

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 890**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2007 E 07873586 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2118103**

54 Título: **Derivados de azaindol como moduladores de CFTR**

30 Prioridad:

03.11.2006 US 856584 P

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

27.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HADIDA RUAH, SARA;
ZHOU, JINGLAN;
MILLER, MARK y
BEAR, BRIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 471 890 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

Derivados de azaindol como moduladores de CFTR

- 5 La presente invención se refiere a moduladores de los transportadores del casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística ("CFTR"), a composiciones de los mismos y a procedimientos con ellos. La presente invención también se refiere a moduladores para usar en procedimientos para tratar enfermedades mediadas por el transportador de ABC.
- 10 Los transportadores de ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos, y xenobióticos, así como aniones. Los transportadores ABC son proteínas de membrana homólogas que se unen y usan adenosín trifosfato (ATP) celular para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P o la proteína de resistencia a múltiples fármacos MRP1), defendiendo las células cancerosas malignas contra agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha se han identificado 48 transportadores de ABC y se agruparon en 7 familias basándose en su identidad de secuencia y su función.
- 15 Los transportadores de ABC regulan diversas funciones fisiológicas importantes en el organismo y proporcionan defensa contra compuestos ambientales dañinos. Por ello, representan potenciales objetivos farmacológicos importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos en el transportador, la prevención del transporte de fármacos fuera de la célula diana y la intervención en otras enfermedades en las que la modulación de la actividad del transportador de ABC puede ser beneficiosa.
- 20 Un de la familia de los transportadores de ABC asociado habitualmente con la enfermedad es el canal de aniones mediado por AMPc/ATP, CFTR. El CFTR se expresa en diversos tipos celulares, incluyendo células de epitelios secretores y de absorción, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el cuerpo, incluyendo los tejidos respiratorio y digestivo. El
- 25 CFTR se compone de aproximadamente 1.480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno de ellos seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R) polar con múltiples sitios de fosforilación que regula la actividad del canal y el tránsito celular.
- 30 El gen que codifica el CFTR se ha identificado y secuenciado (véase Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en el CFTR que provocan fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética mortal más frecuente en seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 lactantes en Estados Unidos. Dentro de la población estadounidense general, hasta 10 millones de personas portan una sola copia del
- 35 gen defectuoso sin efectos patológicos evidentes. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y mortales de la fibrosis quística, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.
- 40 En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR expresado endógenamente en los epitelios respiratorios conducen a una reducción de la secreción apical de aniones que causa un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a un aumento de la acumulación de moco en el pulmón y a las infecciones microbianas acompañantes que, en última instancia, causan la muerte en los pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ padecen normalmente problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, provoca la muerte. Además, la mayoría de los varones con fibrosis quística son estériles y la fertilidad disminuye entre las mujeres con fibrosis quística. Al contrario que los graves efectos de las dos copias del gen asociado a la fibrosis quística, los individuos con una sola copia del gen asociado a la FQ presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación como consecuencia de la diarrea, lo que quizás explique la frecuencia relativamente elevada del gen de la FQ dentro de la población.
- 45 El análisis de secuencia del gen del CFTR de los cromosomas de la FQ ha revelado diversas mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. et al., (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1.000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la fibrosis quística (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una delección de la fenilalanina en la posición
- 50 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR y habitualmente se denomina $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.
- 55 La delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide el plegamiento correcto de la proteína naciente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplasmático ("RE") y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan el CFTR natural. Además de la alteración del tránsito, la mutación produce
- 60

una abertura y un cierre defectuosos de los canales. En conjunto, el menor número de canales en la membrana y la abertura y cierre defectuosos tienen como resultado una reducción del transporte de los aniones a través de los epitelios, que conduce a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han demostrado que los números reducidos del $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son

5 funcionales, aunque menos que el CFTR natural. (Dalemans et al. (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Denning et al., *ant.*; Pasyk y Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones en el CFTR causantes de enfermedad que producen un tránsito, una síntesis y/o una abertura y un cierre defectuosos de los canales se podrían regular por aumento o por disminución para alterar la secreción de aniones y modificar la

10 progresión de la enfermedad y/o su gravedad

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

15 cloruro en la célula.

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

20 diminutos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo del sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediado por el CFTR. Estas incluyen, entre otras, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren.

30

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

35

Como se ha indicado anteriormente, se cree que la delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, produciendo la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE y transitar hacia la membrana plasmática. Como resultado de ello, hay cantidades insuficientes de la proteína madura en la membrana plasmática y el transporte del cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, se ha demostrado que este fenómeno celular de procesamiento defectuoso del RE de los transportadores de ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente, no solo de la enfermedad de FQ, sino de una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en las que la maquinaria del RE puede funcionar erróneamente son bien mediante la pérdida del acoplamiento con la exportación del RE de las proteínas, lo que conduce a su degradación, o bien mediante la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/plegadas erróneamente [Aridor M, et al., *Nature Med.*, 5(7), pp 745- 751 (1999); Shastry, B.S., et al., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de funcionamiento erróneo del RE son fibrosis quística (debida a $\Delta F508$ -CFTR plegado erróneamente, como

60

65

se ha analizado anteriormente), enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhoff/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina (variante PiZ) , hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de tipo I, II, IV) , hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α 1-antiquimiotripsina) , diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2) , DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22) , enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinoocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica) , enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) , síndrome de Strausler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren.

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

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

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

Las diarreas secretoras también son una afección peligrosa en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica. Dieciséis millones de viajeros a países en vías de desarrollo procedentes de naciones industrializadas desarrollan diarrea cada año, con gravedad y el número de casos de diarrea variables en función del país y de la zona del viaje.

La diarrea en animales estabulados y animales domésticos, tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como *scours*, es una causa fundamental de muerte en estos animales. La diarrea puede ser consecuencia de una transición importante, tal como destete o movimiento físico, así como en respuesta a diversas infecciones bacterianas o virales y generalmente se produce en las primeras horas de la vida del animal.

La bacteria causante de diarrea más frecuente es la E. coli enterotoxigénica (ETEC) que posee el antígeno de pili k99. Las causas virales frecuentes de diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen criptosporidium, giardia lamblia y salmonella, entre otros.

Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus causan una enfermedad más grave en los animales neonatos y poseen una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. No obstante, a menudo, un animal joven puede infectarse con más de un virus o con una combinación de microorganismos víricos y bacterianos a la vez. Esto aumenta espectacularmente la gravedad de la enfermedad.

Por consiguiente, existe la necesidad de moduladores de la actividad del transportador de ABC y composiciones de los mismos, que se puedan usar para modular la actividad del transportador de ABC en la membrana celular de un mamífero.

Existe la necesidad de procedimientos de tratamiento de enfermedades causadas por el transportador de ABC usando dichos moduladores de la actividad del transportador de ABC.

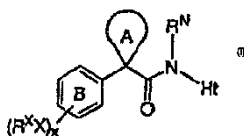
Existe la necesidad de procedimientos de modulación de la actividad del transportador de ASBC en la membrana celular de un mamífero ex vivo.

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

Existe la necesidad de procedimientos de tratamiento de enfermedades causadas por el CFTR usando dichos moduladores de la actividad del CFTR.

10 Existe la necesidad de procedimientos de modulación de la actividad del CFTR en la membrana celular de un mamífero ex vivo.

15 El documento WO/2005/075435 describe moduladores de los transportadores del casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística ("CFTR"), composiciones de los mismos y procedimientos con ellos. Este documento también se refiere a procedimientos de tratamiento de enfermedades causadas por el transportador de ABC usando dichos moduladores (I).

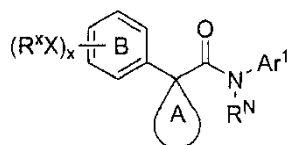


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que: Ht es un anillo heteriaromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, N o NH, estando dicho anillo opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático, heterocíclico, carbocíclico, bicíclico de 10 miembros o monocíclico de 6 miembros, en el que Ht está opcionalmente sustituido con w apariciones de -WR^w, en el que w es un anillo de 0-5; el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S, N, o NH, en el que el anillo a está opcionalmente sustituido con q apariciones de QR^q; el anillo B está condensado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático, carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros.

30 El documento WO/2005/063746 describe derivados de pirrolo[2,3-b]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden; estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad proteína quinasa alterada, tal como cáncer, trastornos proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neurodegenerativos; también se describe un procedimiento en condiciones SPS para preparar los compuestos de la invención y bibliotecas químicas que comprenden una pluralidad de los mismos.

40 El documento WO/2007/117715 describe compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos útiles como moduladores de los transportadores del casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística ("CFTR"). La presente invención también se refiere a procedimientos de tratamiento de enfermedades causadas por el transportador de ABC usando los compuestos de la presente invención.

45 Actualmente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad del transportador de ABC, en particular al actividad del CFTR. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



I

50 o una sal farmacéuticamente de los mismos, en la que Ar¹, R^N, anillo A, anillo B, X, R^X y x se describen más adelante.

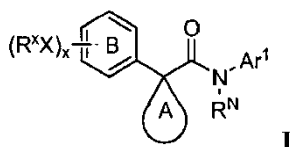
55 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, entre otras, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia

familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o síndrome de Sjögren.

Descripción detallada de la invención

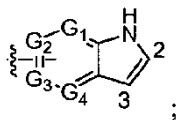
1. Descripción general de los compuestos de la invención:

La presente invención se refiere compuestos de fórmula I útiles como moduladores de la actividad del transportador ABC, particularmente de la actividad del CFTR:



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

Ar¹ es:



en la que:

cada uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en CH y nitrógeno, en la que uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ es nitrógeno y el resto de G₁, G₂, G₃ y G₄ es, cada uno, CH.

Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃;

Ar¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones de -WR^W; y

R^N es H, R² o R³;

el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con q apariciones de -Q-R^Q;

el anillo B opcionalmente condensado con un anillo de 5-7 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalifático, arilo, heterocíclico y heteroarilo, en el que el anillo B, junto con dicho anillo condensado opcionalmente, está sustituido opcionalmente con x apariciones de -XR^X;

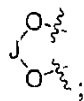
Q, W, o X es, de forma independiente, un enlace o es, de forma independiente, una cadena de alquilideno (C₁₋₆) en la que dos unidades de metileno de Q, W, o X están opcional e independientemente sustituidos -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONRNR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂-, o -NR¹SO₂NR¹-;

cada R^Q, R^W y R^X es, de forma independiente, R¹, R², R³, R⁴ o R⁵; en la que R^W que está unido al carbono n° 3 es H,

R es, de forma independiente, R², R³ o R⁶;

R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶, o (alifático (C₁-C₄))_n-Y; en el que n es 0 o 1; y

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶; o dos R¹ en átomos adyacentes, juntos, forman

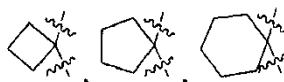


5

en la que J se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CF₂, C(CH₃)₂, C(O),



10



C(fenilo)₂, B(OH)₂, y CH(OEt);

15

R² es alifático, en el que cada R² está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵;

R³ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R³ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R⁴ y R⁵;

20

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁶C(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)NR⁶R⁵, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)NR⁶R⁵, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂NR⁶R⁵, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂N(R⁶)₂, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁶, o N(OR⁵)R⁶;

25

30

R⁵ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con hasta 3 R¹;

R⁶ es H o alifático, en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con R⁷;

35

R⁷ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, y cada R⁷ está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, alquenoilo o alquiniilo (C2-C6) de cadena lineal o ramificada o 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi y (CH₂)_n-Z;

40

Z se selecciona del grupo que consiste en halo, Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-alifático, S(O)-alifático, SO₂-alifático NH₂, NH-alifático, N(alifático)₂, N(alifático)R⁶, NHR⁶, COOH, C(O)O(-alifático) y O-alifático;
R⁸ es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C1-C6;

45

w es de 0 a 5; y

cada uno de x y q es, de forma independiente, 0-5.

2. Compuestos y Definiciones:

50

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos generalmente anteriormente y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que indique lo contrario.

55

La expresión "transportador de ABC", como se usa en el presente documento, significa una proteína transportadora de ABC o un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión en el que dicha proteína o dicho fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. La expresión "dominio de unión", como se usa en el presente documento, significa un dominio del transportador de ABC que se puede unir a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998) : 111 (3) , 477-90. 111(3), 477-90.

El término "CFTR", como se usa en el presente documento, significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, o una mutación del mismo capaz de realizar una actividad de regulación, incluyendo, pero sin limitación, $\Delta F508$ CFTR y G551D CFTR (véanse mutaciones del CFTR en, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>).

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

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

15 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente, o como se pone de ejemplo mediante clases, subclases y especies concretas de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido." En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", hace referencia a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible de l grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes prevista por la presente invención son, preferentemente, aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, hace referencia a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando están sometidos a condiciones que permitan su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se conserva a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

35 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, cadena de hidrocarburo sustituida o insustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo" que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") hace referencia a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en la que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno.

50 El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos de forma independiente de uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Grupos heteroalifáticos pueden ser grupos sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

55 El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico en los que uno o una pluralidad de miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de forma independiente. En algunas realizaciones, el grupo heterociclo, "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

60 El término "heteroátomo" significa uno o más de boro, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

65

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

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

10 Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I. Ejemplos de haloalifático incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂-, o perhaloalquilo, tales como, -CF₂CF₃.

15 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos heteroarilo como se define en el presente documento a continuación.

20 El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo", "heteroarilalcoxi" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

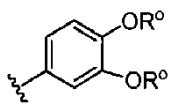
25 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan del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

45 Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan del grupo que consiste en los enumerados anteriormente para el carbono no saturado de un grupo arilo o heteroarilo y, adicionalmente, incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o =NR^{*}, en los que cada R^{*} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y un alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^{*} se seleccionan del grupo que consiste en NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^{*} no está sustituido.

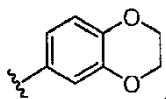
55 Sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan del grupo que consiste en -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, y -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₂₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, junto con el o los átomos a los que cada grupo R⁺ está unido, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R⁺ se seleccionan del grupo que consiste en NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) y halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ no está sustituido.

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

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones se toman dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) junto con el o los átomos a los que cada variable está unida para formar un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tienen 0-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el o los átomos a los que cada variable está unido incluyen, entre otros, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con dicho átomo para formar un anillo, por ejemplo $N(R^\circ)_2$, cuando ambas apariciones de R° se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfilin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con dichos átomos para formar un anillo, por ejemplo en el que un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR°



estas dos apariciones de R° se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros fusionado.

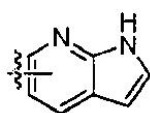


Se apreciará que se pueden formar diversos otros anillos cuando dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el o los átomos a los que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no se pretende que sean limitantes.

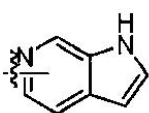
A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas isoméricas (p. ej., formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de doble enlace y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas estas formas tautoméricas de los compuestos de la invención entran dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono o por carbono ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

3. Descripción de compuestos de ejemplo

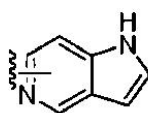
En una realización, Ar^1 es un anillo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en:



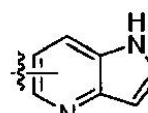
Ar-i,



Ar-ii,



Ar-iii,



y Ar-iv.

En algunas realizaciones, Ar^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de Ar-i, Ar-ii, Ar-iii y Ar-iv.

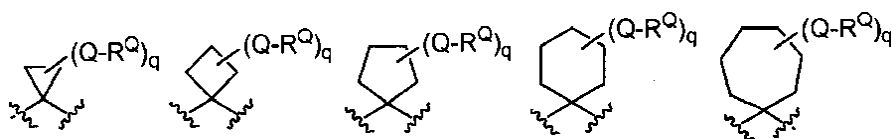
En algunas realizaciones, Ar^1 es un grupo opcionalmente sustituido unido al átomo de nitrógeno $N(R^N)$ a través del átomo G_2 o G_3 .

En una realización, R^N es hidrógeno. En otra realización, R^N es un alifático C1-C6 opcionalmente sustituido. O, R^N es alquilo C1-C4. Realizaciones de ejemplo incluyen metilo, etilo o i-propilo.

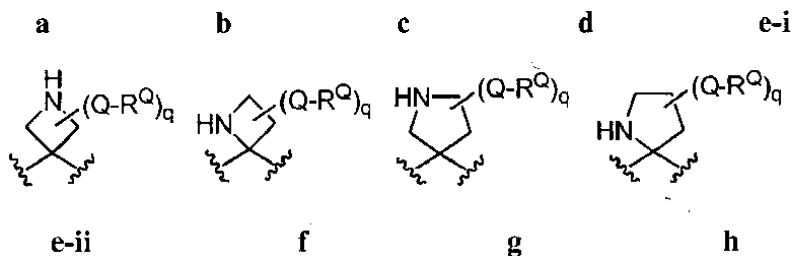
En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, el anillo A es un anillo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, NH y S. O, el anillo A contiene dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y NH.

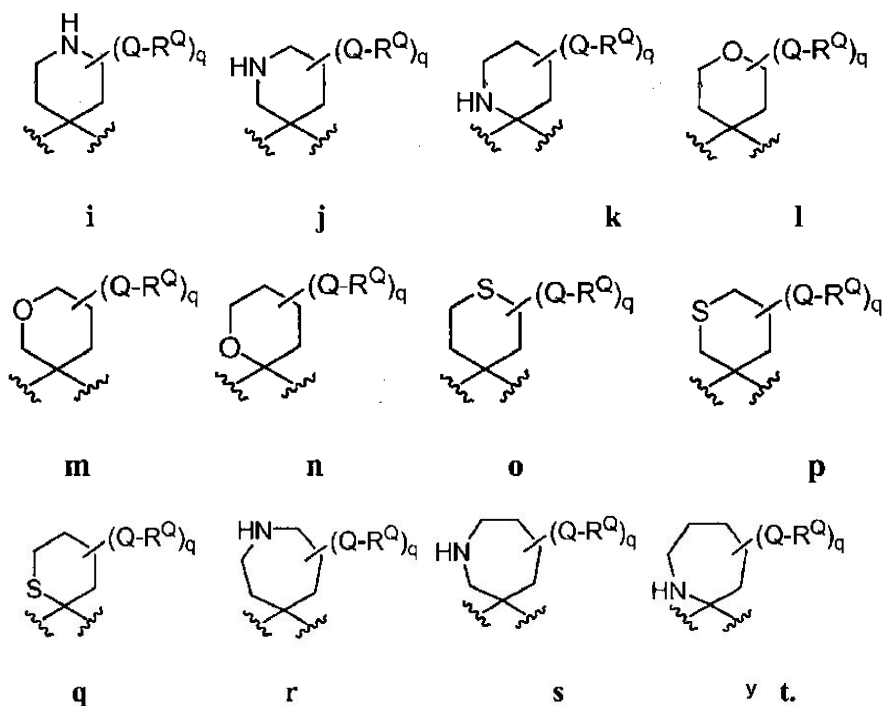
En una realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



15



20



25 El anillo A se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en a, b, c, d y 1.

En una realización, el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

30 En otra realización, el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

En otra realización, el anillo B está condensado a un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S.

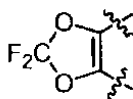
5 En otra realización más, el anillo B es, junto con dicho anillo condensado, está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes R^X .

En otra realización, el sustituyente R^X es R^1 .

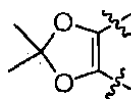
10 En otra realización, dicho anillo condensado al anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



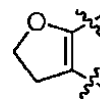
i,



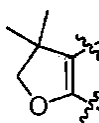
ii,



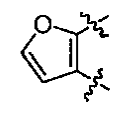
iii,



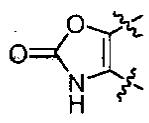
iv,



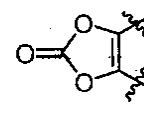
v,



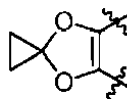
vi,



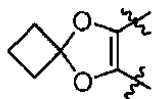
vii,



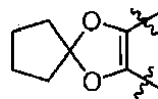
viii,



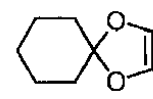
ix,



x,

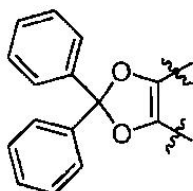


xi,

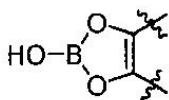


xii,

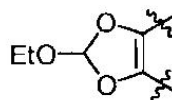
15



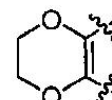
xiii,



xiv,



xv,



o xvi.

20 En algunas realizaciones, el anillo que está condensado al anillo B se selecciona del grupo que consiste en i, ii, iii, viii, ix, x, xi, xii, xiii y xvi. En algunas realizaciones, el anillo que está condensado al anillo B se selecciona del grupo que consiste en i, ii, iii, ix, xi, xii, xiii y xvi. En otras realizaciones, el anillo que está condensado al anillo B es i. O, en anillo que está condensado al anillo B es ii. O, es iii.

25 De acuerdo con otra realización, R^1 es R^6 , en el que R^6 es alquilo (C1-C6) o alqueno o alquinilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R^7 .

De acuerdo con otra realización, R^1 es (alifático C1-C4)_n-Y, en el que n es 0 o 1 e Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶.

30 De acuerdo con otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CF₃, NH₂, NH(alquilo C1-C4), NHC(O)CH₃, OH, O(alquilo C1-C4), OPh, O-bencilo, S-(alquilo C1-C4), alifático C1-C4, CN, SO₂NH(alquilo C1-C4), y SO₂N(alquilo C1-C4)₂. De acuerdo con otras realizaciones más, dos R^1 , en conjunto, se seleccionan del grupo que consiste en metilendioxi, difluorometilendioxi y etilendioxi.

35 De acuerdo con otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, halógeno, CF₃, NH₂, NH(CH₃), NHC(O)CH₃, OH, OCH₃, OPh, O-bencilo, S-(C₂H₅), S-CH₃, NO₂, CN, SO₂NH(n-propilo) y SO₂N(n-propilo)₂. De acuerdo con otra realización más, dos R^1 , en conjunto, se seleccionan del grupo que consiste en metilendioxi y difluorometilendioxi.

De acuerdo con una realización, R^2 es alquilo (C1-C6) o alqueno o alquino (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R^1 , R^4 o R^5 . En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo (C1-C4) o alqueno o alquino (C2-C4) de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R^1 , R^4 o R^5 . De acuerdo con otras realizaciones, R^2 es alquilo (C1-C4) o alqueno o alquino (C2-C4) de cadena lineal o ramificada.

De acuerdo con una realización, R^3 es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R^3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . En una realización, R^3 es un cicloalifático C3-C8 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . Ejemplos de cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra realización, R^3 es un arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . Ejemplos de anillos arilo incluyen fenilo o naftilo. En otra realización, R^3 es un heterocíclico C3-C8 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino o tiomorfolino. En otra realización, R^3 es un anillo heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . Entre los ejemplos de heteroarilo se incluyen piridilo, pirazilo, triazinilo, furanilo, pirroliilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolino, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazina, quinazolinilo, quinaoxalinilo, naftilirino o pteridinilo.

De acuerdo con una realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OR^5 , OR^6 , SR^5 , SR^6 , NR^5COR^5 , NR^5COR^6 , NR^6COR^5 y NR^6COR^6 .

De acuerdo con una realización, R^5 es cicloalquilo C5-C6, arilo C6 o C10, heteroarilo C5-C10 o heterociclilo C3-C7, opcionalmente sustituido con hasta 2 R^1 . En determinadas realizaciones, R^5 es un ciclohexilo, fenilo, heteroarilo C5-C6 o heterociclilo C3-C6 opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una realización, R^6 es H.

De acuerdo con otra realización, R^6 es alquilo (C1-C6) o alqueno o alquino (C2-C6) de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con R^7 .

De acuerdo con otra realización, R^6 es alquilo (C1-C6) o alqueno o alquino (C2-C6) de cadena lineal o ramificada.

De acuerdo con una realización, R^7 es cicloalquilo C5-C6, fenilo, naftilo, heteroarilo C5-C10 o heterociclilo C3-C7, opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C6) o alqueno o alquino (C2-C6) de cadena lineal o ramificada. O R^7 es cicloalquilo C5-C6, fenilo, naftilo, heteroarilo C5-C10 o heterociclilo C3-C7, opcionalmente sustituido con metilendioxi, difluorometilendioxi, etilendioxi o $(CH_2)_n-Z$. En determinadas realizaciones, R^7 es un ciclohexilo, fenilo, heteroarilo C5-C6 o heterociclilo C3-C6 opcionalmente sustituido.

De acuerdo con la invención, R^8 es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C1-C6.

En algunas realizaciones, J es CH_2 . En otras realizaciones, J es CF_2 . O, J es $C(CH_3)_2$. O, J es $C(O)$. O, J es



O, J es



O, J es



O, J es



O, J es

O, J es C(fenilo)₂. O, J es B(OH). O, J es CH(OEt).

En una realización, Q es un enlace. O, Q es una cadena alquilideno (C1-C6). O Q es una cadena alquilideno (C1-C6), en la que hasta dos unidades de metileno en la misma están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En una realización, dichas hasta dos unidades de metileno en la misma están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. O dichas hasta dos unidades de metileno en la misma están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -O-, -S-, -NR', -CO₂-, o -SO₂-.

En una realización, w es 0-3. En otra realización, w es 1-3.

En algunas realizaciones, W es un enlace. En otras realizaciones, W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcional e independientemente sustituidas por -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂- -NR', -SO₂NR', R'SO₂-, o -NR'SO₂NR'. O W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes de W están opcionalmente sustituidas por -CONR', -CO₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NR', o -SO₂NR'.

En algunas realizaciones, R^w es, de forma independiente, R² o R³.

En otra realización, R^w es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

En otra realización, R^w es arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

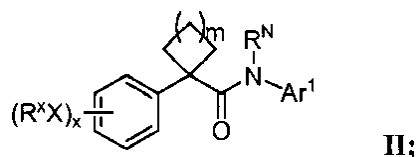
En otra realización más, R^w es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

En otra realización, R^w es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

En una realización alternativa, x es 1-5. En algunas realizaciones, x es 1; en otras, x es 2; en algunas otras, x es 3; en otras más, x es 4; y en otras, x es 5

En algunas realizaciones, X es un enlace. En algunas otras realizaciones, X es una cadena alquilideno (C1-C6) en la que uno o dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas por O, NR', S, SO₂, COO, o CO. En algunas realizaciones, R^x es R² o R³.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:

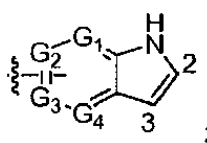


45 en la que:

R^x, X, x, R^N, G₁, G₂, G₃ y G₄ son como se ha definido anteriormente;

50 m es de 0 a 4;

Ar¹ es:



55 en la que uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ es nitrógeno y el resto de G₁, G₂, G₃, and G₄ es cada uno CH; en la que Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃;

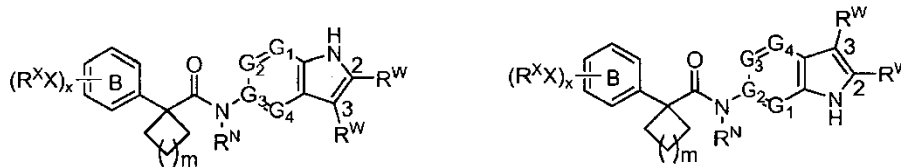
Ar¹ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^W, en los que cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R³ y R⁴;

En una realización, Ar¹ está unido a través del átomo G₂.

5

En otras realizaciones, Ar¹ está unido a través del átomo G₃.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**:



10

IIIA

IIIB

en las que R^x, X, x, m, R^N, G₁, G₂, G₃ y G₄ son como se ha definido anteriormente; y Cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R³ y R⁴.

15

En una realización de **IIIA**, G₁ es N, cada uno de G₂ y G₄ es CH, y G₃ es C. En otra realización de **IIIA**, G₂ es N, cada uno de G₁ y G₄ es CH, y G₃ es C. En otra realización más de **IIIA**, G₄ es N, cada uno de G₁ y G₂ es CH, y G₃ es C. En una realización de **IIIB**, G₁ es N, cada uno de G₃ y G₄ es CH, y G₂ es C. En otra realización de **IIIB**, G₃ es N, cada uno de G₁ y G₄ es CH, y G₂ es C. En otra realización más de **IIIB**, G₄ es N, cada uno de G₁ y G₃ es CH, y G₂ es C.

20

En una realización, R^W es R⁶ o (alifático (C1-C4))_n-Y;

n es 0 o 1; y

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶.

25

En una realización, R^W es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

En otra realización, R^W es un anillo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

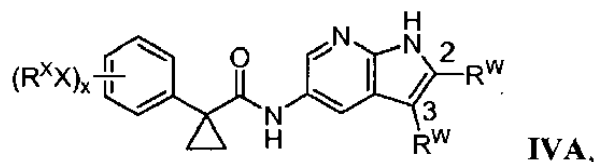
30

En otra realización más, R^W es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

En otra realización, R^W es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

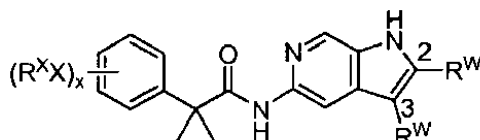
35

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **IVA** o fórmula **IVB** o fórmula **IVC**:



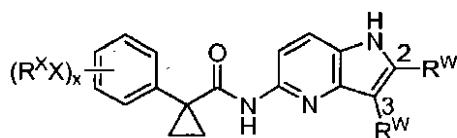
40

IVA,



IVB,

o



IVC;

45 en las que R^x, X, x y R^W se han definido anteriormente.

En una realización, R^W que está unido a un carbono nº 2 es R^2 o R^3 .

En algunas realizaciones, R^W que está unido al carbono nº 2 es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

5

En algunas realizaciones, R^W que está unido al carbono nº 2 es un alquilo C1-C6 sustituido opcionalmente.

En algunas realizaciones, R^W que está unido al carbono nº 2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilciclopropilo o terc-butilo.

10

En algunas realizaciones, R^W que está unido a un carbono nº 2 es terc-butilo.

En algunas realizaciones, R^W que está unido a un carbono nº 2 es etilo.

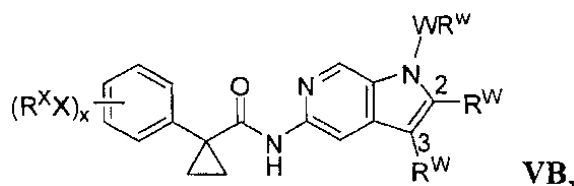
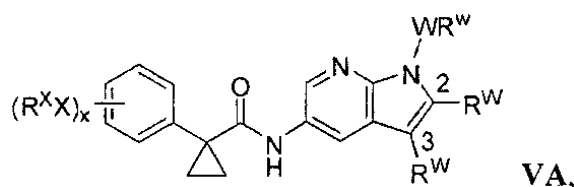
15

En algunas realizaciones, R^W que está unido a un carbono 1-metilciclopropilo.

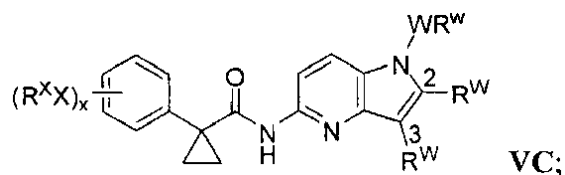
De acuerdo con la invención, R^W que está unido al carbono nº 3 es H.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula **VA**, fórmula **VB** o fórmula **VC**:

20



o



25

en las que R^x , X , x y R^W se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, W es alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido.

30

En algunas realizaciones, W es alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino.

En algunas realizaciones, W es alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo.

35

En algunas realizaciones, R^W es R^4 .

En algunas realizaciones, R^W es OR^6 .

En algunas realizaciones, R^W es OH.

40

En algunas realizaciones, W es alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido y R^W es OR^6 .

En algunas realizaciones, W es alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, y R^W es OH.

45

En algunas realizaciones, $-WR^W$ es $-C_2H_4OH$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

Ejemplos de compuestos de la presente invención se citan más adelante en la Tabla 1, en la que los compuestos de 9 a 11 y 15 son ejemplos de referencia

Tabla 1

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15

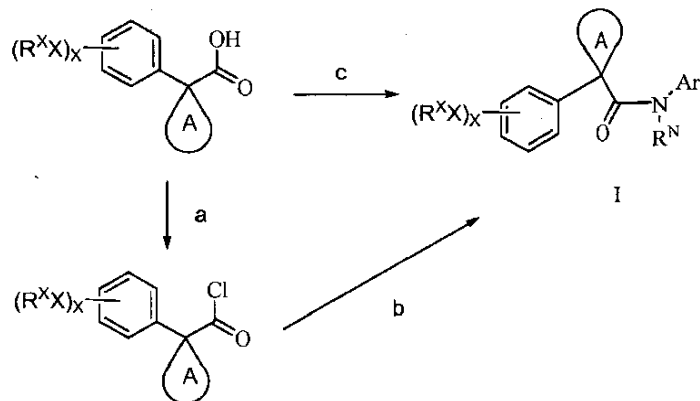
4. Esquemas sintéticos generales

- 5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la materia. Más adelante se ilustran procedimientos de ejemplo para la preparación de compuestos de fórmula I. Los esquemas I siguientes ilustran un procedimiento sintético de ejemplo para los compuestos de fórmula I.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS

- 10 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos y como se ilustra en los Esquemas I-IX.

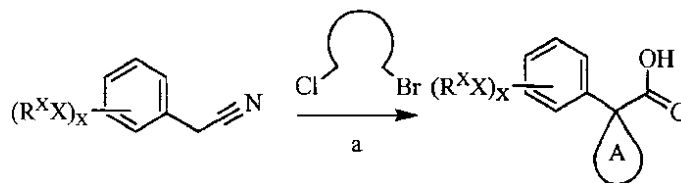
Esquema I



15

- a) SOCl_2 , DMF (cat.), DCM; b) HNR^NAr^1 , pir.; c) HNR^NAr^1 , HATU, TEA, DCM/DMF.

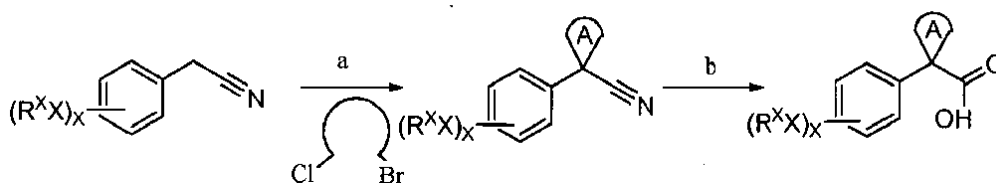
Esquema II



a) NaOH, BTEAC, Δ; NaOH, Δ

5

Esquema III

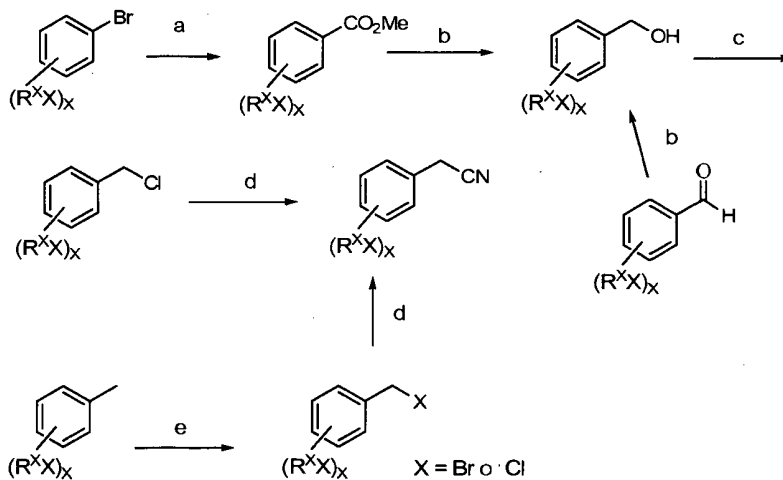


a) NaOH, BTEAC, Δ; b) NaOH, Δ

10

Los fenilacetone nitrilos están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se muestra en el Esquema IV.

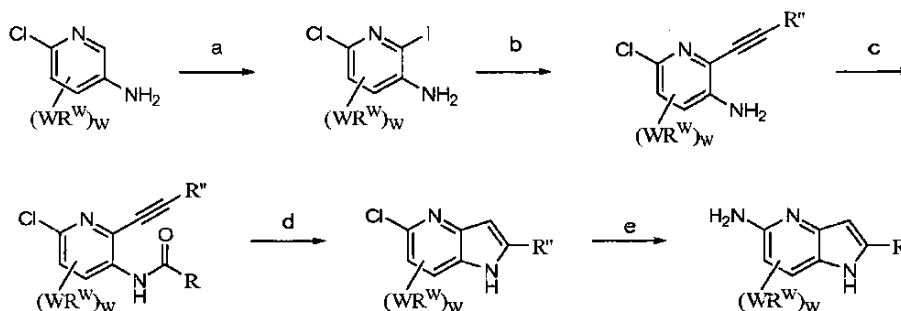
Esquema IV



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

15

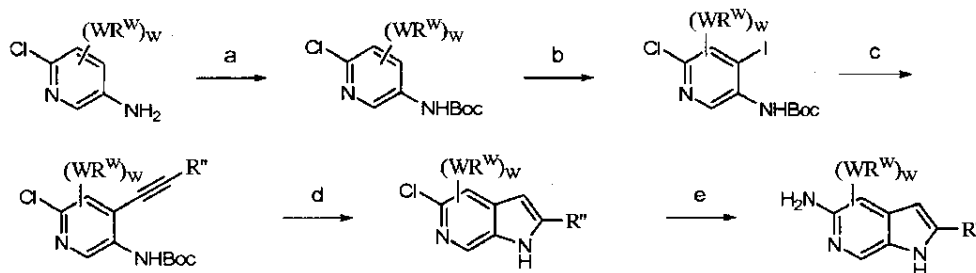
Esquema V



a) I₂, /Ag₂SO₄, EtOH; b) HC≡C-R'', Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, tolueno/H₂O; c) RC(O)Cl, piridina, CH₂Cl₂; d) t-BuOK, DMF; e) CuSO₄, NH₃/MeOH

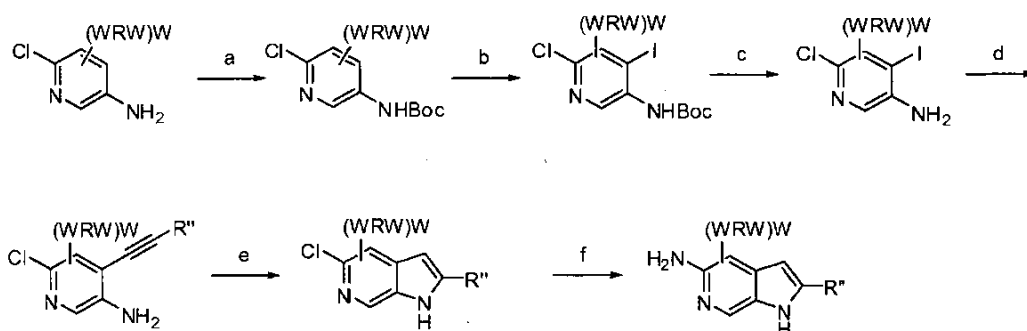
20

Esquema VI



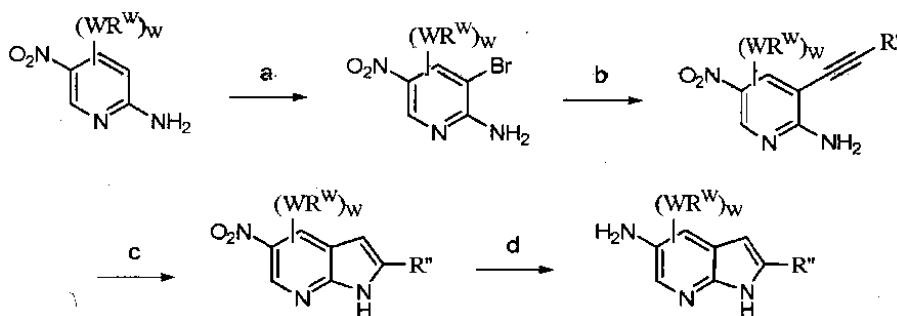
5 a) Boc_2O , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) $n\text{-BuLi}$, TMEDA, Et_2O ; I_2 ; c) $\text{HC}\equiv\text{C-R}''$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , tolueno/ H_2O ; d) TBAF, THF; e) CuSO_4 , NH_3/MeOH

Esquema VII



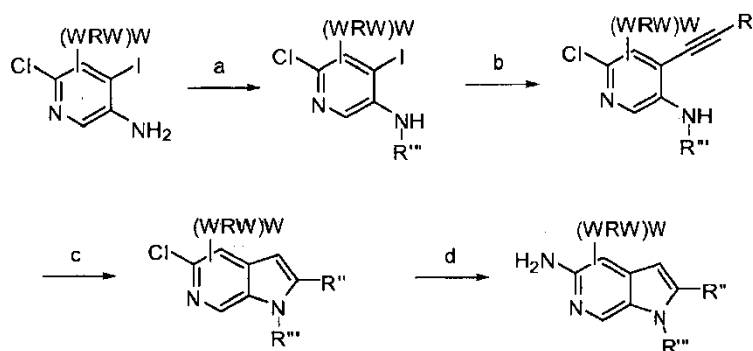
10 a) Boc_2O , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) $n\text{-BuLi}$, TMEDA, Et_2O ; I_2 ; c) 3M HCl; d) $\text{HC}\equiv\text{C-R}''$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , tolueno/ H_2O ; e) $t\text{BuOK}$, DMF; f) CuSO_4 , NH_3/MeOH

Esquema VIII



15 a) Br_2 , H_2SO_4 ; b) $\text{HC}\equiv\text{C-R}''$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , tolueno/ H_2O ; c) TBAF, THF; d) H_2 , Ni Raney, MeOH

Esquema IX



20 a) $\text{R}'''\text{CHO}$, NaBH_3CN , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; b) $\text{HC}\equiv\text{C-R}''$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N ; c) $t\text{-BuOK}$, DMF; d) NH_3 (ac)/ CuSO_4 , autoclave.

En los esquemas anteriores, el radical R usados en los mismos es un sustituyente, por ejemplo R^W como se ha definido anteriormente en el presente documento. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que vías sintéticas adecuadas para varios sustituyentes de la presente invención son tales que las condiciones y etapas de la reacción.

5. Usos, formulación y administración de composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de los transportadores de ABC y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones tales como fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren.

De acuerdo con esto, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento y comprenden, opcionalmente, un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado de los mismos que, tras su administración a un paciente que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibidor o residuo del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito activo inhibidor o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de un transportador del casete de unión a ATP.

En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de N⁺(alquiloC₁₋₄). La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de

amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

5 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

10 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables para usar en un procedimiento de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicado mediante la actividad transportadora de ABC. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para usar en un procedimiento de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno implicado mediante una deficiencia de actividad transportadora de ABC, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto, preferentemente un mamífero, que lo necesite.

40 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una realización preferida de las mismas como se ha expuesto anteriormente para usar en un procedimiento de tratamiento de fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina; variantes no PiZ), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de célula l/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preparatiroides), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina (variante PiZ) , hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de tipo I, II, IV) , hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α 1-antiquimiotripsina) , diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2) , DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22) , enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la β AAPP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica) , enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) , síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren.

65

De acuerdo con una realización preferida alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una realización preferida de los mismos como se ha expuesto anteriormente para usar en un procedimiento para tratar la fibrosis quística, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una realización preferida de la misma como se ha expuesto anteriormente.

De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a α 1-antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina (variante PiZ) , hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de tipo I, II, IV) , hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α 1-antiquimiotripsina) , diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2) , DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22) , enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica) , enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) , síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren.

Los compuestos y las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a α 1-antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de célula I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas del procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar de tipo II (debida a la UDP-glucuronil-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento del RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a la α 1-antitripsina (variante PiZ) , hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno de tipo I, II, IV) , hipofibrinogenemia hereditaria (debida al fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a la α 1-antiquimiotripsina) , diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a la hormona vasopresina/receptor V2) , DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a la proteína de mielina periférica 22) , enfermedad de Perliaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (debida a la β APP y a las presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína priónica) , enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosomal) , síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren.

La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria para facilitar de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores

similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y, lo más preferentemente, un ser humano.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, 10 una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir 20 adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

25 Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave 30 incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

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

40 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue 45 disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

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

55 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de 65 dosificación puede también comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores de ABC. Por tanto, sin desear quedar ligado a teoría alguna, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de los transportadores de ABC está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador de ABC está implicada en una enfermedad, afección o trastorno concreto, la enfermedad, afección o trastorno también se puede denominar "enfermedad, afección o trastorno mediada por un transportador de ABC". De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y las composiciones para usar en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la hiperactividad o inactividad de un transportador de ABC está implicada en el estado patológico.

Se puede analizar la actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un modulador de un transportador de ABC de acuerdo con procedimientos descritos en general en la técnica y en los ejemplos del presente documento.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar junto con, antes de o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación concreta de terapias (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones de la presente divulgación varará desde aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad que normalmente está

presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. De acuerdo con esto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la modulación de la actividad del transportador de ABC en una muestra biológica (p. ej., *in vitro*), en el que el procedimiento comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad del transportador de ABC en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de dichos fines incluyen, entre otros, el estudio de los transportadores de ABC en fenómenos biológicos y patológicos, y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de los transportadores de ABC.

En otra realización más, se proporciona un procedimiento de modulación de la actividad de un canal de aniones *in vitro*, que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otras realizaciones preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro.

De acuerdo con una realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para aumentar el número de transportadores de ABC funcionales en una membrana de una célula *in vitro*, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de Fórmula (I). La expresión "transportador de ABC funcional", como se usa en el presente documento, significa un transportador de ABC que es capaz de actividad de transporte. En realizaciones preferidas, dicho transportador de ABC funcional es CFTR.

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

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

Estos ensayos sensibles al voltaje están basados en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana DiSBAC2 (3) y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que se une a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donante de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que el DiSBAC₂ (3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y que, por consiguiente, la cantidad de transferencia de energía del CC2-DMPE cambie. Los cambios en la emisión de fluorescencia se pueden controlar usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrado diseñado para realizar exploraciones basadas en células en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un kit para su uso en la medición de la actividad de un transportador de ABC, o un fragmento del mismo, en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo*, que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones anteriores; y (ii)

instrucciones para a) poner en contacto la composición con la muestra biológica y b) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo. En una realización, el kit comprende además instrucciones para a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b) medir la actividad de dicho transportador de ABC, o un fragmento del mismo, en presencia de dicho compuesto adicional, y c) comparar la actividad del transportador de ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador de ABC en presencia de una composición de Fórmula (I). En realizaciones preferidas, el kit se usa para medir la densidad del CFTR.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender mejor, se exponen los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención de ningún modo.

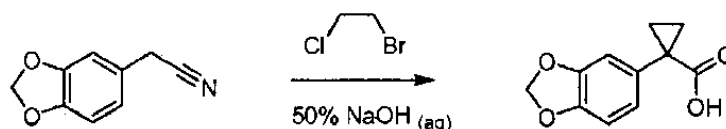
Ejemplos

La tabla 2 siguiente contiene una lista de bloques componentes de ácido carboxílico que estaban disponibles comercialmente o que se prepararon mediante uno de los procedimientos que se describen a continuación.

Tabla 2: Bloques componentes de ácido carboxílico.

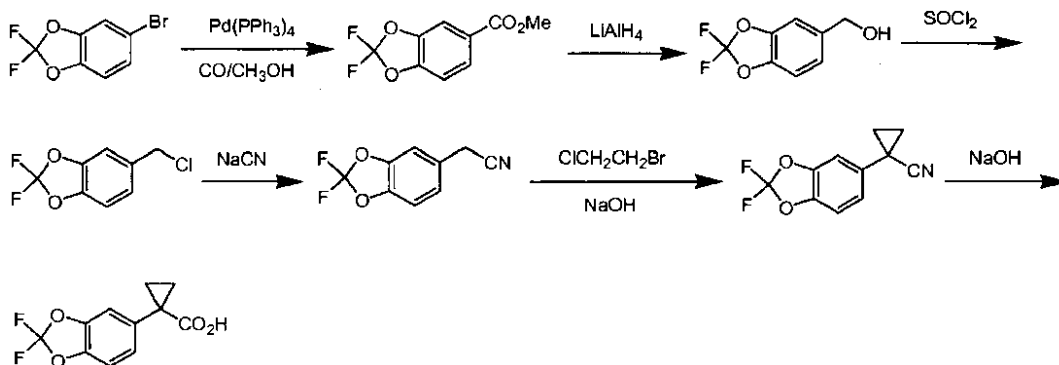
Compuesto	Nombre
A-1	Ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-2	Ácido 1-(3-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico [CAS: 74205-29-1]
A-3	Ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico
A-4	Ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico [CAS: 16728-01-1]

1. Preparación de A-3: Ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico



Una mezcla de benzo[1,3]dioxol-5-acetonitrilo (5,10 g, 31,7 mmol), 1-bromo-2-cloro-etano (9,00 ml, 109 mmol) y benciltrietilamonio (0,181 g, 0,795 mmol) se calentó a 70 °C y, después, a la mezcla se añadió lentamente 50 % (p/p) de hidróxido sódico acuoso (26 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas y después se calentó a 130 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción marrón oscuro se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo una vez con un volumen igual de acetato de etilo y una vez con un volumen igual de diclorometano. La solución acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH inferior a uno y el precipitado se filtró y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. El material sólido se disolvió en diclorometano (400 ml) y se extrajo dos veces con volúmenes iguales de ácido clorhídrico 1 M y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad, dando un sólido blanco o ligeramente blanquecino (5,23 g, 80 %) ESI-EM m/z calc. 206,1, hallado 207,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,37 minutos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-1,11 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 12,26 (s, 1H).

2. Preparación de A-1: Ácido 1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico



Etapas a: Éster metílico de ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol--5-carboxílico

Una solución de 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (11,8 g, 50,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄, 5,78 g, 5,00 mmol] en metanol (20 ml) que contiene acetonitrilo (30 ml) y trietilamina (10 ml) se agitó en atmósfera de monóxido de carbono (379 kPa) a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 horas. La mezcla

de reacción enfriada y se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando éster metílico de ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (11,5 g), que se usó directamente en la etapa siguiente.

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

El éster metílico de ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (11,5 g) disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio aluminio (4,10 g, 106 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0° C. Después, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con agua (4,1 g), seguido de hidróxido sódico (solución acuosa al 10 %, 4,1 ml). La pasta resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado combinado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanol (7,2 g, 38 mmol, 76 % en dos etapas) como un aceite incoloro.

15 *Etapas c: 5-Clorometil-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol*

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

25 *Etapas d: (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo*

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

35 *Etapas e: 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo*

A una mezcla de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetonitrilo bruto, cloruro de benciltrietilamonio (3,00 g, 15,3 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (4,9 g, 38 mmol) a 70° C se añadió lentamente hidróxido sódico (solución acuosa al 50 %, 10 ml).

La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C antes de diluir la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad, dando 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

45 *Etapas f: Ácido 1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico*

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarbonitrilo (bruto de la última etapa) se sometió a reflujo en 10 % de hidróxido sódico acuoso (50 ml) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó con éter (100 ml) y la fase acuosa se acidificó hasta un pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. El sólido precipitado se filtró, dando ácido 1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 1,6 % en cuatro etapas). ESI-EM *m/z* calc. 242,04, hallado 241,58 (M+1)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,14-7,04 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 2H).

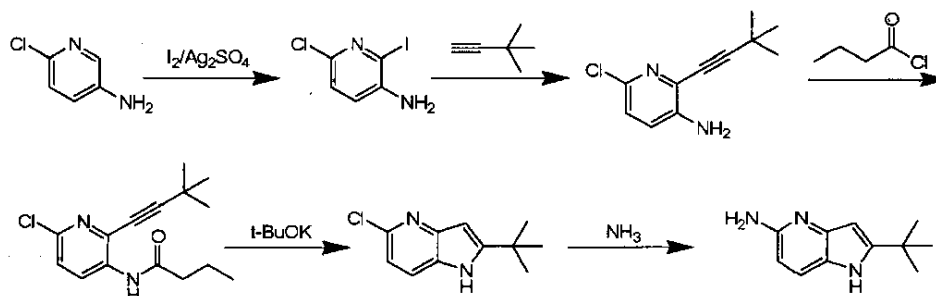
La tabla 3 siguiente contiene una lista de bloques componentes de amina que estaban disponibles comercialmente o que se prepararon mediante uno de los procedimientos que se describen a continuación.

55

Tabla 3: Bloques componentes de amina.

Compuesto	Nombre
B-1	2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina
B-2	2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-5-amina
B-3	2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-amina
B-4	1H-pirrolol[2,3-b]piridin-6-amina [CAS: 145901-11-7]
B-5	2-etil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-amina
B-6	2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-amina
B-7	2-ciclobutil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-amina
B-8	2-(5-amino-2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-il)etanol

3. Preparación de B-2: 2-terc-butil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-amina

5 Etapa a: 6-Cloro-2-yodo-piridin-3-ilamina

A una solución de 6-cloro-piridin-3-ilamina (10,0 g, 77,8 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió Ag_2SO_4 (12,1 g, 38,9 mmol) y I_2 (23,7 g, 93,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. Al residuo se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 7:1), dando 6-cloro-2-yodo-piridin-3-ilamina (17,1 g, 86 %). RMN de ^1H (DMSO), 300 MHz) δ 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,57 (s, 2 H).

15 Etapa b: 6-Cloro-2-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-ilamina

A una solución de 1 compuesto de **6-Cloro-2-yodo-piridin-3-ilamina** (16,0 g, 62,7 mmol) en tolueno (160 ml) y agua (80 ml) se añadieron Et_3N (12,7 g, 125 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,2 g, 3,1 mmol), CuI (238 mg, 1,3 mmol) y 3,3-dimetil-but-1-ino (7,7 g, 94 mmol) sucesivamente en atmósfera de N_2 . La mezcla de la reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml \times 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío, dando 6-cloro-2-(3,3-dimetil-but-2-inil)-piridin-3-ilamina (11,5 g, 88 % que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional).

25 Etapa c: N-[6-Cloro-2-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]-butiramida

A una solución de 6-cloro-2-(3,3-dimetil-but-2-inil)-piridin-3-ilamina (11,5 g, 55,2 mmol) y piridina (13,1 g, 166 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se añadió cloruro de butirilo (6,5 g, 61 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se añadió agua (50 ml) gota a gota a -0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío, dando N-[6-cloro-2-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]-butiramida bruta (16 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,83-1,75 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

35 Etapa d: 2-terc-butil-5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

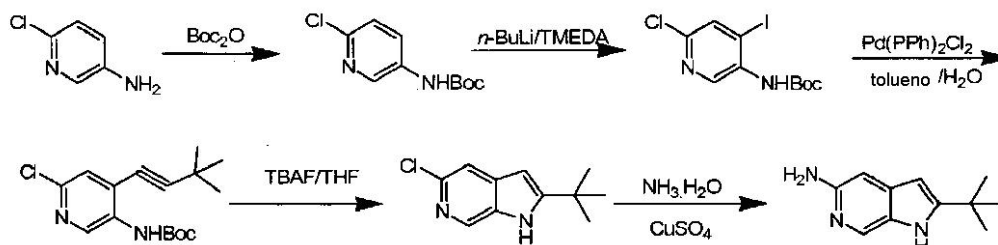
A una solución de N-[6-Cloro-2-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]-butiramida (16 g) en DMF (150 ml) se añadió t-BuOK (12,4 g, 110 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1), dando 2-terc-butil-5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (10,8 g, dos etapas: 94 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

45 Etapa e: 2-terc-butil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-amina

En una autoclave de 500 ml, una solución de 2-terc-butil-5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (5,0 g, 24 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,5 g, 2,0 mmol) en amoníaco acuoso (200 ml) y CH_3OH (100 ml) se calentó a 180 °C (a esta temperatura, la presión en la autoclave era de aproximadamente 2MPa) y se agitó durante 10 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío, dando el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa, dando 2-terc-butil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-amina (1,15 g, 26 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,63 (s, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 5,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 1,29 (s, 9 H); EM (ESI-) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$):

190,2.

4. Preparación de B-3: 2-terc-butil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina



5

Etapa a: Éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-carbámico

A una mezcla de 6-cloropiridin-3-amina (30,0 g, 0,23 mol), DMAP (1 g) y Et₃N (41,7 g, 0,47 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió Boc₂O (54,5 g, 0,25 mol) a 0° C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con solución de NaHCO₃ saturada. La solución acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío, dando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (50,0 g, 94 %), que se usó directamente en la reacción siguiente. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 1,52 (s, 9 H).

15

Etapa b: Éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

A una solución de TMEDA (1,45 g, 12,5 mmol) en Et₂O seco (30 ml) se añadió, gota a gota, *n*-BuLi (5,0 ml, 12,5 mmol) a -78° C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78° C. Gota a gota se añadió una solución de éster *terc*-butílico de ácido (6-cloro-piridin-3-il)-carbámico (1,14 g, 5,0 mmol) en Et₂O seco (10 ml) a la mezcla de reacción a -78° C y la mezcla resultante se continuó agitando durante 1 hora a -78° C. Gota a gota se añadió una solución de I₂ (1,52 g, 6,0 mmol) en Et₂O seco (10 ml) a -78° C. Se continuó agitando la mezcla durante 1 hora a esta temperatura. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida, dando un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1), para obtener éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)carbámico (1,75 g, 30 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s a, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,64 (br s, 1 H), 1,54 (s, 1 H).

25

Etapa c: Éster *terc*-butílico de ácido [6-Cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]-carbámico

30

A una solución desoxigenada de éster *terc*-butílico de ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico amina (23,3 g, 65,6 mmol), 3,3-dimetil-but-1-ino (53,8 g, 0,656 mol), CuI (623 mg, 3,3 mmol) y trietilamina (13,3 g, 0,13 mol) en tolueno (150 ml) y agua (50 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,30 g, 3,28 mmol) en N₂. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (200 ml × 3). El filtrado se evaporó a presión reducida, para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1), dando éster *terc*-butílico del ácido [6-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]carbámico (15,8 g, 78 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s a, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,98 (s a, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,36 (s, 9 H).

35

Etapa d: 2-*terc*-butil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido [6-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-il]-carbámico (15,8 g, 51 mmol) y TBAF (26,6 g, 0,1 mol) en THF (200 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida, para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1), dando cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (9,2 g, 87 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,25 (dd, J = 0,6, 2,1 Hz, 1H), 1,42 (s, 9 H).

45

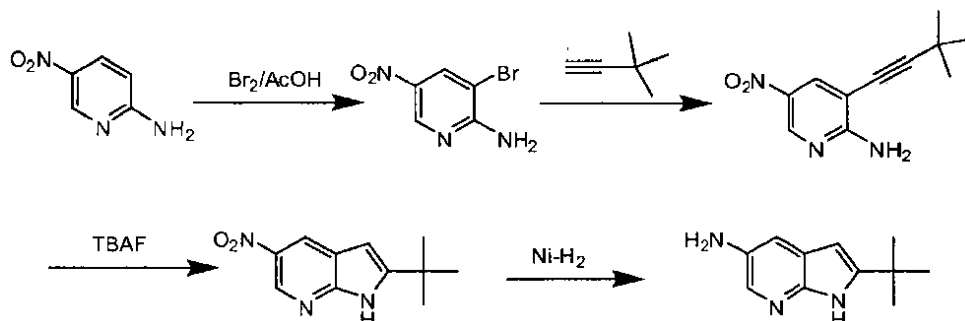
Etapa e: 2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina

A una solución de 2-*terc*-butil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5,0 g, 24 mmol) en NH₃·H₂O (400 ml) se añadió CuSO₄·5H₂O (595 mg, 2,39 mmol). La mezcla se calentó a 200 °C (presión 3 MPa) durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida, para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en

55

columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1), para obtener 2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-amina (1,2 g, 27 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,66 (s a, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 4,85 (s a, 2 H), 1,29 (s, 9 H).

5. Preparación de B-1: 2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina



Etapa a: 3-Bromo-5-nitropiridin-2-amina

10 A una solución de 5-nitro-piridin-2-ilamina (30 g, 0,22 mol) en ácido acético (200 ml) a 10 °C se añadió Br_2 (38 g, 0,24 mol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. El sólido se filtró y después se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La mezcla se basificó hasta un pH = 8-9 con NaHCO_3 acuoso saturado. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando 3-bromo-5-nitropiridin-2-amina (14,8 g, 32 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 5,67 (s a, 2 H).

Etapa b: 3-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-5-nitropiridin-2-amina

20 A una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-2-amina (1,0 g, 4,6 mmol) en tolueno/agua (5 ml/2,5 ml) se añadió Et_3N (1,2 ml, 9,2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,3 g, 0,46 mmol), CuI (35 mg, 0,18 mmol) y 3,3-dimetil-but-1-ino (0,75 g, 9,2 mmol) sucesivamente en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó 70 °C durante 2,5 horas. El sólido se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando 3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5-nitropiridin-2-amina (0,9 g, 90 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 5,80 (s a, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

Etapa c: 2-*terc*-butil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina

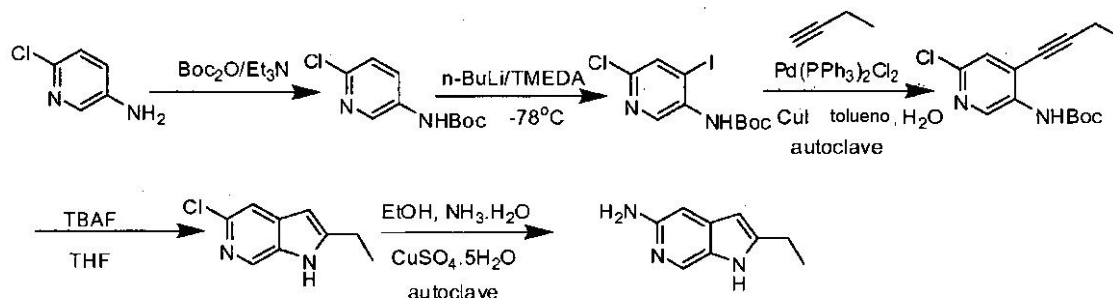
30 Una solución de 3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5-nitropiridin-2-amina (0,4 g, 1,8 mmol) y TBAF (1,9 g, 7,3 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando 2-*terc*-butil-5-nitro-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,25 g, 63 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,15 (s a, 1 H), 9,20 (s, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 1,51 (s, 9 H).

Etapa d: 2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

40 A una solución de 2-*terc*-butil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,3 g, 0,01 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Ni Raney (0,23 g, 10 %) con protección de N_2 . La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) a 30 °C durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1;2), para dar 2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina (1,4 g, 70 %). RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 7,71 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 1,37 (s, 9 H). EM (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$) 190,1.

45

6. Preparación de B-5: 2-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

5 Etapa a: Éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-piridin-3-il)-carbámico

A una mezcla de 6-cloropiridin-3-amina (30,0 g, 230 mol), DMAP (1,0 g) y Et₃N (41,7 g, 470 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió Boc₂O (54,5 g, 250 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se lavó con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando 6-cloropiridin-3-il-carbamato de *terc*-butilo (40,0 g, 76 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23(d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,25(d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,58 (s a, 1 H), 1,52(s, 9H).

15 Etapa b: Éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico

A una solución de TMEDA (25,4 g, 219,3 mmol) en THF seco (300 ml) se añadió, gota a gota, n-BuLi (87,7 ml, 219,3 mmol), la mezcla se agitó durante 0,5 horas a esta temperatura. Una solución de éster *terc*-butílico de ácido (6-cloropiridin-3-il)-carbámico ((20 g, 87,7 mmol) en THF (170 ml) se añadió, gota a gota, a la mezcla de reacción a -78 °C y se siguió agitando la mezcla resultante durante 1 hora a -78 °C. Después, se añadió, gota a gota, una solución de I₂ (26,7 g, 105,3 mmol) en THF seco (170 ml) a -78 °C. Tras 1 hora, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso (300 ml). Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando éster *terc*-butílico de ácido 6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (7 g, 22,7 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,64 (sa, 1 H), 1,54 (s, 9H).

Etapa c: 4-(*but*-1-inil)-6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución desoxigenada de éster *terc*-butílico de ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico amina (6,0 g, 16,9 mmol), 1-butilo (169 mmol), CuI (160,1 mg, 0,84mmol) y trietilamina (3,4 g, 33,2 mol) en tolueno (40 ml) y agua (14 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (592 mg, 0,84 mmol) en N₂ en autoclave. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 24 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (60 ml × 3). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando 4-(4-*but*-1-inil)-6-cloropiridin-3-il-carbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 74 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,13 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 2,53(c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,54(s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Etapa d: 2-etil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina

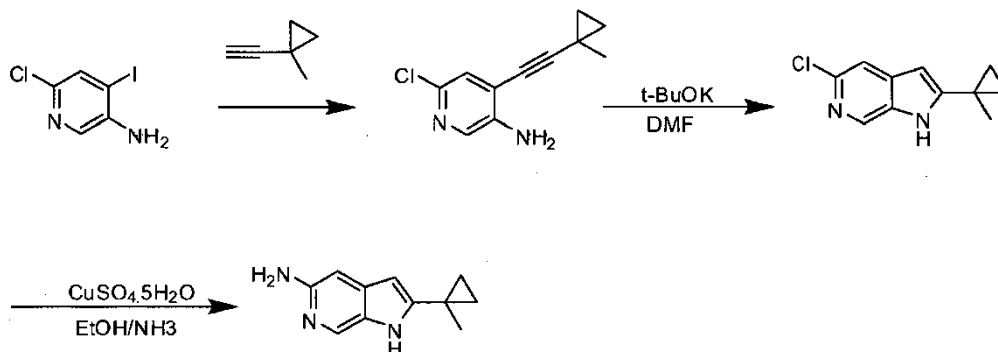
Una mezcla de 4-(*but*-1-inil)-6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 12,5 mmol) y TBAF (6,65 g, 25 mmol) en THF (60 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando 2-etil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2,0 g, 89 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,96 (sa, H), 8,46 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,24 (s, 1H), 2,89 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Etapa e: 2-etil-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-amina

Una suspensión de 2-etil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina (1,3 g, 7,19 mmol) en EtOH (20 ml), CuSO₄·5H₂O (179 mg, 0,72 mmol) y NH₃·H₂O (60 ml) se añadió en una autoclave (100 ml). La reacción se agitó a 200° C y a 2 MPa durante 10 horas. La reacción se enfrió hasta 25° C y se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando 2-etil-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-amina (190 mg, 16 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,71 (sa, H), 8,00 (s, 1 H),

6,39 (s, 1 H), 5,87 (s, 1H), 4,89 (s a, 2 H), 2,65 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

7. Preparación de B-6: 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina



5

Etapa a: 6-cloro-4-((1-metilciclopropil)etnil)piridin-3-amina

A una solución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-amina (7,0 g, 28 mmol) en Et_3N (100 ml) se añadió 1-etnil-1-metilciclopropano (11,0 g, 137 mmol), CuI (0,53 g, 2,8 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,9 g, 2,8 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se inactivó con H_2O (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (3 % EtOAc en éter de petróleo como eluyente), dando 6-cloro-4-((1-metilciclopropil)etnil)piridin-2-amina (3,0 g, 53 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,84 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,11 (s a, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,03 (t, $J = 2,4$, 2 H) 0,76 (t, $J = 2,4$, 2 H).

15

Etapa b: 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

A una solución de 6-cloro-4-((1-metilciclopropil)etnil)piridin-3-amina (3,0 g, 15 mmol) en DMF (50 ml) se añadió t-BuOK (3,3 g, 29 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche y se inactivó con H_2O (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml \times 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3 % EtOAc en éter de petróleo), dando 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2,2 g, 73 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,79 (s a, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,09 (m, 2 H), 0,89 (m, 2 H).

25

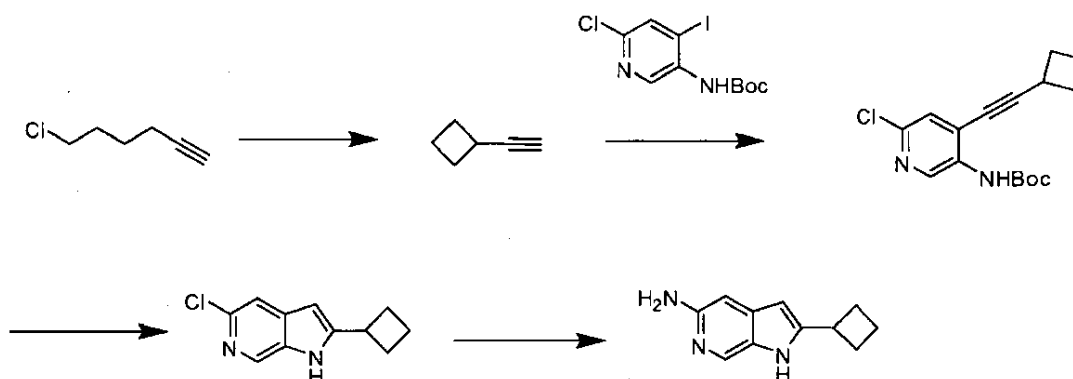
Etapa c: 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina

En una autoclave de 100 ml, una solución de 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,0 g, 4,9 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (100 mg, 0,4 mmol) en amoníaco acuoso (60 ml) y EtOH (20 ml) se calentó hasta 200 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El alcohol se eliminó al vacío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml \times 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % CH_3OH en diclorometano como eluyente), dando 2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina (250 mg, 27 %). RMN de ^1H (DMSO , 300 MHz) δ 7,96 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,88 (d, $J = 1,2$, 1 H), 5,01 (s a, 2 H), 1,41 (s, 3 H), 0,98 (t, $J = 2,1, 2$ H), 0,80 (t, $J = 2,1$, 2 H).

30

35

8. Preparación de B-7: 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina



40

Etapa a: Preparación de etinilciclobutano

A una solución de 6-clorohex-1-ino (10,0 g, 86 mmol) in THF (100 ml) se añadió n-BuLi gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 20 minutos a -78° C, se dejó calentar hasta 40 °C y se agitó durante 3 días a dicha temperatura. La reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y el éter se eliminó mediante destilación, dando una solución de etinilciclobutano en THF que se usó en la etapa b.

Etapa b: 6-cloro-4-(ciclobutiletinil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (7,0 g, 19,8 mmol) en Et₃N (100 ml) se añadió la solución de etinilciclobutano en THF (preparado en la etapa a), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,8 g, 2,1 mmol) y CuI (400 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). El extracto se lavó con salmuera, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente), dando 6-cloro-4-(ciclobutiletinil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (3,6 g, rendimiento del 60 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,11 (s a, 1 H), 7,22 (s 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,39-3,25 (m, 1 H), 2,48-1,98 (m, 6 H), 1,52 (s, 9 H).

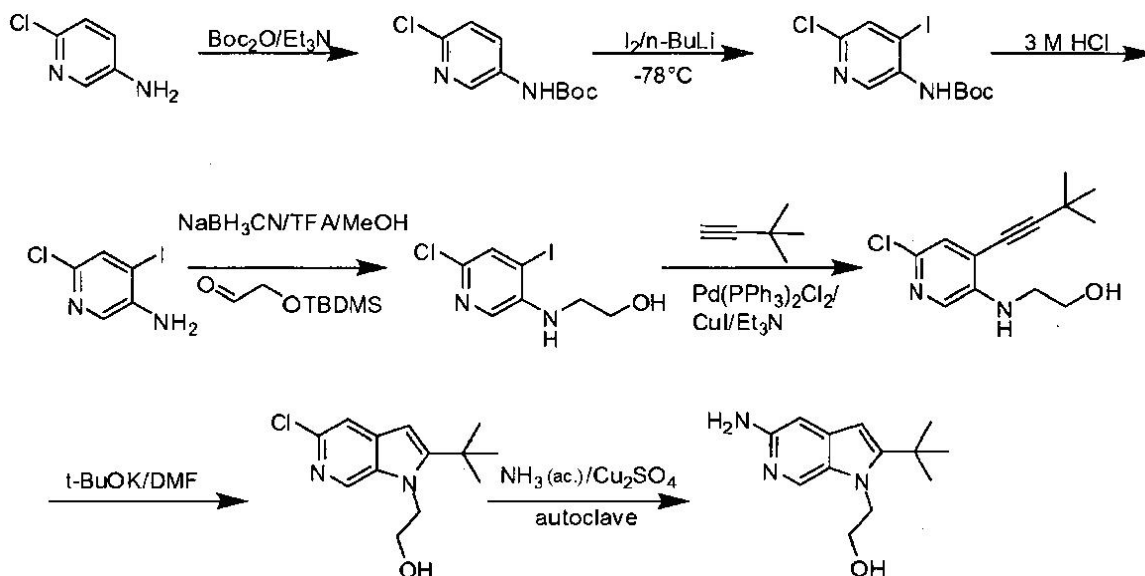
Etapa c: 5-cloro-2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

A la solución de 6-cloro-4-(ciclobutiletinil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (2,6 g, 8,5 mmol) en DMF (50 ml) se añadió t-BuOK (1,9 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto se lavó con salmuera, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente), dando el producto puro de 5-cloro-2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,9 g, rendimiento del 53 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (s 1 H), 6,27 (s, 1 H), 3,75-3,52 (m, 1 H), 2,52-1,90 (m, 6 H).

Etapa d: 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina

A la solución de 5-cloro-2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (200 mg, 0,97 mmol) en EtOH (10 ml) y NH₃·H₂O (30 ml) se añadió CuSO₄·5H₂O (30 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 3MPa 180 °C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-10 % de MeOH en acetato de etilo como eluyente), dando 2-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina pura (40 mg, rendimiento del 22 %). RMN de ¹H (300 MHz, MeOH) δ: 8,02 (s, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,11 (s 1 H), 3,72-3,60 (m, 1 H), 2,47-1,90 (m, 6 H). EM (ESI): m/z [M+H⁺] 188,1.

9. Preparación de B-8:

Etapa a: 6-cloropiridin-3-il-carbamato de terc-butilo

A una mezcla de 6-cloropiridin-3-amina (30,0 g, 230 mol), DMAP (1,0 g) y Et₃N (41,7 g, 470 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió Boc₂O (54,5 g, 250 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y salmuera (100 ml), la

capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1), dando 6-cloropiridin-3-il-carbamato de *terc*-butilo (40,0 g, 76 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23(d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,51 (s a, 1 H), 1,52 (s, 9H).

5

Etapa b: 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de TMEDA (25,4 g, 219,3 mmol) en THF seco (300 ml) se añadió, gota a gota, n-BuLi (87,7 ml, 219,3 mmol), la mezcla se agitó durante 0,5 horas a esta temperatura. Una solución de 6-cloropiridin-3-il-carbamato de *terc*-butílico (20 g, 87,7 mmol) en THF (170 ml) se añadió, gota a gota, a la mezcla de reacción a -78 °C y se siguió agitando la mezcla resultante durante 1 hora a -78 °C. Después, se añadió, gota a gota, una solución de I₂ (26,7 g, 105,3 mmol) en THF seco (170 ml) a -78 °C. Tras 1 hora, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso (300 ml). Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida, dando un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1), dando 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 33 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,64 (sa, 1 H), 1,53 (s, 9H).

10

15

Etapa c: 6-cloro-4-yodopiridin-3-amina

La solución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 28 mmol) en HCl 3M (600 ml) se calentó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se trató con NaHCO₃ saturado hasta pH=8. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente), dando 6-cloro-4-yodopiridin-3-amina (6,6 g, 93 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,13 (sa, 2 H).

20

25

Etapa d: 2-(6-cloro-4-yodopiridin-3-ilamino)etanol

A una solución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-amina (6,5 g, -25,5 mmol) in CH₃OH (1500 ml) se añadió 2-(*terc*-butildimetilclorosililo)acetaldehído (18,0 g, 103 mmol). Después, lentamente se añadió ácido trifluoroacético (150 ml) y NaBH₃CN (8,0 g, 127 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se continuó agitando durante 12 horas adicionales. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con NaOH (3M) hasta pH=8. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró al vacío, dando el producto 2-(6-cloro-4-yodopiridin-3-ilamino)etanol bruto (14,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

Etapa e: 2-(6-Cloro-2-(3,3-dimetil-but-1-inil)-piridin-3-ilamino)etanol

A una solución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-amino)etanol (14,5 g, 49 mmol) en Et₃N (200 ml) se añadió 3,3-dimetil-but-1-ino (12,0 g, 146 mmol), CuI (0,9 g, 4,9 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,4 g, 4,9 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se inactivó con H₂O (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (3 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente), dando 2-(6-cloro-4-((3,3-dimetilbut-1-inil)piridin-3-ilamino)etanol (3,6 g, 29 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,77 (s a, 1 H), 3,92-3,90 (m, 2 H), 3,78-3,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H).

40

45

Etapa f: 2-(2-*terc*-butil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)etanol

A una solución de 2-(6-cloro-4-((3,3-dimetil-but-1-inil)piridin-3-ilamino)etanol (3,6 g, 14,3 mmol) en DMF (100 ml) se añadió t-BuOK (3,1 g, 28 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas y después se inactivó con H₂O (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (3 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente), dando 2-(2-*terc*-butil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)etanol (1,6 g, 44 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,50 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,55 (t, *J* = 6,6, 2 H), 4,05 (t, *J* = 6,6, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

50

55

Etapa g: 2-(5-amino-2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)etanol

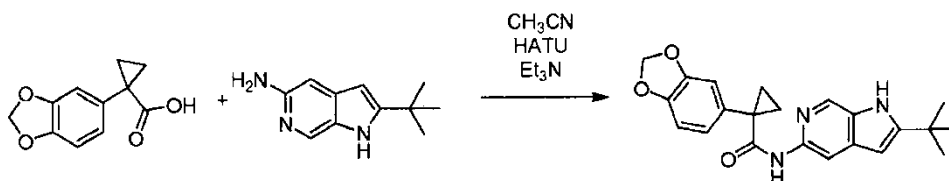
En una autoclave de 100 ml, una mezcla de 2-(2-*terc*-butil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)etanol (350 mg, 1,39 mmol) y CuSO₄·5H₂O (35 mg, 1,4 mmol) en amoniaco acuoso (14 ml) y CH₃OH (7 ml) se calentó hasta 120° C durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta 25 °C. El metanol se eliminó mediante evaporación al vacío y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (5 % de CH₃OH en diclorometano como eluyente), dando 2-(5-amino-2-*terc*-butil-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)etanol (50 mg, 16 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,22 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 4,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,99 (t, *J* = 6,9 Hz,

60

65

2 H), 1,45 (s, 9 H).

10. Preparación de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-*tert*-butil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il) ciclopropanocarboxamida



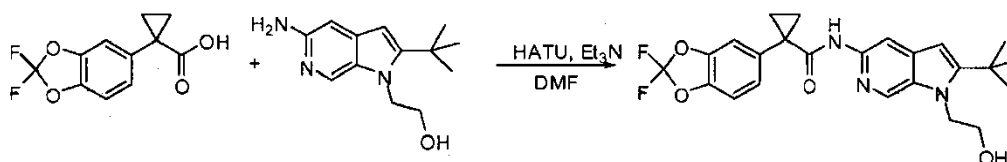
5

2-*tert*-Butil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-amina (325 mg, 0,158 mmol) y ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (300 mg, 1,58 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) que contiene trietilamina (659 μ l, 0,470 mmol). A la mezcla se añadió hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (608 mg, 1,60 mmol) y la solución resultante se dejó agitar durante 16 horas, durante las cuales se formó una gran cantidad de precipitado. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo y después se secó, dando 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-*tert*-butil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il) ciclopropanocarboxamida (397 mg, 67 %). ESI-EM *m/z* calc. 377,2, hallado; 378,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención 1,44 minutos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) 11,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12-1,08 (m, 2H).

10

15

11. Preparación de N-(2-*tert*-butil-1-(2-hidroxiethyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



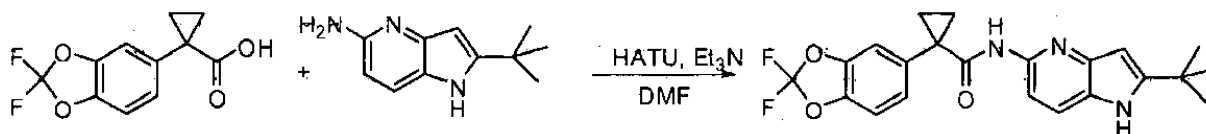
20

A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0,10 mmol), 2-(5-amino-2-*tert*-butil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)etanol (23 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (38 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % CH₃CN-H₂O con 0,035 % de TFA), dando N-(2-*tert*-butil-1-(2-hidroxiethyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida. ESI-EM *m/z* calc. 457,2, hallado 458,5 (M+1)⁺. Tiempo de retención 1,77 minutos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,58 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (m, 2H).

25

30

12. Preparación de N-(2-*tert*-butil-1-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida

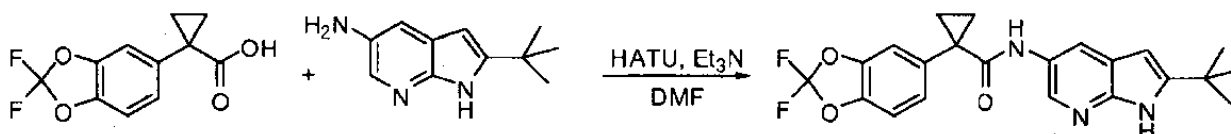


35

A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (18 mg, 0,075 mmol), 2-*tert*-butil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-amina (16 mg, 0,083 mmol) y trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (31 mg, 0,083 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % CH₃CN-H₂O con 0,035 % de TFA), dando N-(2-*tert*-butil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida como la sal de TFA. ESI-EM *m/z* calc. 413,2, hallado 414,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención 2,86 minutos.

40

13. Preparación de N-(2-*tert*-butil-1-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida



45

- A una solución de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (18 mg, 0,075 mmol), 2-*terc*-butil-1H-pirrolol[2,3-*c*]piridin-5-amina (16 mg, 0,083 mmol) y trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (31 mg, 0,083 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % CH₃CN-H₂O con 0,035 % de TFA), dando N-(2-*terc*-butil-1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida como la sal de TFA. ESI-EM *m/z* calc. 413,2, hallado 414,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención 3,25 minutos.

14. Preparación de compuestos adicionales

- 10 Los compuestos de la tabla 3 se prepararon a partir de ácido A y amina B usando una reacción de acoplamiento como se indica en los ejemplos 10-13.

Tabla 3.

Nº de Compuesto	Nombre del compuesto	Ácido A	Amina B
1	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-1H-pirrolol[2,3- <i>b</i>]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-4
8	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[3,2- <i>b</i>]piridin-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-3	B-1
2	N-(2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[3,2- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	A-4	B-2
3	N-(2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	A-4	B-1
4	N-(2- <i>terc</i> -butil-1H-pirrolol[3,2- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-(3-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	A-2	B-2
12	N-(2- <i>terc</i> -butil-1-pirrolol[3,2- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-2
13	N-(2- <i>terc</i> -butil-1-pirrolol[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-1
14	N-(2- <i>terc</i> -butil-1-pirrolol[2,3- <i>c</i>]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-3
10	1-(2,2,-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-(1-metilciclopropil)-1H-pirrolol[2,3- <i>c</i>]piridin-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-6
9	1-(2,2,-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-etil-1H-pirrolol[2,3- <i>c</i>]piridin-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-5
11	N-(2-ciclobutil-1H-pirrolol[2,3- <i>c</i>]piridin-5-il)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamida	A-1	B-7

- 15 A continuación se exponen los datos caracterizadores de compuestos de la presente invención preparados de acuerdo con los compuestos anteriores.

Tabla 4.

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL/RT min.	RMN
1	323,1	2,84	RMN de H (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,11-1 15 (m, 2H), 1,47-1,51 (m, 2H), 6 09 (s, 2H), 6 36-6,39 (m, 1H), 6 99-7 07 (m, 2H), 7 14 (d, J = 1 3 Hz, 1H), 7,31-7 33 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,39 (s, 1H)
2	363,9	2,53	
3	364,3	2,85	
4	363,9	2,71	
5	364,1	2,93	
6	378,3	2,71	RMN de H (400 MHz, DMSO) 1,04-1 08 (m, 2H), 1 34 (s, 9H), 1,41-1 44 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 6 09 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,96-6 89 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)
7	378,3	2,53	RMN de H (400 MHz, DMSO) 12,28 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99-6 94 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6 06 (s, 2H), 1 59-1,56 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,22 (m, 2H)

8	378,3	2,66	RMN de H (400 MHz, DMSO) 12 89 (s, 1H), 9 93 (s, 1H), 8 63 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1 40 (s, 9H), 1,22-1,19 (m, 2H)
9	386,5	1,46	RMN de H (400,0 MHz, DMSO) d 11,31 (s, 1H), 8 21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7 46 (d, J = 8 3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,75 (q, J = 7 6 Hz, 2H), 1,51 (dd, J = 3,9, 6 8 Hz, 2H), 1 27 (t, J = 7,6 Hz, 3H) y 1,16 (dd, J = 4,0. 6 9 Hz. 2H) ppm
10	4122	1,58	RMN de H (400 MHz, CDCl ₃) 8 26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8 04 (s, 1 H), 7 59 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15(d, J = 1,2 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 3 8, 6 8 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,13 (dd, J = 3,9, 6 8 Hz, 2H), 1,02-0,99 (m, 2H), 0 89-0,87 (m, 2H) ppm
11	412,5	1,56	RMN de H (4000 MHz, DMSO) d 11,33 (s, 1H), 8 22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7 63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,7, 8 3 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2 36-2,27 (m, 2H), 2,22 (td, J = 9,0, 3 8 Hz, 2H), 2,05-1 86 (m, 2H), 1 53-1,50 (m, 2H) and 1,16 (dd, J = 4 0, 6 9 Hz, 2H) ppm
12	414,1	2,86	
13	414,3	3,25	
14	414,1	1,59	
15	458,5	1,77	RMN de H (400 MHz, DMSO-d ₆) 9 54 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7 83 (s, 1H), 7 58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 3 Hz, 1H), 7 35 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6 67 (s, 1H), 4,58 (t, J = 5 7 Hz, 2H), 3 76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (m, 2H)

Ensayos para detectar y medir las propiedades de corrección de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos

5 Procedimientos ópticos del potencial de membrana para analizar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos

10 El ensayo utiliza colorantes fluorescentes sensibles al voltaje para medir los cambios producidos en el potencial de membrana usando un lector de placas de fluorescencia (por ejemplo, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) como lectura del aumento de $\Delta F508$ -CFTR funcional en células NIH 3T3. La fuerza impulsora de la respuesta es la creación de un gradiente de iones cloruro en combinación con la activación del canal mediante una sola etapa de adición de líquido tras haberse tratado previamente las células con compuestos y cargarlas posteriormente con un colorante sensible al voltaje.

15 Identificación de los compuestos de corrección

15 Para identificar moléculas pequeñas que corrigen el defecto de tráfico asociado con $\Delta F508$ -CFTR se desarrolló un formato de ensayo HTS de adición única. Las placas de ensayo que contienen las células se incuban durante 2-4 horas en incubador de cultivo tisular a 37°C, 5 % de CO₂, 90 % de humedad. Las células están listas para la exposición al compuesto después de adherirse al fondo de las placas de ensayo.

20 Las células se incuban en medio sin suero durante 16-24 h en incubador de cultivo tisular a 37 °C, % de CO₂, 90 % de humedad en presencia o ausencia (control negativo) del compuesto de ensayo. Después, las células se enjuagaron 3 X con solución de Krebs Ringers y se cargaron con un pigmento de redistribución sensible al voltaje. Para activar $\Delta F508$ -CFTR se añadieron a cada pocillo forskolina 10 μM y el potenciador del CFTR (20 μM) junto con medio sin Cl⁻. La adición de medio sin Cl⁻ estimuló la salida de Cl⁻ como respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la despolarización de membrana resultante se monitorizó ópticamente usando pigmentos sensores de voltaje.

Identificación de los compuestos potenciadores

30 Para identificar los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR se desarrolló un formato de ensayo HTS de doble adición. Este ensayo de HTS utiliza colorantes fluorescentes sensibles al voltaje para medir los cambios producidos en el potencial de membrana en un FLIPR III como medición del aumento de la abertura y el cierre (conductancia) de $\Delta F508$ CFTR en células NIH 3T3 de $\Delta 508$ CFTR corregido en cuanto a la temperatura. La fuerza impulsora de la respuesta es el gradiente de iones Cl⁻ en combinación con la activación del canal con forskolina en una sola etapa de adición de líquido usando un lector de placas fluorescente tal como FLIPR III después de haber tratado previamente las células con compuestos potenciadores (o control de vehículo de DMSO) y cargarlas posteriormente con un colorante de redistribución.

Soluciones:

Solución del baño N° 1: (en mM) NaCl 160, KCl 4, 5, CaCl₂ 22, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7, 4 con NaOH.

- 5 Solución del baño sin cloruro: las sales cloruro de la solución del baño N° 1 se sustituyen con sales de gluconato.

Cultivo celular

- 10 Para las mediciones ópticas del potencial de membrana, se usan fibroblastos murinos NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad del 90 % en medio Eagle modificado de Dulbecco suplementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 x AANE, β -ME, 1 x pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a ~20.000/pocillo en placas recubiertas con matrigel de 384 pocillos, y se cultivaron durante 2 h a 37 °C antes de cultivarlas a 27 °C durante 24 h para el ensayo del potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o 37 °C con y sin compuestos durante 16-24 horas.

Ensayos electrofisiológicos para analizar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de los compuestos

1. Ensayo de cámara de Ussing

- 20 Se realizaron experimentos de cámara de Ussing en células epiteliales polarizadas que expresaban $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar mejor los moduladores del $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Se aislaron epitelios de vías respiratorias de FQ y no FQ de tejido de bronquio, se cultivaron según lo descrito anteriormente (Galiotta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998) *In Vitro Cell. Dev. Biol.* **34**:478-481), y se sembraron en filtros Snapwell™ Costar® que habían sido recubiertos previamente con medio acondicionado con NIH3T3. Tras cuatro días, se retiraron los medios apicales y se cultivaron las células en una interfase de aire y líquido durante > 14 días antes de su uso. Esto produjo una monocapa de células columnares completamente diferenciadas que eran ciliadas, rasgos que son característicos de los epitelios de las vías respiratorias. Se aisló HBE de no FQ de no fumadores que no tenían ninguna enfermedad pulmonar conocida. Se aislaron HBE de FQ de pacientes homocigóticos para $\Delta F508$ -CFTR.

- 35 Se montaron HBE cultivados en insertos de cultivo celular Snapwell™ Coster® en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) y se midieron la resistencia transepitelial y la corriente de circuito corto en presencia de un gradiente de Cl⁻ de basolateral a apical (I_{SC}) usando un sistema de fijación de voltaje (Departamento de bioingeniería, Universidad de Iowa, IA). En pocas palabras, se examinaron los HBE en condiciones de registro de fijación de voltaje ($V_{hold} = 0$ mV) a 37 °C. La solución basolateral contenía (en mM) NaCl 145, K₂HPO₄ 0, 83, KH₂PO₄ 3, 3, MgCl₂ 1, 2, CaCl₂ 1, 2, Glucosa 10, HEPES 10 (el pH se ajustó a 7, 35 con NaOH) y la solución apical contenía (in mM) gluconato de sodio 145, MgCl₂ 1, 2, CaCl₂ 1, 2, glucosa 10, HEPES 10 (el pH se ajustó a 7, 35 con NaOH).

- 40 Identificación de los compuestos de corrección

- 45 El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración de Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó solución Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato sódico equimolar (ajustado a pH 7, 4 con NaOH), dando un gran gradiente de concentración de Cl⁻ a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar completamente $\Delta F508$ -CFTR, se añadió forskolina (10 μ M), inhibidor de PDE, IBMX (100 μ M) y potenciador del CFTR, genisteína (50 μ M) en el lado apical.

- 50 Como se observa en otros tipos de células, la incubación a temperaturas bajas de células FER y células epiteliales bronquiales humanas aisladas de pacientes con FQ, (CF-HBE) que expresa $\Delta F508$ -CFTR incrementa la densidad funcional del CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección se incubaron las células con el compuesto de ensayo durante 24-48 horas a 37 °C y después se lavaron 3X antes del registro. El I_{SC} mediado por AMPc y genisteína en las células tratadas con el compuesto se normalizó a los controles a 37 °C y se expresó como el porcentaje de actividad de la actividad del CFTR en wt-HBE. La preincubación de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente el I_{SC} mediado por AMPc y genisteína en comparación con los controles a 37 °C.

- 60 Identificación de los compuestos potenciadores

- 65 El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración de Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para establecer este gradiente, se usó solución Ringer normal en la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato sódico equimolar (ajustado a pH 7, 4 con NaOH), dando un gran gradiente de concentración de Cl⁻ a través del epitelio. Se añadieron forskolina (10 μ M) y todos los compuestos de ensayo en el lado apical de los insertos de cultivo celular. Se comparó la eficacia de los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR putativos con la del potenciador conocido, la genisteína.

2. Registros de pinzamiento zonal

Se hizo un seguimiento de la corriente de Cl-total en $\Delta F508$ -CFTR usando una configuración de registro de fijación perforada como se ha descrito previamente (Rae, J., Cooper, K., Gates, P. y Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). Los registros de fijación de voltaje se realizaron a 22 °C con un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La solución de la pipeta contenía (en mM) N-metil-Dglucamina 150 (NMDG) -Cl, MgCl₂, 2, CaCl₂, 2, EGTA 10, HEPES 10 y 240 µg/ml de amfotericina-B (pH ajustado a 7, 35 con HCl). El medio extracelular contenía (en mM) NMDG-Cl 150, MgCl₂, CaCl₂ 2, HEPES 10 (pH ajustado a 7, 35 con HCl). La generación de pulsos, la adquisición de datos y el análisis se realizaron usando un PC dotado de un interfaz A/D Digidata 1320 en combinación con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Para activar $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron forskolina 10 µM y genisteína 20 µM al baño y se hizo un seguimiento de la relación entre la corriente y el voltaje cada 30 segundos.

Identificación de los compuestos de corrección

Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad del $\Delta F508$ -CFTR funcional en la membrana plasmática, los inventores usaron las técnicas de registro de pinzamiento-perforado descrito anteriormente para medir la densidad de corriente tras el tratamiento durante 24 horas con los compuestos de corrección. Para activar completamente $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron a las células forskolina 10 µM y genisteína 20µM. En las condiciones de registro de los inventores, la densidad de la corriente tras una incubación de 24 horas a 27 °C fue superior que la observada tras una incubación de 24 horas a 37 °C. Estos resultados son consistentes con los efectos conocidos de la incubación de baja temperatura sobre la densidad de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección sobre la densidad de la corriente del CFTR, las células se incubaron con 10 µM del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37 °C y se comparó la densidad de la corriente con los controles a 27 °C y a 37 °C. Antes del registro, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para eliminar todo compuesto de ensayo restante. La preincubación con 10 µM de los compuestos de corrección aumentó significativamente la corriente dependiente de AMPc y genisteína en comparación con los controles a 37 °C.

Identificación de los compuestos potenciadores

También se investigó la capacidad de los potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR para aumentar la corriente macroscópica de Cl -de $\Delta F508$ -CFTR ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 que expresaban de manera estable $\Delta F508$ -CFTR usando técnicas de registro de fijación perforada. Los potenciadores identificados de los ensayos ópticos evocaron un aumento dependiente de la dosis de $I_{\Delta F508}$ con una potencia y una eficacia similares a las observadas en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial de inversión antes y durante la aplicación de los potenciadores fue de aproximadamente -30 mV, que es el E_{Cl} calculado (-28 mV).

Cultivo celular

Para los registros de células enteras, se usan fibroblastos murinos NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad del 90 % en medio Eagle modificado de Dulbecco suplementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 x AANE , β-ME, 1 x pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para los registros de células enteras, se sembraron 2.500-5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de poli-L-lisina y se cultivaron durante 24-48 horas a 27 °C antes de usarlas para analizar la actividad de los potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37 °C para medir la actividad de los correctores.

3. Registros de un solo canal

Se observó la actividad de apertura y cierre de CFTR de tipo natural y $\Delta F508$ -CFTR corregido en cuanto a la temperatura en células NIH3T3 usando registros de fijación de membrana escindida de dentro hacia fuera según lo descrito previamente (Dalemans, W., Barbr y , P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Cr y stal, R. G., Pavirani, A., Lecocq, J-P. Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526-528) usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B Axon Instruments Inc.). La pipeta contenía (en mM): (NMDG 150, ácido aspártico 150, CaCl₂ 5, MgCl 2 y HEPES 10 (pH ajustado a 7, 35 con base Tris). El baño contenía (en mM): NMDG-Cl 150, MgCl₂ 2, EGTA 5, TES y base Tris 14 (pH ajustado a 7, 35 con HCl). Tras la escisión, se activaron tanto el CFTR de tipo natural como el $\Delta F508$ -CFTR mediante la adición de Mg-ATP 1 mM, 75 nM de la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA; Promega Corp. Madison, WI) y NaF 10 mM para inhibir las proteínas fosfatasa, lo que evitó la reducción de la corriente. Se mantuvo el potencial de la pipeta a 80 mV. Se analizó la actividad de los 5 canales de las fijaciones de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos durante un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de un solo canal, se filtraron fuera de línea los datos registrados de 120 s de actividad de $\Delta F508$ -CFTR a 100 Hz y luego se usaron para crear histogramas de amplitud con todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas usando el programa informático de análisis Bio-Patch (Bio-Logic Comp. Francia). Se determinaron la corriente microscópica total y la probabilidad de apertura (P_o) de 120 segundos de actividad de los canales. La P_o se

determinó usando el programa Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i (N)$, en la que I = corriente media; i = amplitud de la corriente de un solo canal; y N = número de canales activos de la fijación.

Cultivo celular

5 Para los registros de pinzamiento zonal de membrana escindida, se usan fibroblastos murinos NIH3T3 que expresan de forma estable $\Delta F508$ -CFTR. Las células se mantienen a 37 °C en CO₂ al 5 % y una humedad del 90 % en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10 %, 1 x AANE, β -ME, 1 x pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para los registros de un solo canal, se sembraron 2.500-5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de poli-L-lisina y se cultivaron durante 24-48 horas a 27 °C antes de usarlas.

15 Se descubrió que los compuestos de la Tabla 1 exhibían actividad de corrección tal como se mide en el ensayo descrito anteriormente.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores de casetes de unión a ATP. Usando los procedimientos descritos anteriormente, se han medido las actividades, es decir las CD50, de los compuestos de la presente invención y los ejemplos de referencia 9 a 11 y 15 y se muestran en la Tabla 5. . [00311]

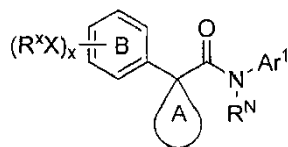
20

Tabla 5
CI50/CE50 Bins:
+++ <= 2,0 < ++ <= 5,0 <
Porcentaje de actividad de Bins: + <= 25,0 < ++ <= 100,0 < +++
Nº de comp. CE50 Binned Eficacia máxima Binned

1	++	+++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++

A CONTINUACIÓN SE EXPONE UNA LISTA DE REALIZACIONES ADICIONALES DE LA INVENCION

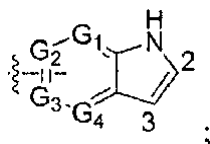
1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



25

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

Ar¹ es:



30

en la que

cada uno de G_1 , G_2 , G_3 y G_4 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en CH y nitrógeno, en la que uno de G_1 , G_2 , G_3 y G_4 es nitrógeno y el resto de G_1 , G_2 , G_3 y G_4 es, cada uno, CH.

5

Ar^1 está unido a $N(R^N)$ a través de G_2 o G_3 ;

Ar^1 está opcionalmente sustituido con w apariciones de $-WR^W$; y

10

R^N es H, R^2 o R^3 ;

el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con q apariciones de $-Q-R^Q$;

15

e anillo B opcionalmente condensado con un anillo de 5-7 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalifático, arilo, heterocíclico y heteroarilo, en el que el anillo B, junto con dicho anillo condensado opcionalmente, está sustituido opcionalmente con x apariciones de $-XR^X$;

20

Q , W , o X es, de forma independiente, un enlace o es, de forma independiente, una cadena de alquilideno (C_{1-6}) en la que dos unidades de metileno de Q , W , o X están opcional e independientemente sustituidos con $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-CONR^1-$, $-CONR^1NR^2-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^1CO_2-$, $-O-$, $-NR^1CONR^2-$, $-OCONR^1-$, $-NR^1NR^2-$, $-NR^1NR^2CO-$, $-NR^1CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^1-$, $-SO_2NR^1-$, NR^1SO_2- , o $-NR^1SO_2NR^2-$;

25

cada R^Q , R^W y R^X es, de forma independiente, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ; en la que R^W que está unido al carbono nº 3 es H

R es, de forma independiente, R^2 , R^3 o R^6 ;

30

R^1 es oxo, $=NN(R^6)_2$, $=NN(R^7)_2$, $=NN(R^6R^7)$, R^6 , o (alifático $(C1-C4)_n$)-Y;

en el que n es 0 o 1; y

35

Y es halo, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, NR^6R^8 , $COOH$, $COOR^6$, u OR^6 ; o dos R^1 en átomos adyacentes, juntos, forman



40

en la que J se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CF_2 , $C(CH_3)_2$, $C(O)$,



45

$C(\text{fenilo})_2$, $B(OH)$, y $CH(OEt)$;

R^2 es alifático, en el que cada R^2 está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 ;

50

R^3 es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R^3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^4 y R^5 ;

55

R^4 es OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$, $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, SR^6 , SR^5 , $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$, $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^5)R^6$, $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^5C(O)R^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$, $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$,

$\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, o $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$;

R^5 es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R^5 está opcionalmente sustituido con hasta 3 R^1 ;

R^6 es H o alifático, en el que R^6 está opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^7 es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, y cada R^7 está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, alqueniilo o alquinilo (C2-C6) de cadena lineal o ramificada o 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi y $(\text{CH}_2)_n\text{-Z}$;

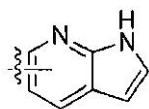
Z se selecciona del grupo que consiste en halo, Y es halo, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, S-alifático, S(O)-alifático, SO_2 -alifático NH_2 , NH-alifático, N(alifático) $_2$, N(alifático) R^8 , NHR^8 , COOH, C(O)O(-alifático) y O-alifático;

R^8 es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C1-C6;

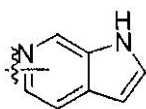
W es de 0 a 5; y

cada uno de x y q es, de forma independiente, 0-5.

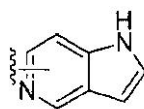
2. El compuesto con las características de la realización 1, en la que Ar^1 es un anillo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en:



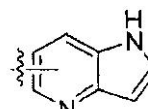
Ar-i,



Ar-ii,



Ar-iii,



y Ar-iv.

3. El compuesto con las características de la realización 1, en el que w es 0-3.

4. El compuesto con las características de la realización 1, en el que W es un enlace.

5. El compuesto con las características de la realización 1, en el que W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcional e independientemente sustituidas por $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^1-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}'\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}'\text{CONR}^1-$, $-\text{OCONR}^1-$, $-\text{NR}'\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $\text{R}'\text{SO}_2-$, o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'-$.

6. El compuesto con las características de la realización 1, en el que W es una cadena alquilideno (C1-C6) O W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes de W están opcionalmente sustituidas por $-\text{CONR}^1-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}'-$, o $-\text{SO}_2\text{NR}'-$.

Realización 7. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^W es de forma independiente R^2 o R^3 .

Realización 8. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^W es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

Realización 9. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^W es arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

Realización 10. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^W es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

Realización 11. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^W es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

Realización 12. El compuesto con las características de la realización 1, en el que $-\text{WR}^W$ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Realización 13. El compuesto con las características de la realización 1, en el que x es 1-5.

5 Realización 14. El compuesto con las características de la realización 1, en el que X es, de forma independiente, un enlace.

Realización 15. El compuesto con las características de la realización 1, en el que X es una cadena alquilideno (C1-
10 C6), en la que una o dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas por NR', S, SO₂, COO, o CO.

Realización 16. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^x es R¹ R² o R³, o dos R^x son dos R¹ adyacentes juntos para formar



15

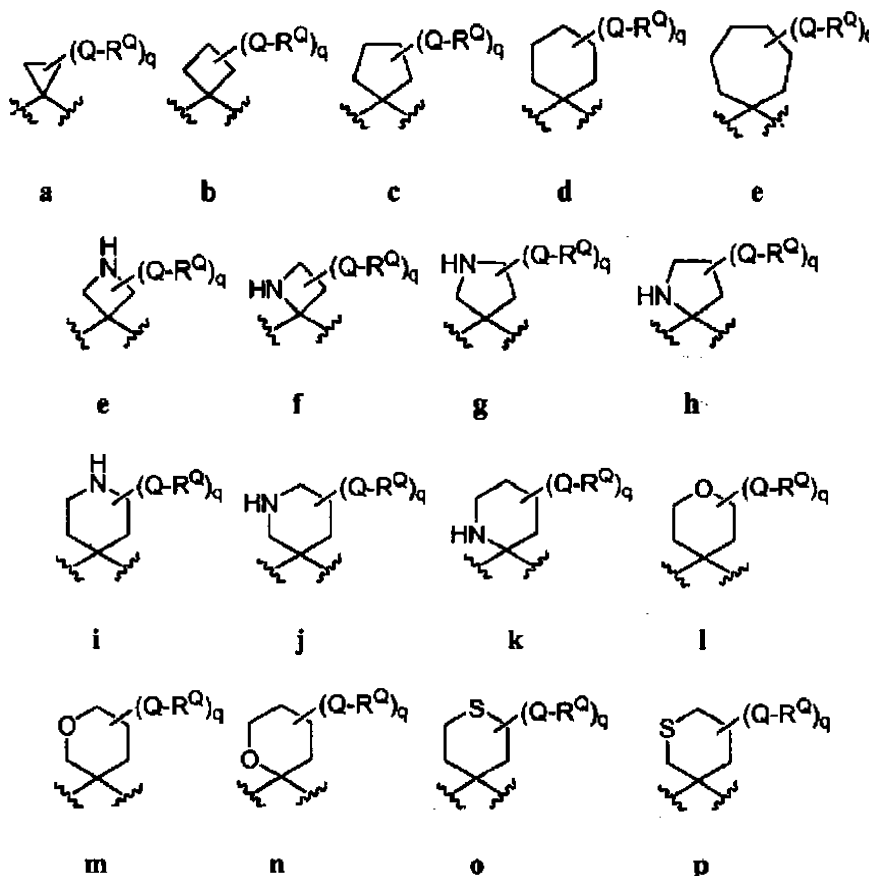
en el que J es -CH₂ o -CF₂-.

20 Realización 17. El compuesto con las características de la realización 1, en el que R^N es hidrógeno o un grupo alifático C1-C6.

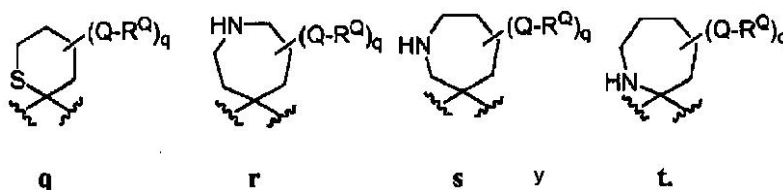
Realización 18. El compuesto con las características de la realización 1, en el que el anillo A es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros sustituido opcionalmente.

25 Realización 19. El compuesto con las características de la realización 1, en el que el anillo A es un anillo de 3-7 miembros sustituido opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, NH y S.

30 Realización 20. El compuesto con las características de la realización 1, en la que el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

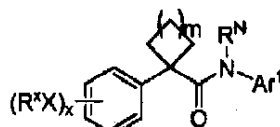


35



Realización 21. El compuesto con las características de la realización 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula II:

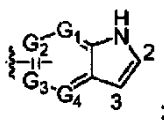
5



II

en la que:

- 10 R^X , X , x , R^N , G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se ha definido anteriormente;
 m es de 0 a 4;
 Ar^1 es:



15

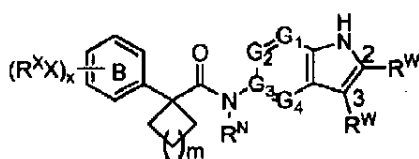
en la que Ar^1 está unido a $N(R^N)$ a través de G_2 o G_3 ; y Ar^1 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^W , en los que cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 ;

- 20 Realización 22. El compuesto con las características de la realización 1, en el que Ar^1 está unido a través de un átomo G_2 .

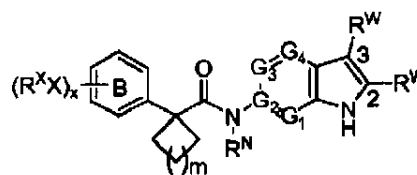
Realización 23. El compuesto con las características de la realización 1, en el que Ar^1 está unido a través de un átomo G_3 .

25

Realización 24. El compuesto con las características de la realización 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IIIA o la fórmula IIIB:



IIIA



IIIB

30

en las que R^X , X , x , m , R^N , G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se ha definido anteriormente; y R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 .

35

Realización 25. El compuesto con las características de la realización 24, en el que G_3 en la fórmula IIIA es un C.

Realización 26. El compuesto de acuerdo con la realización 24, en el que G_2 en la fórmula IIIB es un C.

40

Realización 27. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que R^W es R^6 o (alifático (C1-C4))_n-Y; n es 0 o 1; e Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁶, COOH, COOR⁶ o OR⁶.

Realización 28. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que R es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

Realización 29. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que R^W es un arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

5 Realización 30. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que R^W es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

10 Realización 31. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que R^W es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

15 Realización 32. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

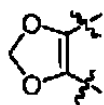
Realización 33. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

20 Realización 34. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que el anillo B está condensado a un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

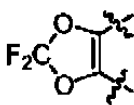
25 Realización 35. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que el anillo B, junto con dicho anillo condensado, está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes R^X .

Realización 36. El compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que dicho sustituyente R^X es R^1 .

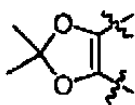
30 Realización 37. El compuesto con las características de la realización 1, en la que dicho anillo condensado con el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



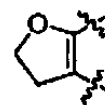
i,



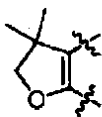
ii,



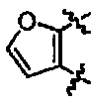
iii,



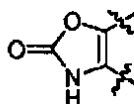
iv,



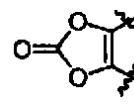
v,



vi,

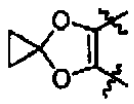


vii,

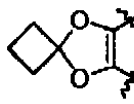


viii,

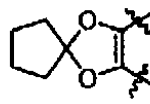
35



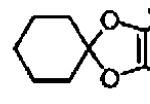
ix,



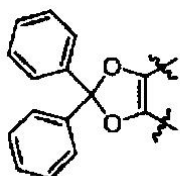
x,



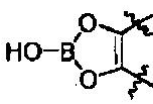
xi,



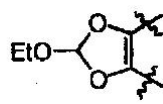
xii,



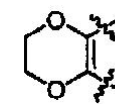
xiii,



xiv,

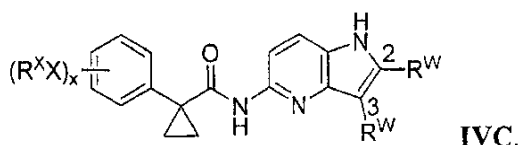
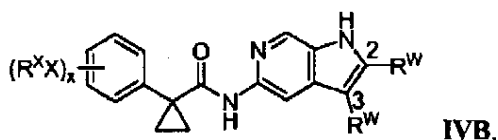
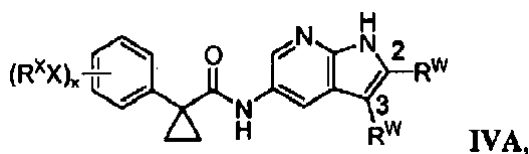


xv,



o xvi.

Realización 38. El compuesto con las características de la realización 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IVA**, la fórmula **IVB** o la fórmula **IVC**:



10 39. El compuesto con las características de la realización 38, en el que R^W que está unido al carbono nº 2 es R^2 o R^3 .

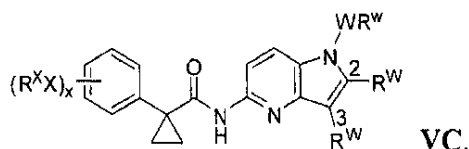
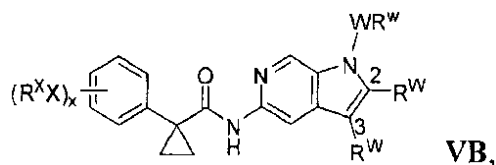
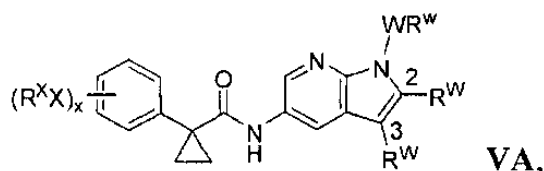
15 40. El compuesto con las características de la realización 38, en el que R^W que está unido al carbono nº 2 es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

20 41. El compuesto con las características de la realización 38, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

42. El compuesto con las características de la realización 38, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilciclopropilo o terc-butilo.

43. El compuesto con las características de la realización 38, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es terc-butilo.

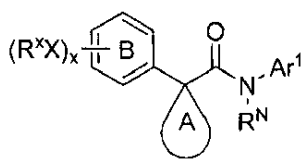
25 44. El compuesto con las características de la realización 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA**, la fórmula **VB** o la fórmula **VC**:



35 45. El compuesto con las características de la realización 44, en la que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido.

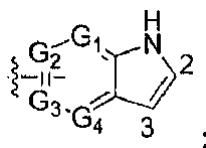
46. El compuesto con las características de la realización 44, en la que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino.

47. El compuesto con las características de la realización 44, en la que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo.
- 5 48. El compuesto con las características de la realización 44, en el que R^W es R^4 .
49. El compuesto con las características de la realización 44, en el que R^W es OR^6 .
50. El compuesto con las características de la realización 44, en el que R^W es OH.
- 10 51. El compuesto con las características de la realización 44, en la que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido y R^W es OR^6 .
52. El compuesto con las características de la realización 44, en la que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, y R^W es OH.
- 15 53. El compuesto con las características de la realización 44, en el que $-WR^W$ es $-C_2H_4OH$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.
54. El compuesto con las características de la realización 1, en la que el compuesto se selecciona de la Tabla 1 anterior.
- 20 55. Una composición farmacéutica que comprende
- (i) un compuesto con las características de la realización 1; y
- 25 (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
56. La composición de la reivindicación 55, que además comprende un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un corrector del CFTR y un agente nutricional.
- 30 57. Un procedimiento de modulación de los transportadores de ABC en una membrana de una célula *in vitro*, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto con las características de la realización 1.
58. El procedimiento de la reivindicación 57, en el que el transportador de ABC es CFTR.
- 35 59. Un kit para su uso en la medición de la actividad de un transportador de ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo*, que comprende:
- (i) una primera composición que comprende un compuesto con las características de la realización 1; y
- 40 (ii) instrucciones para:
- a) poner en contacto la composición con la muestra biológica;
- 45 b) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo.
60. El kit con las características de la realización 59, que además comprende instrucciones para
- a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica;
- 50 b) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y
- c) comparar la actividad del transportador de ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador de ABC en presencia de dicha primera composición.
- 55 61. El kit de la reivindicación 59, en el que el kit se usa para medir la densidad del CFTR.
- 60 62. Un compuesto que tiene la fórmula I:



I

Ar¹ es:



5

en la que

cada uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en CH y nitrógeno, en la que uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ es nitrógeno y el resto de G₁, G₂, G₃ y G₄ es, cada uno, CH.

10

Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃;

Ar¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones de -WR^W; y

15

R^N es H, R² o R³;

el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con q apariciones de -Q-R^Q;

20

e anillo B opcionalmente condensado con un anillo de 5-7 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalifático, arilo, heterocíclico y heteroarilo, en el que el anillo B, junto con dicho anillo condensado opcionalmente, está sustituido opcionalmente con x apariciones de -XR^X;

25

Q, W, o X es, de forma independiente, un enlace o es, de forma independiente, una cadena de alquilideno (C₁₋₆) en la que dos unidades de metileno de Q, W, o X están opcional e independientemente sustituidos con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂-, o -NR¹SO₂NR¹-;

30

cada R^Q, R^W y R^X es, de forma independiente, R¹, R², R³, R⁴ o R⁵; en la que R^W que está unido al carbono nº 3 es H

R es, de forma independiente, R², R³ o R⁶;

35

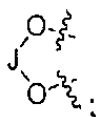
R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶, o (alifático (C₁-C₄))_n-Y;

en el que n es 0 o 1; y

40

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶; o

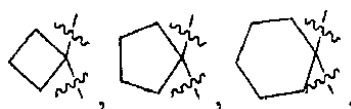
dos R¹ en átomos adyacentes juntos forman



45

en la que J se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CF₂, C(CH₃)₂, C(O),





C(fenilo)₂, B(OH), y CH(OEt);

5 R² es alifático, en el que cada R² está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵;

10 R³ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R³ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R⁴ y R⁵;

15 R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, o N(OR⁵)R⁶;

20 R⁵ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con hasta 3 R¹;

R⁶ es H o alifático, en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con R⁷;

25 R⁷ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, y cada R⁷ está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, alquenilo o alquinilo (C2-C6) de cadena lineal o ramificada o 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi y (CH₂)_n-Z;

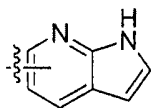
30 Z se selecciona del grupo que consiste en halo, Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-alifático, S(O)-alifático, SO₂-alifático NH₂, NH-alifático, N(alifático)₂, N(alifático)R⁸, NHR⁸, COOH, C(O)O(-alifático) y O-alifático;

R⁸ es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C1-C6;

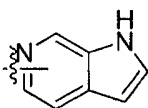
35 w es de 0 a 5; y

Cada uno de x y q es, de forma independiente 0-5, para usar en un procedimiento de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en un paciente implicado por la actividad transportadora de ABC.

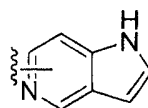
40 63. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en la que Ar¹ es un anillo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en:



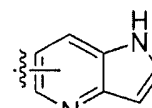
Ar-i,



Ar-ii,



Ar-iii,



y Ar-iv.

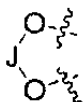
45 64. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que w es 0-3.

65. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que W es un enlace.

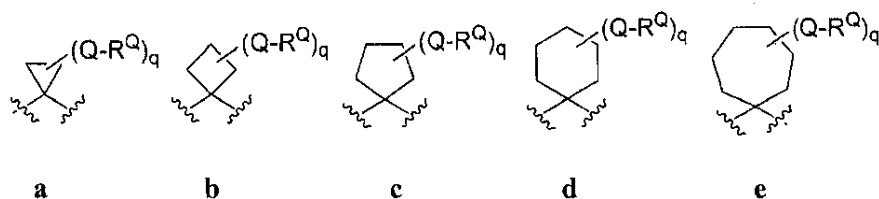
50 66. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas por -CO-, -CONR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂- NR¹-, -SO₂NR¹-, R¹SO₂-, o -NR¹SO₂NR¹-.

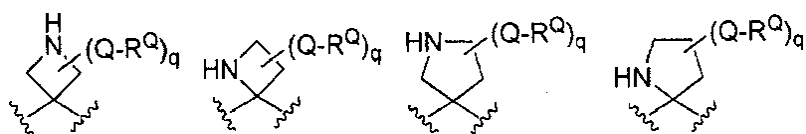
55 67. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que W es una cadena alquilideno (C1-C6) o W es una cadena alquilideno (C1-C6) opcionalmente sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes de W están opcionalmente sustituidas por -CONR¹-, -CO₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹-, o -SO₂NR¹-.

68. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^W es de forma independiente R^2 o R^3 .
69. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^W es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .
70. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^W es un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .
71. El compuesto para usar con las características de la realización 62, en el que R^W es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .
72. El compuesto para usar con las características de la realización 62, en el que R^W es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .
73. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que $-WR^W$ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
74. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que x es 1-5.
75. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que X es, de forma independiente, un enlace.
76. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que X es una cadena alquilideno (C1-C6), en la que una o dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas por NR^1 , S, SO_2 , COO, o CO.
77. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^X es $R^1 R^2$ o R^3 , o dos R^X son dos R^1 adyacentes juntos para formar



- en el que J es $-CH_2$ o $-CF_2-$.
78. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^N es hidrógeno o un grupo alifático C1-C6.
79. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el anillo A es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros sustituido opcionalmente.
80. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el anillo A es un anillo de 3-7 miembros sustituido opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, NH y S.
81. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en la que el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



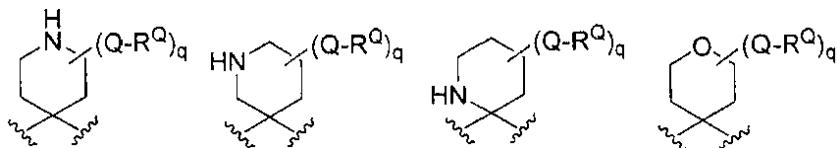


e

f

g

h

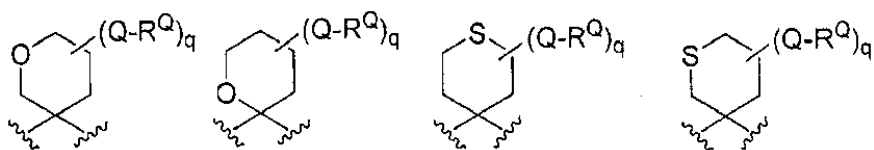


i

j

k

l



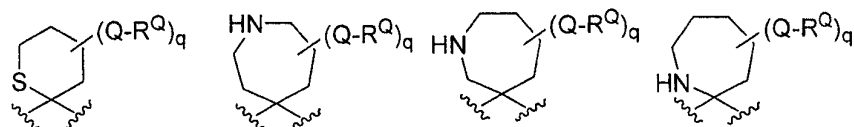
m

n

o

p

5



q

r

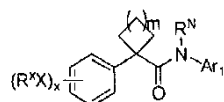
s

y

t.

82. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho compuesto tiene la fórmula II:

10



II

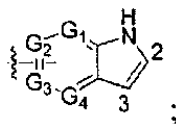
en la que:

15 R^x , X , x , R^N , G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se ha definido anteriormente;

m es de 0 a 4;

20 Ar^1 es:

20



25 en la que Ar^1 está unido a $N(R^N)$ a través de G_2 o G_3 ; y

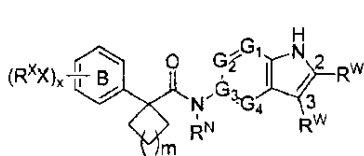
Ar^1 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^W , en los que cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 .

83. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que Ar_1 está unido a través de un átomo G_2 .

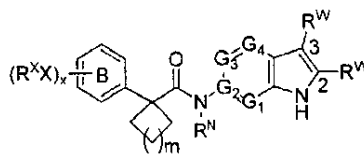
30

84. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que Ar₁ está unido a través de un átomo G₃.

5 85. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIIA**, o la fórmula **IIIB**:



IIIA



IIIB

10 86. El compuesto para uso con las características de la realización 85, en el que G₃ en **IIIA** es un carbono.

87. El compuesto para uso con las características de la realización 85, en el que G₂ en **IIIB** es un carbono.

15 88. El compuesto para uso de acuerdo con las características de la realización 62, el que R^W es R⁶ o (alifático (C1-C4))_n-Y; n es 0 o 62; e Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ o OR⁶.

89. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^W es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

20 90. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que R^W es un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

25 91. El compuesto para usar con las características de la realización 62, en el que R^W es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

30 92. El compuesto para usar con las características de la realización 62, en el que R^W es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵.

93. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

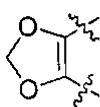
35 94. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

40 95. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el anillo B está condensado a un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

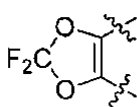
45 96. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho anillo B, junto con dicho anillo condensado, está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes R^X.

97. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho sustituyente R^X es R¹.

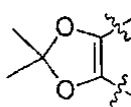
50 98. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en la que dicho anillo condensado con el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



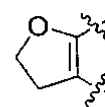
i,



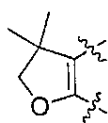
ii,



iii,



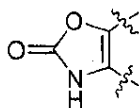
iv,



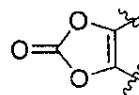
v,



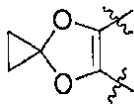
vi,



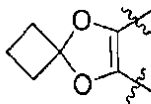
vii,



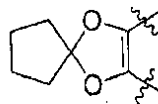
viii,



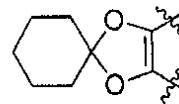
ix,



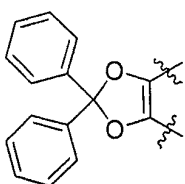
x,



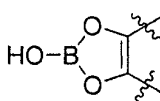
xi,



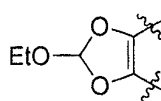
xii,



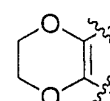
xiii,



xiv,



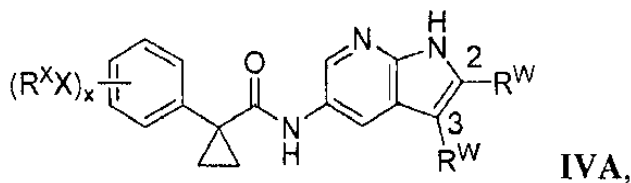
xv,



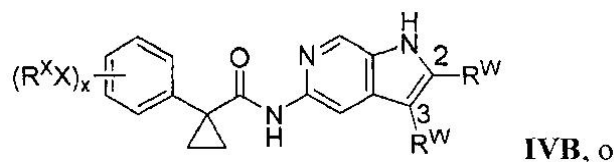
o xvi.

5

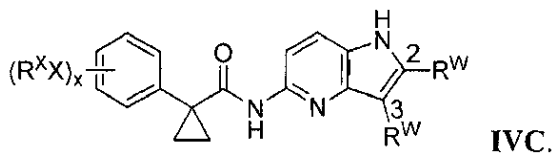
99. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IVA**, la fórmula **IVB** o la fórmula **IVC**:



10



15



100. El compuesto para uso con las características de la realización 99, en el que R^W que está unido al carbono nº 2 es R^2 o R^3 .

20

101. El compuesto para uso con las características de la realización 99, en el que R^W que está unido al carbono nº 2 es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 .

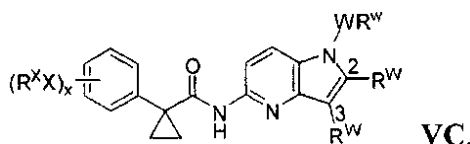
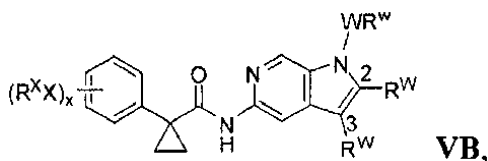
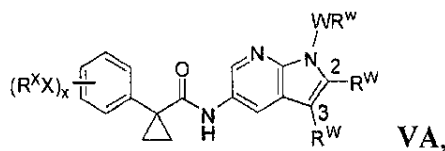
25

102. El compuesto para uso con las características de la realización 99, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

103. El compuesto para uso con las características de la realización 99, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilciclopropilo o terc-butilo.

104. El compuesto para uso con las características de la realización 99, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es terc-butilo con las características de la realización.

105. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA**, la fórmula **VB** o la fórmula **VC**:



106. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en la que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido.

107. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en la que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino.

108. El compuesto con las características de la realización 105, en la que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo.

109. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en el que R^W es R^4 .

110. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en el que R^W es OR^6 .

111. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en el que R^W es OH.

112. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en la que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido y R^W es OR^6 .

113. El compuesto para uso con las características de la realización 105, en el que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, y R^W es OH.

114. El compuesto para uso con las características de la realización 1043, en el que $-WR^W$ es $-C_2H_4OH$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

115. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el compuesto se selecciona de la Tabla 1 anterior.

116. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicho transportador de ABC es CFTR.

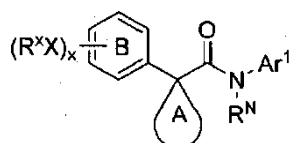
117. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que el compuesto se selecciona de la Tabla 1 anterior.

118. El compuesto para uso con las características de la realización 62, en el que dicha afección, enfermedad o trastorno se selecciona de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta,

5 hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI) , DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry , enfermedad de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

REIVINDICACIONES

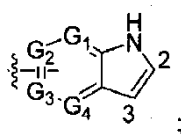
1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



I

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

Ar¹ es:



en la que:

cada uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en CH y nitrógeno, en la que uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ es nitrógeno y el resto de G₁, G₂, G₃ y G₄ es, cada uno, CH.

Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃;

Ar¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones de -WR^W; y

R^N es H, R² o R³;

el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo A está sustituido opcionalmente con q apariciones de -Q-R^Q;

el anillo B está opcionalmente condensado con un anillo de 5-7 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalifático, arilo, heterocíclico y heteroarilo, en donde el anillo B, junto con dicho anillo condensado opcionalmente, está sustituido opcionalmente con x apariciones de -XR^X;

Q, W, o X es, de forma independiente, un enlace o es, de forma independiente, una cadena de alquilideno (C₁-C₆) en donde hasta dos unidades de metileno de Q, W, o X están opcional e independientemente sustituidos con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR';

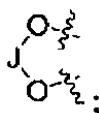
cada R^Q, R^W y R^X es, de forma independiente, R¹, R², R³, R⁴ o R⁵; en donde R^W que está unido al carbono n° 3 es H.

R' es, de forma independiente, R², R³ o R⁶;

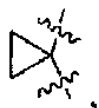
R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶, o (alifático (C1-C4))_n-Y;

en donde n es 0 o 1; y

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ u OR⁶; o dos R¹ en átomos adyacentes, juntos, forman



en la que J se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CF₂, C(CH₃)₂, C(O),



C(fenilo)₂, B(OH) y CH(OEt);

R² es alifático, en donde cada R² está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de

forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵;

R³ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en donde R³ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R⁴ y R⁵;

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁶R⁵), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁶R⁵), NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁵C(O)R⁶, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ o N(OR⁵)R⁶;

R⁵ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con hasta 3 R¹;

R⁶ es H o alifático, en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁷ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, y cada R⁷ está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, alqueno o alquinilo (C2-C6) de cadena lineal o ramificada o, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi y (CH₂)_n-Z;

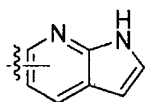
Z se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-alifático, S(O)-alifático, SO₂-alifático NH₂, NH-alifático, N(alifático)₂, N(alifático)R⁸, NHR⁸, COOH, C(O)O(-alifático) y O-alifático;

R⁸ es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C₁-C₆;

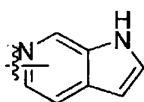
w es de 0 a 5; y

cada uno de x y q es, de forma independiente, 0-5.

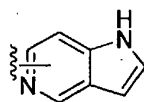
- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Ar¹ es un anillo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en:



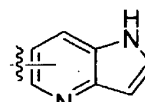
Ar-i,



Ar-ii,



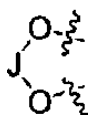
Ar-iii,



y Ar-iv.

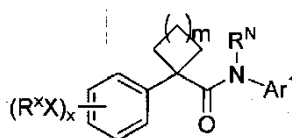
- 30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es un enlace; o en el que R^W es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵; o en el que -WR^W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; o en el que x es 1-5; o en el que X es, de forma independiente, un enlace; o en el que X es una cadena alquilideno (C1-C6) en la que uno o dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas con O, NR¹, S, SO₂, COO o CO

- 40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^X es R¹, R² o R³, o dos R^X son dos R¹ adyacentes tomados juntos para formar



en la que J es -CH₂- o -CF₂-; o en donde el anillo A es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

- 45 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula II:



II

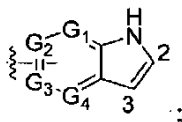
en la que:

R^x , X , x , R^N , G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se ha definido anteriormente;

m es de 0 a 4;

Ar^1 es:

5



en la que Ar^1 está unido a $N(R^N)$ a través de G_2 o G_3 ; y

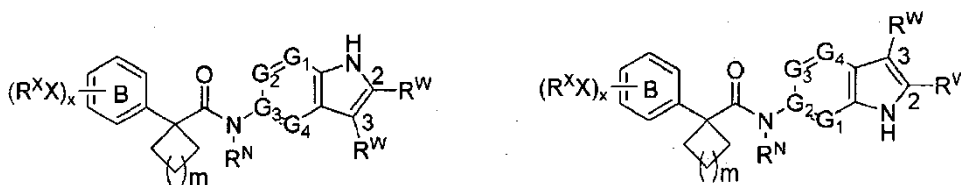
Ar^1 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^W , en los que cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 .

10

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^1 está unido a través del átomo G_2 ; o en el que Ar^1 está unido a través del átomo G_3 .

15

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIIA** o la fórmula **IIIB**:



IIIA

IIIB

20 en las que R^x , X , x , m , R^N , G_1 , G_2 , G_3 y G_4 son como se ha definido anteriormente; y cada R^W se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 .

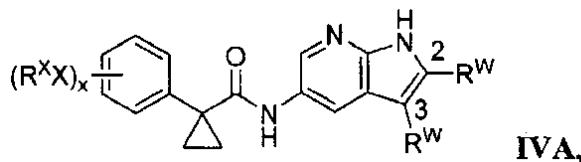
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la que G_3 en la fórmula **IIIA** es un C; o en el que G_2 en la fórmula **IIIB** es un C.

25

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^w es R^6 o (alifático (C1-C4))_n-Y; n es 0 o 1; e Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁶, COOH, COOR⁶ o OR⁶; o en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S.

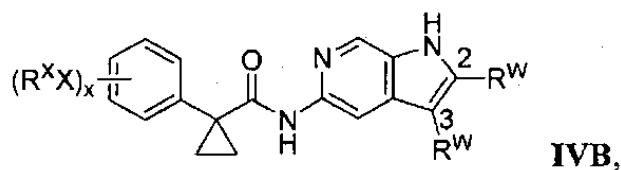
30

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IVA**, la fórmula **IVB** o la fórmula **IVC**:



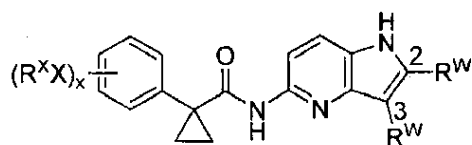
IVA,

35



IVB,

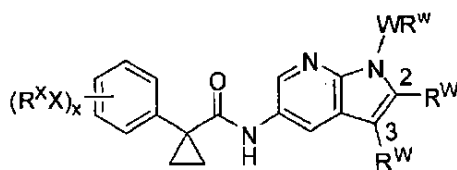
o



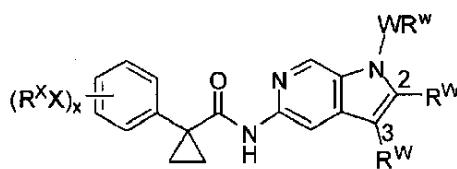
IVC.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es R^7 o R^3 ; o en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 , y R^5 ; o en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido; o en el que el R^W que está unido al carbono nº 2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilciclopropilo o terc-butilo; o en el que R^W que está unido al carbono nº 2 es terc-butilo; o en el que el R^W que está unido al carbono nº 3 es H.

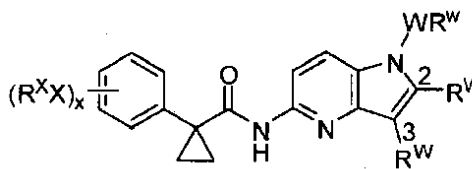
12. Un compuesto que tiene la fórmula **VA**, la fórmula **VB** o la fórmula **VC**:



VA,



VB,



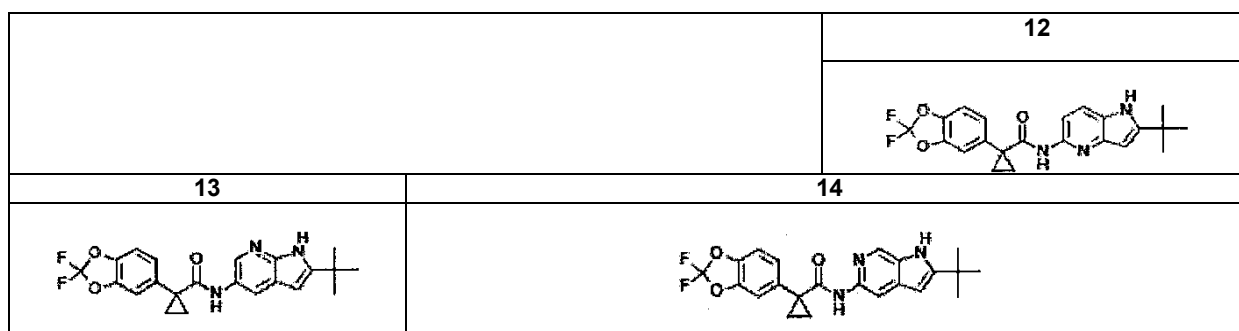
VC;

en las que R^X , X, x, W y R^W son como se ha definido en la reivindicación 1.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido o en el que W es un alquilideno C1-C6 sustituido con un grupo hidroxilo; o en el que $-WR^W$ es $-C_2H_4OH$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los compuestos siguientes: !

1 	2 	3
4 	5 	6
7 	8 	

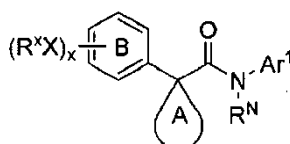


15. Una composición farmacéutica que comprende

- 5 (i) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; y
(ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, que preferentemente además comprende un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un corrector del CFTR y un agente nutricional.

10 16. Un procedimiento de modulación *in vitro* de los transportadores de ABC, en particular CFTR, en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

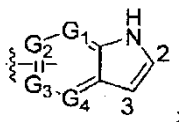
17. El uso de un compuesto que tiene la fórmula I:



15

I

Ar¹ es:



20

en la que

25 cada uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en CH y nitrógeno, en la que uno de G₁, G₂, G₃ y G₄ es nitrógeno y el resto de G₁, G₂, G₃ y G₄ es, cada uno, CH.

Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃;

Ar¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones de -WR^W; y

R^N es H, R² o R³;

30 el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con q apariciones de -Q-R^Q;

el anillo B opcionalmente condensado con un anillo de 5-7 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalifático, arilo, heterocíclico y heteroarilo, en donde el anillo B, junto con dicho anillo condensado opcionalmente, está sustituido opcionalmente con x apariciones de -XR^X;

35 Q, W, o X es, de forma independiente, un enlace o es, de forma independiente, una cadena de alquilideno (C₁-C₆) en donde dos unidades de metileno de Q, W, o X están opcional e independientemente sustituidos con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR¹-, -CONR¹NR¹-, -CO₂-, -OCO-, -NR¹CO₂-, -O-, -NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹NR¹-, -NR¹NR¹CO-, -NR¹CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂- o -NR¹SO₂NR¹;

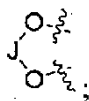
40 cada R^Q, R^W y R^X es, de forma independiente, R¹, R², R³, R⁴ o R⁵; en donde R^W que está unido al carbono n° 3 es H.

R¹ es, de forma independiente, R², R³ o R⁶;

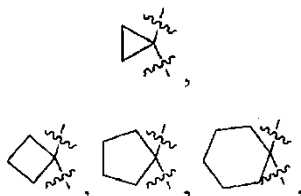
R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ o (alifático (C₁-C₄))_n-Y;

en donde n es 0 o 1; y

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ u OR⁶; o dos R¹ en átomos adyacentes, tomados juntos, forman



5 en la que J se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CF₂, C(CH₃)₂, C(O),



10 C(fenilo)₂, B(OH) y CH(OEt);

R² es alifático, en donde cada R² está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵;

15 R³ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en donde R³ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R⁴ y R⁵;

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁶R⁵)₂, C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁶R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁴)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ o N(OR⁵)R⁶;

20 R⁵ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con hasta 3 R¹;

R⁶ es H o alifático, en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con R⁷;

30 R⁷ es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico o heteroarilo, y cada R⁷ está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificada, alqueno o alquino (C2-C6) de cadena lineal o ramificada, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi y (CH₂)_n-Z;

Z se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-alifático, S(O)-alifático, SO₂-alifático, NH₂, NH-alifático, N(alifático)₂, N(alifático)R⁸, NHR⁸, COOH, C(O)O(-alifático) y O-alifático;

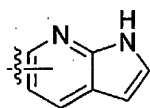
R⁸ es acetilo, arilsulfonilo o alquilsulfonilo C₁-C₆;

w es de 0 a 5; y

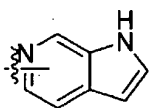
35 cada uno de x y q es, de forma independiente, 0-5.

en la fabricación de un medicamento para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno en un paciente implicado por la actividad transportadora de ABC.

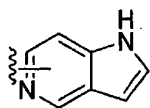
40 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que Ar¹ es un anillo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en:



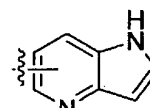
Ar-i,



Ar-ii,



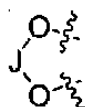
Ar-iii,



y Ar-iv.

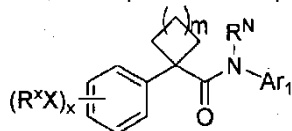
45 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que W es un enlace; o en el que R^W es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹, R⁴ y R⁵; o en el que -WR^W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; o en el que x es 1-5; o en el que X es, de forma independiente, un enlace; o en el que X es una cadena alquilideno (C1-C6) en la que uno o dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente sustituidas con O, NR¹, S, SO₂, COO o CO

50 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R^X es R¹, R² o R³, o dos R^X son dos R¹ adyacentes tomados juntos para formar



en la que J es -CH₂- o -CF₂-; o en el que el anillo A es un anillo cicloalifático de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

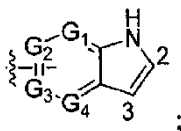
- 5 21. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho compuesto tiene la fórmula II:



II

en la que:

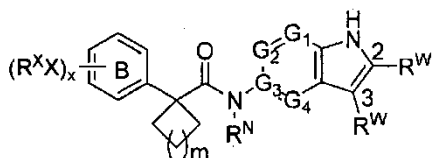
- 10 R^x, X, x, R^N, G₁, G₂, G₃ y G₄ son como se ha definido anteriormente;
m es de 0 a 4;
Ar¹ es:



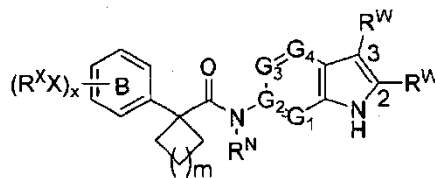
- 15 en la que Ar¹ está unido a N(R^N) a través de G₂ o G₃; y

Ar¹ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^w, en los que cada R^w se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en R¹, R², R³, R⁴ y R⁵.

- 20 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IIIA o la fórmula IIIB:



IIIA

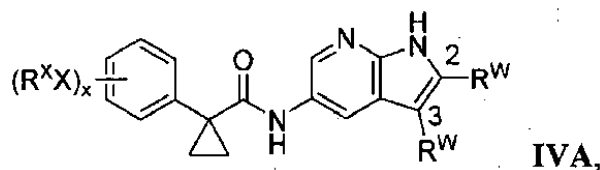


IIIB.

- 25 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde G₃ en la fórmula IIIA es un carbono; o en el que G₂ en la fórmula IIIB es un carbono.

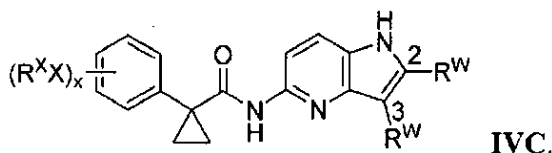
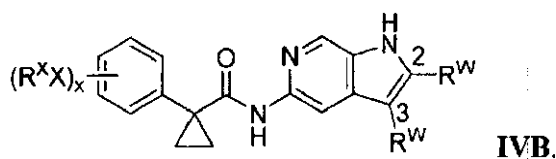
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el anillo B está condensado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en B, O, N y S.

- 30 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IVA, la fórmula IVB o la fórmula IVC:



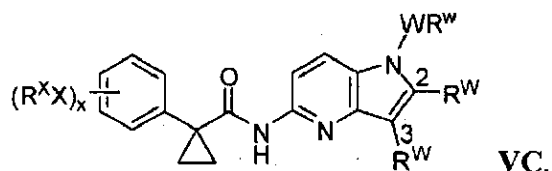
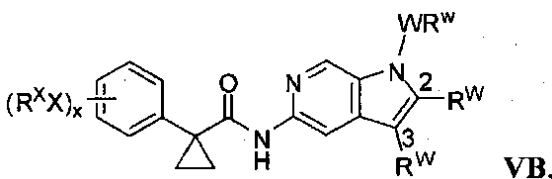
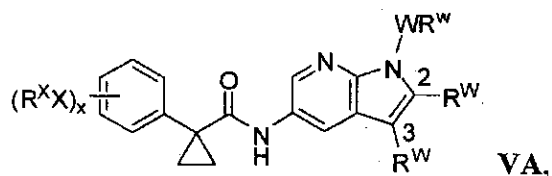
IVA,

35



26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el R^W que está unido al carbono n° 2 es un grupo alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1 , R^4 y R^5 ; o en el que el R^W que está unido al carbono n° 2 es un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido; o en el que el R^W que está unido al carbono n° 2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilciclopropilo o terc-butilo; o en el que el R^W que está unido al carbono n° 2 es terc-butilo; o en el que el R^W que está unido al carbono n° 3 es H.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **VA**, la fórmula **VB** o la fórmula **VC**:



28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido o en el que W es un alquilideno C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que $-WR^W$ es $-C_2H_4OH$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el compuesto se selecciona de la Tabla 1 anterior.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho transportador es CFTR o en el que dicha afección, enfermedad o trastorno se seleccionan de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como la hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades del almacenamiento lisosomal tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Sjögren.