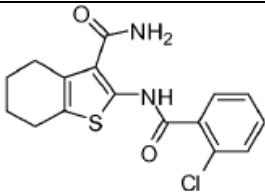
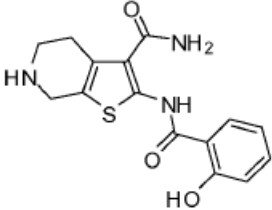
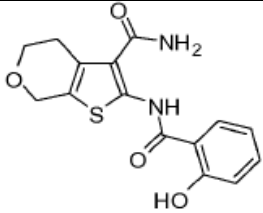
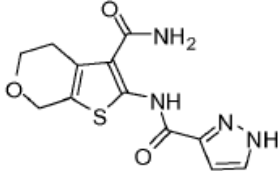
Cp. N°.	Estructura	Nombre	Mtd	Int	MW	Mes
169		2-(1,4-dioxano-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	368	369

Tabla III. Compuestos comparativos

Cpd. N°	Estructura	Nombre	MW
A		2-(2-hidroxibenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida	331,4
B		2-(2-clorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxamida	334,8
C		2-(2-hidroxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida	317,4
D		2-(2-hidroxibenzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	318,4
E		N-(3-carbamoil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	292,3

ES 2 691 944 T3

Tabla IV. Datos de RMN de compuestos representativos de la invención

Cpd N°.	Datos de RMN (δ)
1	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,67 (1 H, d), 8,01 (1 H, t), 7,68 (1 H, m), 7,74 (1 H, m), 7,40 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 2,75 (2 H, s), 1,47 (6 H, s), 1,21 (6 H, s).
2	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,55 (1 H, ancho s), 12,53 (1 H, ancho s), 7,94 (1 H, ancho s), 7,54 (1 H, ancho s), 7,10 (1 H, ancho s), 6,79 (1 H, s), 2,73 (2 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s), 1,45 (6 H, s).
3	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,91 (1 H, s), 11,66 (1 H, s), 7,95 (1 H, dd), 7,46 (1 H, ancho s), 7,39 - 7,45 (1 H, m), 7,06 (1 H, ancho s), 6,93 - 7,02 (2 H, m), 2,72 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
4	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,30 (1 H, s), 7,56 (1H, ancho s), 6,96 (1 H, ancho s), 6,83 (1 H, s), 2,72 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,19 (6 H, s), 1,15 (2 H, m), 1,03 (2 H, m).
5	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,04 (1 H, s), 7,89 (1 H, d), 7,79 (3H, m), 7,60 (1 H, m), 7,16 (1 H, ancho s), 2,69 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
6	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,05 (1 H, s), 7,53 (1 H, ancho s), 6,95 (1 H, ancho s), 5,97 (1 H, s), 2,70 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,33 (6 H, s), 1,19 (6 H, s).
7	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,03 (1 H, s), 7,90 (1 H, dd), 7,84 (1 H, dd), 7,73 (1 H, m), 7,62 (1 H, ancho s), 7,20 (1 H, ancho s), 2,70 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,21 (6 H, s).
8	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,65 (1 H, d), 8,06 (1 H, m), 7,69 (1 H, ancho s), 7,52 (1 H, m), 7,32 (1 H, m), 7,07 (1 H, ancho s), 2,74 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
9	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,06 (1 H, s), 7,12 (2 H, m), 5,30 (1 H, t), 3,58 (2 H, d), 2,67 (2 H, s), 1,40 (6 H, s), 1,17 (6 H, s), 1,05 (2 H, m), 0,82 (2 H, m).
10	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,00 (1 H, s), 7,50 (1 H, ancho s), 6,94 (1 H, ancho s), 5,16 (1 H, t), 3,41 (2 H, d), 2,69 (2 H, s), 1,41 (6 H, s), 1,18 (6H, s), 1,13 (6 H, s).
17	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,26 (1 H, s), 12,39 (1 H, s), 7,60 (1 H, ancho s), 7,00 (1 H, ancho s), 6,56 (1 H, s), 2,73 (2 H, s), 2,66 (2 H, q), 1,45 (6 H, s), 1,24 (6 H, s), 1,22 (3 H, t).
22	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,99 (1 H, s), 7,60 (1 H, ancho s), 7,00 (1 H, ancho s), 6,16 (1 H, d), 4,22 (1 H, m), 2,70 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,29 (3 H, d), 1,18 (6 H, s).
38	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,97 (1 H, s), 7,51 (1 H, ancho s), 6,94 (1 H, ancho s), 6,20 (1 H, d), 3,73 (1 H, d), 2,70 (2 H, s), 1,43 (6 H, s), 1,18 (6 H, d), 0,92 (9 H, s).
39	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,99 (1 H, s), 7,53 (1 H, ancho s), 6,96 (1 H, ancho s), 6,10 (1 H, d), 3,97 (1 H, dd), 2,70 (2 H, s), 2,08 (1 H, m), 1,43 (6 H, s), 1,19 (6 H, d), 0,95 (6 H, d), 0,76 (6H, d).
40	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,75 (1 H, s), 7,46 (1 H, ancho s), 6,98 (1 H, ancho s), 5,30 (1 H, t), 3,66 (2 H, d), 2,69 (2 H, s), 2,26 (2 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,42 (6H, s), 1,19 (6H, s).
41	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 12,31 (1 H, s), 7,37 (2 H, m), 3,77 (2 H, m), 3,60 (2 H, m), 2,70 (2 H, s), 2,16 (3 H, s), 2,04 (2 H, m), 1,98 (2 H, m), 1,42 (6 H, s), 1,18 (6 H, s).
42	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,63 (1 H, s), 12,44 (1 H, s), 7,59 (1 H, ancho s), 7,05 (1 H, ancho s), 6,73 (1 H, s), 4,47 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 2,73 (2 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
65	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,32 (1 H, s), 12,40 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,60 (1 H, ancho), 6,95 (1 H, ancho), 3,33 (2 H, t), 3,23 (3 H, s), 2,76 (2 H, t), 2,72 (2 H, s), 1,79 (2 H, m), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
71	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,34 (1 H, s), 12,42 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,55 (1 H, ancho), 6,95 (1 H, ancho), 2,73 (2 H, s), 2,70 (2 H, t), 1,54 (2 H, qt), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s), 0,90 (3 H, t).
86	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,58 (1 H, s), 7,59 (1H, ancho s), 7,00 (1H, ancho s), 4,91 (1H, t), 3,53 (2H, t), 2,69 (2H, s), 2,42 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,41 (6H, s), 1,18 (6H, s), 1,02 (1H, d), 0,83 (3H, t).
60	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 11,99 (1 H, s), 7,59 (1H, ancho s), 6,98 (1H, ancho s), 6,07 (1H, m), 3,82 (1H, t), 2,72 (2H, s), 1,41 (6H, s), 1,19 (6H, s), 1,06 (1H, m), 0,40 (4H, m).

Cpd N°.	Datos de RMN (δ)
64	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,34 (1 H, s), 12,39 (1 H, s), 7,55 (1 H, ancho s), 7,00 (1 H, ancho s), 6,59 (1 H, d), 5,44 (1 H, s), 2,73 (1 H, s), 1,48 (6 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
81	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,34 (1 H,s), 7,55 (1H, ancho s), 7,00 (1H, ancho s), 5,78 (1H, ancho s), 2,73 (1H, s), 1,45 (6H, s), 1,30 (3H, s), 1,81 (6H, d), 0,93 (9H, s).
91	^1H RMN δ (ppm)(DMSO- d_6): 13,34 (1 H,s), 7,55 (1H, ancho s), 7,00 (1H, ancho s), 5,78 (1H, ancho s), 3,85 (2H, q), 3,58 (2H,q), 2,67 (2H, s), 1,41 (6H, d), 1,23 (3H, s), 1,18 (6H, s), 1,00 (3H, s).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 6. Ensayos in vitro

6.1. Ensayo de entrada de YFP-haluro para la mutación CFTR- Δ F508

- 5 El ensayo de afluencia de haluro YFP mide la funcionalidad de los canales del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular de epitelio bronquial de la fibrosis quística CFBE410-. El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la probabilidad de apertura de los canales de CFTR existentes en la membrana. Hace uso de la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L tiene su fluorescencia atenuada sustancialmente por iones de haluro como Cl^- y I^- . (Galletta et al., 2001; Nagai et al., 2002)

15 Para este propósito, las células CFBE410 se siembran en placas de 96 pocillos (6000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células de CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR AF508 y del indicador YFP. Las células se incuban a 27°C, 5% de CO_2 durante 24 horas para permitir el plegamiento y la migración adecuados a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador CFTR durante 24 h a 37°C.

20 Al día siguiente, los canales de CFTR se activan mediante tratamiento con forskolina, inductor cAMP (10,67 μM) y compuesto de prueba en 1xD-PBS (de Gibco, Cat n°. 14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I^- ((NaI 137 mM, KI 2,7 mM, KH_2PO_4 1,76 mM, Na_2HPO_4 10,1 mM, glucosa 5 mM). La inactivación inducida de I^- de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I^- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como $(1 - (\text{fluorescencia después de 7 segundos (F)} / \text{fluorescencia antes de la inyección (F0)}))$ y se puede derivar un EC_{50} a partir de $(1 - F / F0)$ frente a la gráfica de concentración del compuesto.

Tabla V. EC_{50} ilustrativo medido por el ensayo de afluencia de haluros YFP para el CFTR-AF508 de los compuestos de la invención.

Cpd N°.	EC_{50} (nM)
1	12,16
2	10,00
3	4,40
4	32,00
5	63,43
6	75,77
7	60,16
8	22,81
9	28,00
10	121,05
11	27,18
12	951,90

Cpd N°.	EC ₅₀ (nM)
13	17,86
14	32,23
15	7,56
16	25,26
17	15,51
18	829,10
19	41,85
20	305,40
21	6,46
22	219,00
23	102,40
24	313,80
25	4,14
26	1269,00
27	440,00
28	378,40
29	10000,00
30	141,10
31	354,00
32	23,00
33	4,00
34	10,00
35	3,00
36	13,00
37	16,00
38	5,00
39	6,00
40	32,00
41	1739,00
42	12,16

Tabla VI. Ensayo de afluencia de YFP-haluro medido por EC₅₀ para el CFTR-AF508 de compuestos comparativos.

Cpd N°.	EC50 (nM)
A	>10000

B	<370
C	>10000
D	156,4
E	478,7

6.2. Ensayo de afluencia de YFP-haluro para la mutación CFTR-ΔF508

El ensayo de afluencia de haluro YFP mide la funcionalidad de los canales del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular de epitelio bronquial de fibrosis quística CFBE410o.

5 El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la probabilidad de apertura de los canales de CFTR existentes en la membrana. Hace uso de la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L tiene su fluorescencia atenuada de manera sustancial por iones de haluro como Cl⁻ e I⁻ (Galiotta et al., 2001; Nagai et al., 2002).

10 Para este propósito, las células CFBE410o se siembran en placas de 384 pocillos (3000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células de CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del indicador YFP. Las células se incuban a 27°C, 5% de CO₂ durante 24 horas para permitir el plegamiento y la migración adecuados a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador CFTR durante 24 h a 37°C.

15 Al día siguiente, los canales de CFTR se activan mediante tratamiento con forskolina inductora de cAMP (10,67 μM) y el compuesto de prueba en 1xD-PBS en un volumen total de 30 μE (de Gibco, Cat n.º 14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de 30 μl de la siguiente solución I⁻ (NaI 375 mM, KI 7,5 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM, Na₂HPO₄ 10,1 mM, glucosa 13,75 mM). La inactivación inducida por I⁻ de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I⁻ durante 2 min en un FDSS/μCell (Hamamatsu). La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1-

20 (fluorescencia después de 36 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F₀)) y una EC₅₀ puede derivarse a partir de un (1-F/F₀) frente a la gráfica de concentración del compuesto.

Tabla VII. EC₅₀ ilustrativo medida por el ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-ΔF508 de los compuestos de la invención.

Cpd #	EC₅₀ (nM)
1	65.56
2	3.40
3	6.46
4	22.58
5	47.84
6	16.24
7	70.30
8	27.32
9	15.12
10	74.62
11	12.56
12	196.90
13	6.13
14	9.44
15	2.72
16	90.78
17	10.33
18	467.20
19	7.33
20	422.30
21	0.71
22	83.00
23	190.10
24	234.40
25	2.25
26	667.00
27	189.00
28	146.80
29	10000.00
30	101.24
31	354.10
32	39.60
33	6.93
34	10.08
35	2.44
36	12.40
37	25.42
38	5.99
39	4.51
40	35.58
41	602.10

Cpd #	EC₅₀ (nM)
42	15.34
43	495.50
44	275.80
45	29.59
46	2.84
47	117.60
48	66.64
49	125.30
50	10.61
51	92.55
52	1.97
53	9.91
54	8.51
55	24.52
56	79.29
57	2000.00
58	177.80
59	8.74
60	18.42
61	188.30
62	301.00
63	66.35
64	167.20
65	26.98
66	83.96
67	42.75
68	60.02
69	34.19
70	176.00
71	14.41
72	17.86
73	20.84
74	82.60
75	667.00
76	2.17
77	126.95
78	6.39
79	23.64
80	667.00
81	3.23
82	2000.00

Cpd #	EC₅₀ (nM)
83	643.65
84	25.35
85	93.48
86	160.30
87	667.00
88	144.80
89	312.70
90	120.40
91	64.05
93	478.9
94	30.09
95	24.48
96	97.40
97	113.10
98	2.62
99	28.31
100	189.70
101	26.82
102	667.00
104	2000.00
105	6.67
106	0.54
107	386.90
108	2000.00
109	4.32
110	0.66
111	23.90
112	34.37
113	77.45
114	40.86
115	62.08
116	88.04
117	239.10
118	303.30
119	158.75
120	121.25
121	18.67
122	41.72
123	87.94
124	40.61
125	193.90
126	555.20

Cpd #	EC₅₀ (nM)
127	2000.00
128	34.18
129	77.30
130	2000.00
131	167.90
132	2000.00
133	552.00
134	78.58
135	138.30
136	81.50
137	128.20
138	52.22
139	56.97
140	143.50
141	99.46
143	153.40
144	471.60
145	153.50
146	202.30
147	169.00
148	2000.00
149	345.80
150	667.00
151	20.13
152	12.04
153	33.94
154	62.48
155	71.50
157	33.14
158	300.50
159	667.00
160	640.70
161	667.00
162	602.50
163	636.25
164	646.20
165	145.14
166	116.20
167	7.58
169	667

G5185
16

6.3. Ensayo de afluencia de YFP-haluro para la mutación CFTR-G551D

5 El ensayo de afluencia de YFP-haluro mide la funcionalidad de los canales del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la apertura del canal de los canales de CFTR mutantes existentes en la membrana. Hace uso de la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L, F47L tiene su fluorescencia atenuada de manera sustancial por los iones haluro como Cl⁻ e I⁻. (Galiotta et al., 2001)

Para este propósito, las células HEK293 se siembran en placas de 96 pocillos. Durante la siembra, las células son transfectadas de forma inversa con vectores plasmídicos que dirigen la expresión del mutante CFTR G551D y del informador YFP. Las células se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 24 horas para permitir la expresión suficiente de la proteína CFTR.

10 Al día siguiente, los canales de CFTR se activan mediante tratamiento con forskolina inductor de cAMP (10,67 µM) y el compuesto de prueba en D-PBS (Gibco) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I⁻ ((NaI 137 mM, KI 2,7 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM, Na₂HPO₄ 10,1 mM, glucosa 5 mM). La inactivación de fluorescencia inducida por I⁻ se registra inmediatamente después de la inyección de I⁻ durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1-(fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F₀)) y se puede derivar un EC₅₀ a partir de (1-F/F₀) frente a la gráfica de concentración del compuesto.

15 Se desarrollaron ensayos de YHA similares para otros mutantes de CFTR defectuosos en la apertura del canal o defectuosos en la conductividad del canal para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes son G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. Este ensayo también se usa para mutantes CFTR de clase I adicionales, que incluyen G542X, W1282X; mutantes de clase II que incluyen N1303K, y para mutantes de clase III que incluyen S1251N; o CFTR natural.

20 Tabla VIII. EC₅₀ ilustrativo medido por ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-G551D de los compuestos de la invención.

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
1	281.90
2	500.00
3	162.20
4	1340.00
5	764.00
6	10000.00
7	1087.80
8	308.30
9	1000.00
10	2651.50
11	589.83
12	3330.00
13	197.90
14	376.60
15	77.48
16	5252.70
17	192.73
18	3330.00
19	356.60
20	3290.50
21	57.54

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
22	10000.00
23	1270.50
24	10000.00
25	80.58
26	10000.00
27	1666.00
28	2003.00
29	10000.00
30	6665.00
31	10000.00
32	853.90
33	92.05
34	270.30
35	182.70
36	716.30
37	892.00
41	10000.00
43	10000.00
44	10000.00
45	1136.70
46	1425.50

ES 2 691 944 T3

Cpd #	EC₅₀ (nM)
47	4706.00
48	4565.00
49	5672.00
50	288.34
51	5553.30
53	3330.00
54	10000.00
55	599.83
56	10000.00
57	10000.00
58	10000.00
59	3330.00
60	6665.00
61	4164.00
62	3330.00
63	1186.00
64	2905.00
65	1556.70
66	3330.00
67	3330.00
68	3330.00
69	3330.00
70	3330.00
71	1170.60
72	367.80
73	569.60
74	3330.00
75	10000.00
76	412.00
77	7776.70
78	3354.00
79	3330.00
80	10000.00
81	6665.00
82	10000.00
83	10000.00
84	3330.00
85	3330.00
86	10000.00
88	1175.00
89	10000.00
90	3200.00
93	3330
94	540.95
95	1063
96	3330.00
97	2777.50
98	5107.70
99	1337.20
100	2865.00
101	1364.00
102	10000.00

Cpd #	EC₅₀ (nM)
104	10000.00
105	730.10
106	981.45
107	10000.00
108	10000.00
109	3260.50
110	209.30
111	3100.50
112	1829.50
113	2786.00
114	1706.30
115	586.20
116	1521.00
117	6665.00
118	10000.00
119	2172.50
120	2405.00
121	1004.30
122	2380.00
123	824.90
124	685.20
125	3330.00
126	3330.00
127	10000.00
128	877.70
129	2290.00
130	10000.00
131	10000.00
132	10000.00
133	3330.00
134	2021.00
135	2026.00
136	2532.70
137	2657.00
138	10000.00
139	577.05
140	10000.00
141	1621.00
143	2706.00
144	10000.00
145	10000.00
146	10000.00
147	10000.00
148	10000.00
149	10000.00
150	10000.00
151	970.83
152	2163.00
153	10000.00
154	10000.00
155	10000.00
157	10000.00

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
158	10000.00
159	10000.00
160	10000.00
161	10000.00
162	10000.00
163	10000.00

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
164	10000.00
165	10000.00
166	10000.00
167	10000.00
169	10000.00

Tabla IX. EC₅₀ medido a partir del ensayo de afluencia de YFP-haluro para CFTR-G51D de compuestos comparativos.

Cpd #	EC ₅₀
A	>10000
D	>10000
E	2895

5 Tabla X. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-G178R de la invención.

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
2	56.9
9	699
13	98.8
14	169
15	87.5
33	88.6
34	42.2
35	44.1
38	96.8
39	1360
40	>3330
42	156
45	368
46	19
50	47.4
52	39.7
55	58.3
71	89.3
72	31.4
76	14.1

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
77	2210
92	82.24
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330
92	82.24
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330

Tabla XI. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-G1349D de los compuestos de la invención.

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
2	63.3

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
9	578

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
13	75.3
14	371
15	75.3
33	116
34	47.4
35	118
38	517
39	1340
40	1910
42	678
45	325
46	58.4
50	70.5
52	60.9
55	74

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
71	97.7
72	64
76	24.4
77	1310
94	672.30
95	81.43
98	54.67
101	888.00
105	120.00
106	199.90
110	141.70
121	536.30
136	1192.00
151	463.70
154	3330.00

Tabla XII. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-S549N de los compuestos de la invención.

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
2	211
9	902
13	158
14	253
15	208
33	164
34	444
35	120
38	690
39	1100
40	1930
42	508
45	1520
46	140
50	105
52	86.5

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
55	108
71	196
72	122
76	31.5
77	1450
94	344.50
95	290.80
98	73.02
101	947.00
105	292.70
106	21.80
110	261.40
121	598.90
136	2605.00
151	3330.00
154	2374.00

5

Tabla XIII. EC₅₀ ilustrativo medido por el ensayo de afluencia de YFP-haluros para el CFTR-R117H de los compuestos de la invención.

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
2	166
9	433
13	177
14	207
15	158
33	165
34	301

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
35	180
38	64.3
39	145
40	2900
42	193
45	1200
46	24.4

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
50	76.3
52	11.4
55	38.9
71	116
72	147
76	15.3
77	1010
94	147.50
95	106.10
98	26.69
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80

Cpd #	EC ₅₀ (nM)
136	806.70
151	780.00
154	1577.00
94	147.50
95	106.10
98	26.69
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80
136	806.70
151	780.00
154	1577.00

6.4. Ensayo de afluencia de YFP-haluro para la mutación CFTR-ΔF508 - Tampón de gluconato

- 5 El ensayo de afluencia de YFP-haluros mide la funcionalidad de los canales del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular de epitelio bronquial de fibrosis quística CFBE41o-. El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la probabilidad de apertura de los canales de CFTR existentes en la membrana. Hace uso de la observación de que la variante de la proteína fluorescente amarilla (YFP) YFP H148Q, I152L tiene su fluorescencia atenuada sustancialmente por iones de haluro como Cl⁻ e I⁻. (Galletta et al., 2001; Nagai et al., 2002)
- 10 Para este propósito, las células CFBE41o- se siembran en placas de 96 pocillos (6000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células de CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del indicador YFP. Las células se incuban a 27°C, 5% de CO₂ durante 24 horas para permitir el plegamiento y la migración adecuados a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador CFTR durante 24 horas a 37°C.
- 15 Al día siguiente, los canales de CFTR se activan mediante tratamiento con forskolina inductor de cAMP (10,67 μM) y el compuesto de prueba en tampón gluconato (disodiogluconato 137 mM, KCl 2,7 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM, Na₂HPO₄ 10,1 mM, glucosa 5 mM) durante 10 minutos antes a la adición de una solución de I⁻ ((NaI 137 mM, KI 2,7 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM, Na₂HPO₄ 10,1 mM, glucosa 5 mM). La inactivación de fluorescencia inducida por I⁻ se registra inmediatamente después de la inyección de I⁻ durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para aumentar la apertura del canal se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1-(fluorescencia después de 7 segundos (F))/fluorescencia antes de la inyección (F₀)) y una EC₅₀ puede derivarse de una (1-F/F₀) frente a la gráfica de concentración del compuesto.
- 20

Ejemplo 7. Ensayos celulares

- 25 Las mediciones electrofisiológicas en cultivos de células epiteliales bronquiales humanas primarias son un sustituto preclínico útil de la eficacia clínica (Rowe y Verkman, 2013), por lo tanto, los compuestos se evalúan en una cámara Ussing y/o ensayo TECC que son ensayos de medición electrofisiológicos.

7.1. Prueba de cámaras Ussing

7.1.1. Protocolo

El ensayo de cámaras Ussing mide la funcionalidad del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) al medir la corriente de cortocircuito (I_{sc}) generada sobre la membrana basolateral y apical de las células epiteliales de los pulmones.

5 Para medir la I_{sc} , el epitelio se cortocircuita mediante la inyección de una corriente que se ajusta mediante un amplificador de retroalimentación para mantener el potencial transepitelial (V_t) a 0 mV. La cantidad de corriente requerida se ajusta mediante un circuito de realimentación y se mide continuamente. De forma intermitente, la tensión se fija a valores diferentes de 0 mV, lo que permite una estimación de la resistencia transepitelial (R_t).

10 Para este propósito, las células epiteliales bronquiales aisladas de pacientes con FQ homocigotos para la mutación CFTR $\Delta F508$ (hAEC-CF, Epithelix) o heterocigotas para las mutaciones CFTR G551D y $\Delta F508$ (Universidad de Chapel Hill, Carolina del Norte) se colocan en placas en soportes Snapwell recubiertos con colágeno tipo IV (Corning-Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humana se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado in vivo (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas $\Delta F508$ CFTR, las células diferenciadas se tratan con 3 μM de VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n° S1565) para permitir la suficiente expresión de la proteína CFTR plegada adecuadamente en la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para G551D/ $\Delta F508$ heterocigotos, las células diferenciadas se usan como tales para los registros.

20 Para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías respiratorias humanas se montan en cámaras Ussing para medir la corriente de cortocircuito (I_{sc}). Los epitelios se bañan en una solución NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, $CaCl_2$ 1,2 mM, $MgCl_2$ 1,2 mM, KH_2PO_4 0,8 mM, K_2HPO_4 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) en el lado basolateral y una solución de glutamato-ringer (glutamato de sodio 120 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, $CaCl_2$ 1,2 mM, $MgCl_2$ 1,2 mM, KH_2PO_4 0,8 mM, K_2HPO_4 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) en el lado apical para generar un gradiente de Cl^- . Ambas cámaras se gasean con 95% de O_2 , 5% de CO_2 y se mantienen a 27°C. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en el lado apical como en el lado basolateral para estimular la CFTR. Después de la activación de la forskolina, se agregan compuestos en ambos lados para probar su potencial para aumentar la activación de CFTR. El aumento en I_{sc} se usa como una medida para aumentar la actividad de CFTR, los valores de EC_{50} se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto en la corriente de cortocircuito en las células primarias, para este propósito se usa el mismo pozo para agregar cantidades crecientes de compuesto y el aumento de la señal de I_{sc} en cada paso se transforma luego en una curva de respuesta a la dosis. Inh-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

7.2. Ensayo TECC

7.2.1. Protocolo primario de células epiteliales bronquiales

35 El ensayo TECC (por sus siglas en inglés "Transepitelial Clamp Circuit", EP-design) mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) al medir la corriente de cortocircuito (I_{sc}) generada sobre la membrana basolateral y apical de las células epiteliales de los pulmones. En TECC, el potencial transepitelial PD y la resistencia transepitelial (R_t) se miden en un circuito abierto y se transforman en I_{sc} usando la ley de Ohm. Se pueden medir 24 pozos simultáneamente permitiendo un mayor rendimiento en comparación con las cámaras Ussing.

40 Para este propósito, las células epiteliales bronquiales aisladas de pacientes con FQ homocigotos para la mutación CFTR $\Delta F508$ (hAEC-CF, Epithelix) se colocan en placas sobre soportes Transwell recubiertos con colágeno tipo IV (Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado in vivo (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas $\Delta F508$ CFTR, las células diferenciadas se tratan con 3 μM de VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n° S1565) para permitir suficiente expresión de la proteína CFTR plegada adecuadamente en la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado in vivo (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas $\Delta F508$ CFTR, las células diferenciadas se tratan con 3 μM de VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n° S1565) para permitir suficiente expresión de la proteína CFTR plegada adecuadamente en la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para G551D/ $\Delta F508$ heterocigotos, las células diferenciadas se usan como tales para los registros.

55 La información sobre los compuestos se puede recuperar en las muestras de CFTR $\Delta F508$ homocigóticas que buscan una mayor actividad de CFTR cuando los compuestos se agregan en un modo agudo o en un modo crónico. En G551D/ $\Delta F508$, los compuestos de las muestras heterocigóticas de CFTR se añaden en un modo agudo a las células diferenciadas.

Para el modo agudo, para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías respiratorias humanas se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37°C. Los epitelios se bañan en una solución NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,8 mM, K₂HPO₄ 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) en los lados basolateral y apical. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en el lado apical como en el lado basolateral para estimular la CFTR. Después de la activación de forskolina, los compuestos se agregan en ambos lados para probar su potencial para aumentar la activación de CFTR. Las mediciones se realizan durante un período de 20 minutos con grabaciones cada 2 minutos. El aumento en I_{SC} se usa como una medida para la actividad aumentada de CFTR. Los valores EC₅₀ se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto en I_{SC} en células primarias. Para este fin, cada Transwell se trata con una concentración de compuesto diferente. Inh-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

Para el modo crónico, las células diferenciadas se tratan con 3 μM de VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n° S1565) y compuestos potenciadores a diferentes concentraciones (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías respiratorias humanas se montan en la placa calefactora TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37°C. Los epitelios se bañan en una solución NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,8 mM, K₂HPO₄ 0,8 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM) en los dos lados, basolateral y apical. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en el lado apical como en el lado basolateral para estimular la CFTR. Las mediciones se realizan durante un período de 20 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en I_{SC} se usa como una medida para la actividad aumentada de CFTR.

Los valores EC₅₀ se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto en I_{SC} en células primarias. Para este fin cada Transwell se trata con una concentración de compuesto diferente. Inh-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

Se realizan registros TECC similares usando células primarias para otros mutantes defectuosos en la activación del canal o defectuosos en la conductancia de CFTR para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes incluyen R117H, G178R. De manera similar, las células primarias que contienen los mutantes CFTR de clase I, que incluyen G542X, W1282X; y los mutantes de clase II adicionales que incluyen N1303K pueden usarse para los registros electrofisiológicos.

7.2.2. Resultados

Cuando se sometió a este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores. La diferencia entre ΔI_{SC} medida como DMSO (línea base) y la ΔI_{SC} medida con el compuesto probado.

7.2.2.1. Mediciones de corriente de cortocircuito (I_{SC})

Tabla XIV. Resultados del ensayo TECC para compuestos ilustrativos de la invención a 3 μM

Cpd. N°	ΔI _{SC} (μA/cm ²)	ΔI _{SC} (μA/cm ²), DMSO	Incremento de corriente (μA/cm ²)
2	10,9207	-0,7427	11,6634
4	4,6728	-0,5211	5,1939
10	3,9356	-0,5211	4,4567

Tabla XV. Resultados del ensayo TECC para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos a 50 nM

Cpd. N°	ΔI _{SC} (μA/cm ²)	ΔI _{SC} (μA/cm ²), DMSO	Incremento de corriente (μA/cm ²)
2	4,5996	-0,3248	4,9244
A	-0,3807		-0,0559
B	0,1807		0,5055
E	0,1663		0,4911

Tabla XVI. Resultados del ensayo TECC para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos a 50, 100 y 200 nM

Concentración	DMSO	Cpd A ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd B ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd E ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd 2 ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)
50 nM		-0,3807	0,1807	0,1663	4,5996
100 nM	-0,3734	-0,5401	0,4762	-0,0318	4,9327
200 nM		-0,6598	0,8022	0,5241	5,0457

5 Como se muestra en la Tabla XIV, la Tabla XV, y la Tabla XVI anterior, y en la Fig. 1, los compuestos de la invención muestran una actividad en la proteína CFTR, a 3 μM , o 50 nM, o 50/100/200 nM mientras que tal actividad no se mide para los análogos estructurales (compuestos comparativos A, B y E), que permanecen en el nivel de referencia.

7.2.2.2. Mediciones de EC_{50} del ensayo CFTR $\Delta F508$ TECC

10 Tabla XVII. Ensayo TECC en CFTR $\Delta F508$ EC_{50} para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos.

Cpd#	EC_{50}
2	36.96
6	165.4, 60.93
9	237.1, 65.02
21	16.27
105	54.43
154	502.1

7.2.3. Protocolo FRT-CFTR G551D

15 Para registros G551D, células de tiroides Fish Rat (FRT) transfectadas establemente con G551D CFTR (una línea celular que expresa baja CFTR-G551D y una línea celular CFTR-G551D de alta expresión de la Universidad Rosalind Franklin de medicina y ciencia, Chicago, Illinois) se colocan en placas en soportes Transwell (Costar 6,5 mm Diámetro, 0,4 μM tamaño de poro). Las células se cultivan durante 8-10 días en condiciones de interfaz líquido-líquido antes de las lecturas electrofisiológicas. Para el registro electrofisiológico, las células FRT-G551D se montan en la placa calefactora TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37°C. Los epitelios se bañan en medio de cultivo tamponado con hepes sin FBS tanto en el lado basolateral como en el apical. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en el lado apical como en el lado basolateral para estimular la CFTR. Después de la activación de forskolina, los compuestos se agregan en ambos lados para probar su potencial para aumentar la activación de CFTR. Las mediciones se realizan durante un período de 10 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en I_{sc} se usa como una medida para la actividad aumentada de CFTR, los valores de EC_{50} pueden generarse midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre I_{sc} en las células. Para este propósito, cada Transwell se trata con una concentración de compuesto diferente. Inh-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para probar la especificidad de los compuestos probados.

7.2.4. Mediciones de EC_{50} del ensayo CFTR G551D TECC

Cuando se somete a este protocolo, se miden los siguientes EC_{50} .

30 Tabla XVIII. Ensayo TECC en CFTR G551D EC_{50} para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos en células de alta expresión.

Cpd#	EC ₅₀
2	66.16, 90.25, 85, 61.52, 57.84, 87.43
9	360.7, 527, 694.8, 400.1, 510.7
25	70
35	43.7
110	192.7
136	62470

7.3. Ensayos Patch-Clamp

5 Patch clamp es una técnica muy versátil y poderosa que se puede utilizar para estudiar la actividad de un canal iónico individual en un trozo aislado de la membrana celular. Los experimentos Patch-clamp se pueden realizar para cuantificar los efectos de los compuestos en la actividad del canal CFTR en trozos de dentro-fuera extirpados de células que sobreexpresan canales CFTR natural, CFTR Δ F508 o CFTR G551D. Específicamente, la probabilidad de apertura de Δ F508, CFTR natural o G551D se puede calcular a partir de diferentes trozos para el análisis estadístico. El impacto del compuesto sobre la probabilidad de apertura del canal CFTR se comparará con la probabilidad de apertura en ausencia de compuesto medido o descrito en la literatura. Los moduladores de CFTR 10 aumentarán la probabilidad de apertura del CFTR mutante.

Ensayos Patch clamp de células enteras para determinar la potencia de los compuestos. Para esto, las celdas que contienen G551D CFTR (fondo FRT) se mantienen a -40 mV y aumentan de -100 a +10 mV una vez cada 5 segundos. La corriente de CFTR se mide a -100 mV y la corriente se monitorea a -50 mV (cerca de la inversión de Cl⁻) para monitorear la estabilidad celular. Para cada célula, se registra una corriente de referencia, se aplicaron 10 15 μ l de FSK durante 8-10 minutos seguido de diferentes concentraciones de compuesto (4-5 minutos cada uno) y luego de 10 μ M de compuesto que sirvió como 100% de activación para la normalización. Por último, se agrega un cóctel inhibitor (10 μ M CFTRinh-172 y 20 μ M GlyH101) para confirmar que la corriente se origina de CFTR.

Ejemplo 8. Ensayos de farmacocinética, DMPK y toxicidad

20 8.1. Solubilidad termodinámica

Se prepara una solución de 1 mg/ml del compuesto de ensayo en un tampón de fosfato 0,2 M, pH 7,4, o un tampón de citrato 0,1 M, pH 3,0, a temperatura ambiente en un vial de vidrio.

Las muestras se rotan en un impulsor Rotator STR 4 (Stuart Scientific, Bibby) a una velocidad de 3,0 a temperatura ambiente durante 24 h.

25 Después de 24 h, 800 μ l de la muestra se transfieren a un tubo eppendorf y se centrifugan 5 min a 14000 rpm. 200 μ l del sobrenadante de la muestra se transfieren luego a una Placa de Solubilidad MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) y el sobrenadante se filtra (10-12" Hg) con la ayuda de un colector de vacío en una placa de 96 pocillos de polipropileno Greiner de fondo en V (Cat. No. 651201). 5 μ l del filtrado se diluyen en 95 μ l (F20) del mismo tampón utilizado para incubar en la placa que contiene la curva estándar (Greiner, Cat no. 651201).

30 La curva estándar para el compuesto se prepara recientemente en DMSO a partir de una solución madre diluida un factor 2 DMSO 10 mM en DMSO (5000 μ M) y luego se diluye adicionalmente en DMSO hasta 19,5 μ M. 3 μ l de la serie de diluciones a partir de 5000 μ M se transfieren a 97 μ l de una mezcla de acetonitrilo-tampón (50/50). El intervalo de concentración final es de 2,5 a 150 μ M.

35 La placa se sella con tapetes de sellado (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) y las muestras se miden a temperatura ambiente en LCMS (ZQ 1525 de Waters) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

40 Las muestras se analizan en LCMS con un caudal de 1 mL/min. El disolvente A es 15 mM de amoniaco y el disolvente B es acetonitrilo. La muestra se ensaya bajo pulverización iónica positiva en una columna XBridge C18 3,5 μ M (2,1 x 30mm), de Waters. El gradiente de disolvente tiene un tiempo de ensayo total de 2 min y varía de 5% B a 95% B.

Las áreas de los picos se analizan con la ayuda del paquete de software Masslynx y las áreas de los picos de las muestras se representan frente a la curva estándar para obtener la solubilidad del compuesto.

Los valores de solubilidad se dan en μ M o μ g/mL.

8.2. Solubilidad acuosa

A partir de una solución madre de 10 mM en DMSO, se prepara una dilución en serie del compuesto en DMSO. La serie de diluciones se transfiere a una placa de 96 NUNC Maxisorb de fondo en F (n.º de catálogo 442404) y se añade 0,1 M de tampón fosfato pH 7,4 o 0,1 M de tampón citrato, pH 3,0, a temperatura ambiente.

5 La concentración final varía de 300 μM a 18,75 μM en 5 pasos de dilución iguales. La concentración final de DMSO no excede el 3%. Se agrega 200 μM de pireno a los puntos de las esquinas de cada placa de 96 pocillos y sirve como un punto de referencia para la calibración del eje Z en el microscopio.

10 Las placas de ensayo se sellan y se incuban durante 1 hora a 37°C mientras se agita a 230 rpm. Las placas se escanean bajo un microscopio de luz blanca, produciendo imágenes individuales del precipitado por concentración. El precipitado se analiza y se convierte en un número con una herramienta de software que se puede representar en un gráfico. La primera concentración en la cual el compuesto aparece completamente disuelto es la concentración informada; sin embargo, la verdadera concentración se encuentra en algún lugar entre esta concentración y una dilución más alta.

Los valores de solubilidad medidos de acuerdo con este protocolo se dan en $\mu\text{g/ml}$.

8.3. Unión a proteínas plasmáticas (diálisis de equilibrio)

15 Una solución madre 10 mM del compuesto en DMSO se diluye con un factor 5 en DMSO. Esta solución se diluye adicionalmente en plasma humano, de rata, de ratón o de perro recién descongelado (BioReclamation INC) con una concentración final de 10 μM y concentración final de DMSO de 0,5% (5,5 μl en plasma de 1094,5 μl en un PP-Masterblock de 96 pocillos (Greiner, Cat. N.º. 780285))

20 Se prepara una placa Pierce Red Device con inserciones (ThermoScientific, Cat. N.º 89809) y se llena con 750 μl de PBS en la cámara de tampón y 500 μl del plasma enriquecido en la cámara de plasma. La placa se incuba durante 4 horas a 37°C mientras se agita a 230 rpm. Después de la incubación, 120 μl de ambas cámaras se transfieren a 360 μl de acetonitrilo en placas de pocillos profundos PP de fondo redondo de 96 pocillos (Nunc, n.º de catálogo 278743) y se sellan con una tapa de lámina de aluminio. Las muestras se mezclan y se colocan en hielo durante 30 minutos. Esta placa se centrifuga a continuación durante 30 minutos a 1200 rcf a 4°C y el sobrenadante se transfiere a una placa PP con fondo en V de 96 pocillos (Greiner, 651201) para el análisis en LCMS.

25 La placa se sella con tapetes de sellado (MA96RD-04S) de www.kinesis.co.uk y las muestras se miden a temperatura ambiente en LCMS (ZQ 1525 de Waters) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

30 Las muestras se analizan en LCMS con un caudal de 1 mL/min. El disolvente A tiene 15mM de amoníaco y el disolvente B es acetonitrilo. La muestra se ensaya bajo pulverización iónica positiva en una columna XBridge C18 3,5 μM (2,1 x 30mm), de Waters. El gradiente de disolvente tiene un tiempo de ensayo total de 2 min y varía de 5% B a 95% B.

El área máxima del compuesto en la cámara de tampón y la cámara de plasma se considera que es 100% compuesto. El porcentaje unido al plasma se deriva de estos resultados y se da como porcentaje unido al plasma.

35 La solubilidad del compuesto en la concentración de prueba final en PBS se inspecciona por microscopio para indicar si se observa precipitación o no.

8.4. Permeabilidad de Caco2

40 Los ensayos bidireccionales de Caco-2 se realizan como se describe a continuación. Las células Caco-2 se obtienen de la European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) y se usan después de un cultivo celular de 21 días en placas Transwell de 24 pocillos (Fisher TKT-545-020B).

Se siembran 2×10^5 células/pocillo en un medio de cultivo constituido por DMEM + GlutaMAXI + 1% de NEAA + 10% de FBS (FetalClone II) + 1% de Pen/Strep. El medio se cambia cada 2 a 3 días.

45 Los compuestos de prueba y de referencia (propranolol y rodamina123 o vinblastina, todos adquiridos de Sigma) se preparan en solución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 25 mM (pH 7,4) y se añaden a las cámaras apical (125 μl) o basolateral (600 μl) del ensamblaje de la placa Transwell a una concentración de 10 μM con una concentración final de DMSO de 0,25%.

50 μM de Lucifer Yellow (Sigma) se agrega al tampón donante en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas celulares al monitorear la permeación amarilla de Lucifer. Dado que el Lucifer Yellow (LY) no puede penetrar libremente las barreras lipofílicas, un alto grado de transporte LY indica una pobre integridad de la capa celular.

50 Después de una incubación de 1 hora a 37°C mientras se agita en un agitador orbital a 150 rpm, se toman alícuotas de 70 μl de cámaras apicales (A) y basales (B) y se agregan a una solución de 100 μl de acetonitrilo:agua 50:50 que contiene estándar analítico interno (0,5 μM de carbamazepina) en una placa de 96 pocillos.

El amarillo de Lucifer se mide con un Spectramax Gemini XS (Ex 426nm y Em 538nm) en una placa limpia de 96 pocillos que contiene 150 µl de líquido desde el lado basolateral y apical.

Las concentraciones de compuesto en las muestras se miden por cromatografía líquida de alta resolución/espectroscopia de masas (LC-MS/MS).

- 5 Los valores de permeabilidad aparente (P_{app}) se calculan a partir de la relación:

$$P_{app} = \frac{[\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}} \times V_{\text{aceptor}}}{([\text{compuesto}]_{\text{donante inicial}} \times V_{\text{donante}}) / T_{inc} \times V_{\text{donante}} / \text{área superficial} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}}$$

V =volumen de la cámara

T_{inc} =tiempo de incubación.

Área de superficie=0,33 cm²

- 10 Las relaciones de eflujo, como una indicación del eflujo activo desde la superficie celular apical, se calculan usando la relación de $P_{app} B > A / P_{app} A > B$.

Se utilizan los siguientes criterios de aceptación de ensayo:

Propranolol: valor de $P_{app} (A > B) \geq 20 (x 10^{-6} \text{ cm/s})$

Rodamina 123 o Vinblastina: valor de $P_{app} (A > B) < 5 (x 10^6 \text{ cm/s})$ con una relación de Eflujo ≥ 5 .

- 15 Permeabilidad amarilla de Lucifer: $\leq 100 \text{ nm/s}$

8.5. MDCKII-MDR1/Permeabilidad

Las células MDCKII-MDR1 son células epiteliales de riñón canino Madin-Darby, que sobreexpresan el gen de la resistencia a múltiples fármacos humanos (MDR1), que codifica la glicoproteína P (P-gp). Las células se obtienen del Netherlands Cancer Institute y se usan después de un cultivo celular de 3-4 días en placas de inserción de cultivo de células Millicell de 24 pocillos (Millipore, PSRP010R5). El ensayo de permeabilidad MDCKII-MDR1 bidireccional se realiza como se describe a continuación.

- 20 Se siembran 3×10^5 células/ml ($1,2 \times 10^5$ células/pocillo en medio de cultivo constituido por DMEM + 1% de Glutamax-100 + 1% de Antibiótico/Antimicótico + 10% de FBS (Biowest, S1810). Las células se dejan en una incubadora de CO₂ durante 3-4 días. El medio se cambia 24 h después de la siembra y el día del experimento.

Se siembran 3×10^5 células/ml ($1,2 \times 10^5$ células/pocillo en medio de cultivo constituido por DMEM + 1% de Glutamax-100 + 1% de Antibiótico/Antimicótico + 10% de FBS (Biowest, S1810). Las células se dejan en una incubadora de CO₂ durante 3-4 días. El medio se cambia 24 h después de la siembra y el día del experimento.

- 25 Los compuestos de prueba y de referencia (amprenavir y propranolol) se preparan en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS, pH 7,4) y se añaden a las cámaras apical (400 µl) o basolateral (800 µl) del ensamblaje de placas de cultivo de células Millicell a una concentración final de 10 µM (0,5 µM en caso de amprenavir) con una concentración final de DMSO del 1%.

- 30 100 µM Lucifer Yellow (Sigma) se agrega a las soluciones tampón de todas las soluciones de tampón donadora, con el fin de evaluar la integridad de las monocapas celulares mediante el control de la permeación de Lucifer Yellow. Lucifer Yellow es un marcador fluorescente para la vía paracelular y se usa como control interno en cada monocapa para verificar la integridad de la unión durante el ensayo.

- 35 Después de una incubación de 1 hora a 37°C mientras se agita en un agitador orbital a 150 rpm, se toman alícuotas de 75 µL de cámaras apicales (A) y basales (B) y se agregan a 225 µL de solución de acetonitrilo:agua (2:1) que contiene patrón interno (10 ng/ml de warfarina) en una placa de 96 pocillos. Las alícuotas también se realizan al comienzo del experimento a partir de soluciones de donadores para obtener la concentración inicial (Co).

La concentración de compuesto en las muestras se mide mediante cromatografía líquida de alta resolución/espectroscopia de masas (LC-MS/MS).

- 40 El Lucifer Yellow se mide con un Fluoroscan Ascent FL Thermo Scientific (Ex 485nm y Em 530nm) en una placa de 96 pocillos que contiene 150µl de líquido de todos los pocillos receptores (lado basolateral o apical).

8.6. Estabilidad microsomal

Una solución madre 10 mM de compuesto en DMSO se diluye a 6 µL en un tampón de fosfato de 105 mM, pH 7,4 en una placa de 96 pocillos profundos (Greiner, Cat nº 780285) y se precalienta a 37°C.

- 45 Se diluye una solución madre de trabajo de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH, Roche, 10127671001) de 700 U/ml con un factor 1:700 en un tampón fosfato a 105 mM, pH 7,4. Una mezcla de cofactor que contiene 0,528 M de MgCl₂·6H₂O (Sigma, M2670), 0,528 M de glucosa-6-fosfato (Sigma, G-7879) y 0,208 M de NADP⁺ (Sigma, N-0505) se diluye con un factor de 1:8 en un tampón de fosfato a 105 mM, pH 7,4.

Se prepara una solución de trabajo que contiene 1 mg/ml de microsomas hepáticos (proveedor, Xenotech) de las especies de interés (humano, ratón, rata, perro,...). 0,8 U/ml de G6PDH y la mezcla del co-factor (6,6 mM de MgCl₂, 6,6 mM de glucosa-6-fosfato, 2,6 mM de NADP⁺). Esta mezcla se incuba previamente durante 15 minutos, pero nunca más de 20 minutos, a temperatura ambiente.

5 Después de la preincubación, la dilución del compuesto y la mezcla que contiene los microsomas se agregan juntas en la misma cantidad y se incuban durante 30 minutos a 300 rpm. Para el punto de tiempo de 0 min, se añaden dos volúmenes de MeOH a la dilución del compuesto antes de que se agregue la mezcla de microsomas. La concentración final durante la incubación es: 3 µM del compuesto de prueba o compuesto de control, microsomas a 0,5 mg/ml, 0,4 U/ml de G6PDH, 3,3 mM de MgCl₂, 3,3 mM de glucosa-6-fosfato y 1,3 mM de NaDP⁺.

10 Después de 30 minutos de incubación, la reacción se detiene con 2 volúmenes de MeOH.

De ambos puntos de tiempo, las muestras se mezclan, se centrifugan y el sobrenadante se recoge para el análisis en LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (es decir, las alturas de los picos) se referencian a las muestras de punto de tiempo cero (como 100%) con el fin de determinar el porcentaje de compuesto restante. Los compuestos estándar Propranolol y Verapamil se incluyen en el diseño del ensayo.

15 Los datos sobre la estabilidad microsomal se expresan como un porcentaje de la cantidad total de compuesto que queda después de 30 min.

8.7. Estudio farmacocinético en roedores

8.7.1. Animales

20 Las ratas Sprague-Dawley (machos, 5-6 semanas de edad) se obtienen de Janvier (Francia). Las ratas se aclimatan durante al menos 5 días antes del tratamiento y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a aproximadamente 22°C, y los alimentos y el agua se proporcionan ad libitum. Dos días antes de la administración de los compuestos de prueba, las ratas pueden someterse a cirugía para colocar un catéter en la vena yugular bajo anestesia con isoflurano. Después de la cirugía, las ratas se alojan individualmente. Las ratas son privadas de alimento durante al menos 16 h antes de la dosificación oral y 6 h después. El agua se proporciona ad libitum.

25

8.7.2. Estudios de farmacocinética en plasma

Los compuestos se formulan en PEG200/solución salina fisiológica (25/75) para la vía intravenosa y en 0,5% de metilcelulosa y EtOH/PEG 200/metilcelulosa al 0,5% (10/25/65 v/v/v) para la vía oral. Los compuestos de prueba se dosifican oralmente como una única sonda esofágica a 5 mg/kg en un volumen de dosificación de 5 ml/kg y se dosifican por vía intravenosa como un bolo a través de la vena caudal a 1 mg/kg en un volumen de dosificación de 5 ml/kg. Cada grupo consiste en 3 ratas. Se recogen muestras de sangre a través de la vena yugular con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo: 0,05 (vía intravenosa), 0,25 (vía oral), 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 h. Alternativamente, se recogen muestras de sangre en el seno retroorbital con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo 0,25, 1, 3 y 6 h (vía oral). Las muestras de sangre completa se centrifugan a 1500 g durante 10 min y las muestras de plasma resultantes se almacenan a -20°C en espera de análisis.

35

8.7.3. Estudios de distribución en pulmón

Los compuestos se formulan en 0,5% de metilcelulosa y EtOH/PEG 200/metilcelulosa al 0,5% (10/25/65 v/v/v) por la vía oral. Los compuestos de ensayo se dosifican por vía oral como una única sonda esofágica a 10 mg/kg en un volumen de dosificación de 5 ml/kg. Cada grupo consiste en 12 ratas. En cada punto de tiempo, típicamente 1, 3, 6 y 24 h, los animales son sacrificados y se recogen muestras de sangre y pulmón. Las muestras de sangre completa se centrifugan a 1500 g durante 10 min y las muestras de plasma resultantes, junto con las muestras de pulmón, se almacenan a -20°C en espera del análisis.

40

8.7.4. Cuantificación de niveles de compuestos en muestras de plasma y pulmón

45 Las muestras de pulmón se muelen en presencia de perlas de cerámica y las proteínas presentes en plasma y las muestras de pulmón se precipitan con un disolvente orgánico. Las concentraciones de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método de LC-MS/MS en el que el espectrómetro de masas se opera en modo de electrospray positivo o negativo.

8.7.5. Determinación de parámetros farmacocinéticos

50 Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Winnonlin® o Phoenix® (Pharsight®, Estados Unidos).

8.7.6. Análisis de los datos

Para cada animal, la relación pulmón-plasma se determina como la relación entre la concentración del compuesto en el pulmón y en el plasma. En cada punto de tiempo de muestreo, la media, el error estándar de la media (sem) y el coeficiente de variación (CV%) se calculan utilizando datos de tres animales.

8.7.7. Resultados

- 5 Cuando se sometió a este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores de exposición.

Tabla XIX. Valores de exposición de compuestos ilustrativos de la invención

Cpd#	AUC(0-t) (ng.h/mL)
2	3659, 1540, 1214
9	38930
15	1509
15	467
17	290
25	439

8.7.8. Ensayo de activación celular PXR

- 10 El ensayo permite determinar la actividad de inducción de CYP de un compuesto, utilizando el Receptor de Pregnane X Humano (PXR), cuya función principal es regular de forma ascendente la síntesis del citocromo P450 en presencia de agentes tóxicos.

Este ensayo de activación se subcontrata a Cyprotex. (15 Beech Lane, Macclesfield, Cheshire. SK10 2DR Reino Unido. Tel: +44 (0) 1625 505100).

- 15 La activación transcripcional se controla por luminiscencia. Los datos se expresan como activación por duplicado con relación al control del vehículo. El uso de 5 o más dosis de compuesto de prueba y control positivo permite la derivación de los valores de EC₅₀ y Emax del análisis de regresión no lineal de las curvas log dosis-respuesta.

Los valores de los compuestos de prueba se comparan con los obtenidos para el control positivo (10 µM de rifampicina).

El umbral de respuesta significativo para establecer al 35% de la respuesta máxima obtenida con el control positivo.

- 20 8.7.9. Inhibición directa de CYP450 en microsomas hepáticos humanos

El ensayo mide la potencia de inhibición de un compuesto de las principales isoenzimas CYP450.

Se prepara una solución madre 5 mM del compuesto de ensayo en metanol. Esta solución madre se diluye en serie 1:3 en metanol seguido de una dilución de 50 veces en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, dando como resultado siete concentraciones del compuesto de prueba (0,14-100 µM, metanol al 2%).

- 25 La dilución del compuesto obtenida se agrega a los microsomas hepáticos humanos a 20 mg de proteína/ml (BD Biosciences, Cat. No. 452161, o alternativamente Cat. No. 452117) y sustrato de sonda (ver la tabla a continuación).

Después de precalentar la solución durante 5 minutos a 37°C, la reacción comienza al agregar una mezcla de cofactores (7,65 mg/ml de glucosa-6-fosfato, 1,7 mg/ml de NADP, 6 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

- 30 Después de la incubación a 37°C (Tabla a continuación), la reacción (50 µL) se termina al añadir 150 µL de una solución de acetonitrilo:metanol (2:1) con patrón interno (warfarina). Las muestras se centrifugan (535 g, 25 min, + 4°C) y las fracciones sobrenadantes se analizan mediante LC-MS/MS.

El porcentaje de control se calcula como:

$$\% \text{ control} = \frac{[\text{Met}]_{\text{prueba}}}{[\text{Met}]_{\text{disolvente}}} * 100$$

[Met]_{prueba} = concentración del metabolito de la sonda en el pozo de control del compuesto de prueba

- 35 [Met]_{disolvente} = concentración del metabolito de la sonda en el pozo de control del disolvente

El porcentaje de la actividad de control frente a los gráficos de concentración se genera y se ajusta utilizando el software GraphPad Prism para generar IC₅₀.

Tabla XX. Isoformas y condiciones de prueba

Isoforma P450	Microsomas (mg/ml)	Sustrato de sonda	Metabolito de sonda	Incubación (min)	Control positivo	Control negativo
1A2	0,1	Fenacetin (35 µM)	Acetaminofen	10	Furafillina	Sulfafenazol
2C9	0,1	Diclofenac (10 µM)	4'-OH-diclofenac	5	Sulfafenazol	Furafillina
2C19	0,25	S-(+)-Mefenitoin (30 µM)	4'-OH-mefenitoin	15	Tranilcipromina	Fenacetin
2D6	0,1	Bufuralol (10 µM)	OH-bufuralol	10	Quinidina	Sulfafenazol
3A4	0,1	Midazolam (3 µM)	1'-OH-midazolam	5	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,25	Testosterona (100µM)	6β-OH-testosterona	15	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,1	Nifedipina (5 µM)	Nifedipina oxidada	5	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,1	Atorvastatin (10 µM)	2-OH Atorvastatin	10	Ketoconazol	Sulfafenazol

5 8.7.10. Fenotipado de reacción CYP450

8.7.10.1. Protocolo

El objetivo de este ensayo es evaluar cuál de las principales isoenzimas CYP450 puede estar involucrada en el metabolismo de un compuesto de prueba.

10 Se prepara una solución madre 1 mM de compuesto de prueba en DMSO. Esta solución madre se diluye en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, dando como resultado una concentración de ensayo final del compuesto de prueba de 1 µM, DMSO al 01%. Esta dilución del compuesto se agrega a las isoenzimas del citocromo P450 humano expresadas en ADNc (BD Biosciences, Cat. N° CYP1A2: 456203; CYP2C19: 456259; CYP2C9: 456258; CYP3A4: 456202; CYP2D6: 456217), las condiciones específicas dependían de los estudios de isoforma: véase La Tabla más abajo.

15 Después del precalentamiento 10 min a 37°C, la reacción se inicia añadiendo una mezcla de cofactores (las concentraciones finales de reacción en el ensayo fueron: 0,6 U/ml de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), 3,3 mM de MgCl₂, glucosa-6-fosfato 3,3 mM y 1,3 mM de NADP⁺ para CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2. Y 0,6 U/ml de G6PDH, 0,41 mM de MgCl₂, 0,41 mM de glucosa-6-fosfato y 8,2 µM de NADP⁺ para CYP2D6).

20 En paralelo, se realiza un control de estabilidad incubando el compuesto de prueba con enzimas desnaturalizadas (por calor) y una mezcla de cofactores para evaluar la estabilidad de las mismas durante el tiempo de incubación.

25 Para cada punto de tiempo, después de la incubación a 37°C (ver Tabla XXI), las muestras (50 µl) terminan con 100 µl de solución de acetonitrilo con patrón interno (warfarina). Las muestras se centrifugan (805 g, 20 minutos, + 4°C) y las fracciones sobrenadantes se filtran (Varian Captiva Cat N°: A5960002), se diluyen en agua/acetonitrilo (85/15) y se analizan por LC-MS/MS (ver la Tabla 3). Las respuestas del instrumento (relación entre el compuesto de prueba y las áreas de pico estándar interno) se refieren a las muestras de punto de tiempo cero (100%) para determinar el porcentaje de compuesto restante. Los diagramas del % del compuesto de prueba restante se usan para determinar el perfil de metabolismo del compuesto de prueba usando el software Graph Pad Prism.

Tabla XXI. Condiciones de ensayo para el fenotipado de reacción de CYP

Isoforma Citocromo P450	Enzima (mg/ml)	Incubación (min)	Control positivo
1A2	0,1	0-30-60	Fenacetin (1 μ M)
2C9	0,1	0-30-60	Diclofenac (1 μ M)
2C19	0,1	0-30-60	Omeprazol (1 μ M)
2D6	0,1	0-30-60	Dextrometofan (1 μ M)
3A4	0,1	0-30-60	Testosterona (1 μ M)

8.7.11. Inhibición dependiente del tiempo (TDI)

8.7.11.1. Protocolo

- 5 El ensayo de inhibición basado en el mecanismo para CYP3A4 se lleva a cabo para evaluar la presencia de cualquier TDI.

Se prepara una solución madre 5 mM del compuesto de ensayo en metanol. Esta solución madre se diluye en serie 1:3 en metanol y luego se agrega por duplicado a una mezcla que contiene 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7,4 y microsomas hepáticos humanos (BD Gentest). Las condiciones de reacción finales son las siguientes: siete
10 concentraciones del compuesto de prueba (0,14-100 μ M), preparadas por duplicado y metanol al 2%.

Un resumen de las condiciones específicas se muestra a continuación.

Isoforma Citocromo P450	Microsomas (mg/ml)	Compuesto de sonda	Metabolito de sonda	Incubación (min)	Control positivo	Control negativo
3A4	0,1	Midazolam (3 μ M)	1'-OH-midazolam	5	Troleandomicina	Ketoconazol
3A4	0,25	Testosterona (100 μ M)	6 β -OH-testosterona	15	Troleandomicina	Ketoconazol

15 Después de 5 minutos de precalentamiento a 37°C, se inicia la preincubación de 20 minutos añadiendo un sustrato de sonda al primer intervalo de concentración (primera réplica) y una mezcla de co-factor (7,65 mg/ml de glucosa-6-fosfato, 1,7 mg/mL NADP, 6 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) a la segunda réplica.

Después de terminar la preincubación, la reacción finalmente se inicia al agregar la mezcla del cofactor a la primera réplica y el sustrato de la sonda a la segunda réplica (opuesta a la preincubación).

20 Después de la incubación a 37°C, la reacción (alícuota de 50 μ L) se termina con 150 μ L de solución de acetonitrilo:metanol (2:1) con patrón interno (warfarina). Las muestras se centrifugan y las fracciones sobrenadantes se analizan mediante LC-MS/MS.

Las respuestas del instrumento (relación entre el compuesto de prueba y las áreas de pico estándar interno) se refieren a las de los controles de disolvente (se supone que son del 100%) para determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda.

25 El porcentaje de actividad de control frente a los diagramas de concentración se genera y se ajusta utilizando el software GraphPad Prism para determinar la IC₅₀ tanto para preincubaciones de sustrato como de cofactor, así como para el desplazamiento de IC₅₀.

8.7.11.2. Resultados

30 Por ejemplo, cuando se somete a este protocolo, la IC₅₀ para el Compuesto 2 es > 100 μ M, sin y con preincubación usando Midazolam o testosterona como sustrato de sonda, lo que indica que no hay evidencia de inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4.

Conclusiones generales

Los datos proporcionados en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención muestran una actividad significativa in vitro, y pueden ser útiles in vivo en el tratamiento de CF y la mejora con respecto a compuestos comparativos.

5 En particular, los compuestos de la invención exhiben sorprendentemente una mejora significativa in vitro en la potencia en el ensayo de afluencia de YFP-haluros de CFTR- Δ F508 y CFTR-G551D con análogos próximos: por ejemplo el Compuesto 3 (Compuesto de la invención) vs. el Compuesto comparativo D o el Compuesto 2 (Compuesto de la invención) frente al Compuesto comparativo E.

Además, como se demuestra por el ensayo TECC, por ejemplo, el Compuesto 2 muestra sorprendentemente una actividad no observada para los compuestos A, B o E comparativos análogos estrechamente relacionados.

10 Observaciones finales

Los expertos en la técnica apreciarán que las descripciones anteriores son de naturaleza ejemplar y explicativa, y están destinadas a ilustrar la invención y sus realizaciones preferidas. A través de la experimentación rutinaria, cualquier experto reconocerá modificaciones aparentes y variaciones. Todas estas modificaciones, que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, pretenden incluirse en ellas. Por lo tanto, se pretende que la invención se defina no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones.

15 Debe entenderse que factores, tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos, pueden contribuir a las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares in vitro.

20 Al menos algunos de los nombres químicos del compuesto de la invención tal como se proporcionan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado de forma automatizada mediante el uso de un programa de software de denominación química comercialmente disponible, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nombres Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta de software Autonom vendida por MDL, Inc. En el caso en que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, la estructura representada será la que prevalezca.

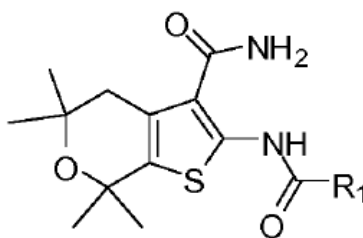
25

Referencias

- Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-
-correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041
- 5 Bundgaard, H., 1985. *Design of prodrugs*. Elsevier.
- Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. *Methods Mol. Med.* 107, 183-206.
- Galiotta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. *FEBS Lett.* 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3
- 10 Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073-1080.
- Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3
- 15 Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. *Nat. Biotechnol.* 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87
- Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (δ F508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl-Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* 270, 12347-12350.
- Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J.* 4, 2709-2717.
- 20 Remington, J.P., 1985. *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*, in: Gennaro, A.R. (Ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.
- Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761
- 25 Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1
- Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.
- Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1

REIVINDICACIONES

1, Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde

- 5 R¹ es
- cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
 - heterocicloalquilo mono o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente,
- 10 - arilo C₆₋₁₀ mono o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente,
- heteroarilo mono o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente, o
 - alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴ seleccionados independientemente,
- 15 cada R² se selecciona de
- halo,
 - OH,
 - -CN,
 - -alquilo OC(=O)C₁₋₄
- 20 - -alcoxi C(=O)-C₁₋₄
- oxo,
 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente), y
 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados independientemente),
- cada R³ se selecciona de
- 25 - halo,
- -OH,
 - -CN,
 - alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
 - alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- 30 - alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente),
- cicloalquilo C₃₋₇,
 - heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y

- heterocicloalqueno monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
 - heteroarilo monocíclico o bicíclico consensado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y
- 5 - -NHSO₂-alquilo C₁₋₄;
- cada R⁴ se selecciona de
- halo,
 - OH,
 - cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico,
- 10 - -CN, y
- alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados independientemente),
- cada R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se selecciona independientemente de
- o halo,
 - o OH,
- 15
- o -OP(=O)₂OH,
 - o -CN,
 - o -NR^{6a}R^{6b} y
 - o alcoxi C₁₋₄; y
- cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ mono o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente.
- 25 3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R² seleccionados independientemente.
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
- 30 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo, sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente.
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.
- 35 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R³ seleccionados independientemente.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, 5 ó 7, en donde R³ es F, Cl, OH o CN.
- 40 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, 5 ó 7, en donde R³ es -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados independientemente.
10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^{5b} es F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN o -OCH₃.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$ o $-C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente.
- 5 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^4 es F, Cl, OH o CN.
13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:
- 2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 10 2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 15 2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo,
 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 5-terc-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 25 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida,
 2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 30 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 35 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida,

- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida,
- 4-bromo-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida,
- 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 10 2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-(1-(hidroximetil) ciclobutanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- Acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
- 15 Cis-2-[[2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida enantiómero 1,
- 2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 2-(2-hidroxi-butanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 25 (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 2-[(3-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil) propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 30 2-(3-hidroxi-butanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[[1-(1-hidroxi-etil)ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[(2-ciclopropil-2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 35 éster etílico del ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

- 2-[(2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(3-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(3-ciclopropil-3-hidroxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5 2-[(3-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-ciano-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 10 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[2-(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1-[1-hidroxietil] ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo)-5-(hidroximetil)-1-metilpirazol-3-carboxamida,
 15 2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil) ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1S,2S)-2-(hidroximetil) ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 20 2-[2-(hidroximetil) butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 25 dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il) carbamoil]pirazol-1-il] metilo,
 dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il) carbamoil]pirazol-1-il]metilo,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-ilo)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 30 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero
 1,
 2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero
 2,
 2-[[2S)-3-ciclopropil-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 35 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-isopropoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida,
 dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il) carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il] metilo,

- dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il] metilo,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5 2-[(2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida,
- (2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxamida,
- 2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
- 2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 10 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2,
- 2-[[2-(difluorometoxi) benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 15 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida,
- 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metilpirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metilpirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
- 2-[[3-(difluorometil) benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 2-[[2-(difluorometil) benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- 25 2-[(3,3-difluoro)-1-metil-ciclobutanocarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,
- 30 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida,
- 35 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-il)oxazol-5-carboxamida,
- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida,

- N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazina-2-carboxamida,
 6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazina-2-carboxamida,
 5 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno [2,3 -c] piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7- tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida,
 10 5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetan-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolina-5-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil) pirazol-3-carboxamida,
 15 5,5,7,7-tetrametil-2-[[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[[(2S)-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 20 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4 H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropirano-4- carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 25 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofurano) 2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno [2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
 30 2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 enantiómero 2,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propano)il]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-
 carboxílico, y
 2-(1,4-dioxano-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetrametilo-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida.
 35 14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad
 farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1-13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en
 medicina.

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

5 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjogren.

FIGURA 1

