

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 631 362**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 277/54 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01) **C07D 493/10** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2005 PCT/US2005/002644**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.08.0005 WO05075435**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2005 E 05712188 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1716122**

(54) Título: **Moduladores de transportadores de casete de unión a ATP**

(30) Prioridad:

30.01.2004 US 540564 P
20.08.2004 US 603503 P

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

30.08.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HADIDA RUAH, SARAH S.;
GROOTENHUIS, PETER D. J.;
MILLER, MARK T. y
HAMILTON, MATTHEW

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 631 362 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**Moduladores de transportadores de casete de unión a ATP****CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere a moduladores de transportadores de Casete de Unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, incluyendo el Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística ("CFTR"), composiciones de los mismos, y en métodos *in vitro* con el mismo. La presente invención también se refiere a compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el transportador ABC y al uso de compuestos y composiciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las 10 enfermedades mediadas por el transportador ABC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los transportadores ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos, y xenobióticos, así como aniones. Transportadores ABC son proteínas de membrana homólogas que se unen y usan trifosfato de adenosina celular (ATP) para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glucoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP1), que defienden las células cancerosas malignas contra los agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha, 48 transportadores 20 ABC han sido identificados y agrupados en 7 familias en función de su identidad de secuencia y función.

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

30 Un miembro de la familia de transportadores ABC comúnmente asociado con la enfermedad es el canal de aniones mediado por cAMP/ATP, CFTR. CFTR se expresa en una variedad de tipos de células, incluyendo absorción y células epiteliales secretoras, donde 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 crítico para el mantenimiento de 35 transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluyendo las vías respiratorias y el tejido digestivo. CFTR se compone de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta de una repetición de tandem de dominios transmembrana, cada uno con seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios de transmembrana están unidos por un dominio grande, polar, regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

40 El gen que codifica 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: 358362), Science 245-(Riordan, JR et al (1989): 1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en el CFTR que resulta en la fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética mortal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 recién nacidos en los Estados Unidos. Dentro de la población general de EE.UU., hasta 10 millones de personas llevan una sola copia del gen defectuoso sin efectos aparentes de enfermedad. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen de la FQ 45 asociado sufren de los debilitantes y mortales efectos de la FQ, incluyendo enfermedad pulmonar crónica.

45 En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en el epitelio respiratorio conducen a la reducción de la secreción de aniones apical causando un desequilibrio en transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a la acumulación de moco mejorada en el pulmón y las 50 infecciones microbianas que se acompañan que en última instancia causan la muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ típicamente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratamiento, resultada en la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infériles y la fertilidad disminuye en las mujeres con fibrosis quística. En contraste con los efectos graves de dos copias del gen asociado a FQ, los individuos con una sola copia del gen asociado a FQ exhiben mayor resistencia al cólera y la deshidratación resultante de la diarrea que quizás explique la frecuencia relativamente alta del 55 gen de FQ en la población.

60 El análisis de secuencia del gen CFTR de cromosomas de FQ ha revelado una variedad de enfermedades que causan mutaciones (Cutting, GR 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, BS et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87: 84478451). Hasta la fecha, >1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la FQ han sido identificados (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más frecuente es una delección de feniloalanina en la posición 508 de la secuencia de ácido CFTR amino, y se conoce comúnmente como ΔF508CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad severa.

65 La delección del residuo 508 en ΔF508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico ("ER"), y tráfico a la membrana plasmática.

Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho meno4 que el observado en células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además de tráfico de alteración, la mutación resulta en gating de canal defectuoso. Juntos, el reducido número de canales en la membrana y el gating defectuoso llevan al transporte de aniones reducido a través de los epitelios que conduce a transporte de iones y fluido defectuoso. (Quinton, PM (1990), FASEB J. 4: 27092727). Los estudios han demostrado, sin embargo, que la reducción del número de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que CFTR de tipo silvestre. (Dalemans et al (1991), Nature Lond 354: 526 528; Denning et al, supra; Pasik y Foskett (1995), J. Cell Biochem 270: 1234750.). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otra enfermedad que causa mutaciones en CFTR que resultan en el tráfico defectuoso, síntesis, y/o canal de gating podría regularse hacia arriba o hacia abajo para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

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

Estos elementos trabajan juntos para conseguir el transporte direccional a través del epitelio a través de su expresión selectiva y la localización dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de Cl- expresado en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede salir pasivamente de la célula a través de canales de Cl, lo que resulta en un transporte vectorial. La disposición de cotransportador $Na^+/2Cl^-/K^+$, Bomba Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de la membrana basolateral de K en la superficie basolateral y CFTR en el lado luminal de coordenadas de la secreción de cloruro a través de CFTR en el lado luminal. Dado que el agua, probablemente, nunca se transporta activamente a sí mismo; su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo a granel de sodio y cloruro.

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

La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no completamente reversible. La limitación del flujo aéreo se debe a la hipersecreción de moco, enfisema, y bronquiolitis. Activadores de CFTR mutante o de tipo silvestre ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y deterioro de la depuración mucociliar que es común en la EPOC. Específicamente, aumentar la secreción de aniones a través CFTR puede facilitar el transporte de fluido en el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar la mucosidad y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto llevaría a la depuración mucociliar mejorada y una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrima acuosa y anormal de los lípidos de la película lagrimal, proteína y perfiles de mucina. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular Lasik, artritis, medicamentos, productos químicos/quemaduras térmicas, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y síndrome de Sjogren. El aumento de la secreción de aniones a través de CFTR podría mejorar el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca glándulas productoras de humedad por todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas incluyen, ojo seco, la boca y la vagina, así como la enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con la artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimiositis/dermatomiositis. El tráfico de proteínas defectuoso se cree que causa la enfermedad, para la que se limitan las opciones de tratamiento. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

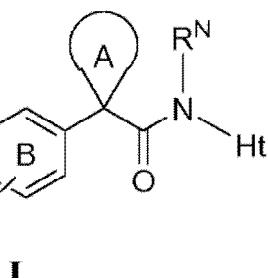
Como se discutió anteriormente, se cree que la supresión de residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del ER, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura de arco presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, este fenómeno celular del procesamiento de ER defectuosa de ABC transportadores por la maquinaria del ER, se ha demostrado que es la base subyacente no solo para la enfermedad de FQ, pero para una amplia gama de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en que la maquinaria del ER puede funcionar mal son por pérdida de acoplamiento a la exportación ER de las proteínas que conducen a degradación, o por la acumulación ER de estas proteínas defectuosas/plegadas incorrectamente [Aridor M, et al., Nature Med., 5-(7), pp 745 751 (1999); Shastray, BS, et al., Neurochem. Internacional, 43, pp 17 (2003); Rutishauser, J., et al, Swiss Med Wkly, 132, pp 211222 (2002).; Morello, JP et al, TIPS, 21, pp 466 469 (2000); Bross P., et al., Mut Humano., 14, pp. 186 198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de mal funcionamiento ER son fibrosis quística (debido a $\Delta F508$ -CFTR mal plegada como se discutió anteriormente), enfisema hereditario (debido a al-antitripsina; variantes no Piz), la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar,

- 5 quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad I-célula/pseudo-Hurler, mucopolisacardosis (debido a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a 3-hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debido a UDP-glucuronilo-sialico-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de milcoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento ER son glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a α 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida al procolágeno Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debido a fibrinógeno), deficiencia de ACT (debido a α 1-antiquimotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisveal (debida a vasopressin hormona/V2receptor), DT nefrogénica (debido a acuaporina II), síndrome Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Pertzaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debido a β APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasia supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisian de dentatorubat, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido al defecto de procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry (debido a α -galactosidasa lisosomal A), el síndrome de Strausster-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y el síndrome de Sjögren.
- 10 20 Además de la regulación positiva de la actividad de CFTR, la reducción de la secreción de aniones por moduladores de CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, donde el transporte de agua epitelial se aumenta drásticamente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogo. El mecanismo implica la elevación de AMPc y la estimulación de CFTR.
- 25 30 Aunque hay numerosas causas de la diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, resultantes de transporte de cloruro excesivo son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, alteraciones en el crecimiento y la muerte.
- 35 35 Diarreas agudas y crónicas representan un problema médico importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es tanto un factor significativo en la malnutrición como la principal causa de muerte (5.000.000 muertes/año) en niños menores de cinco años de edad.
- Las diarreas secretoras son también una afección peligrosa en pacientes de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la enfermedad inflamatoria crónica del intestino (IBD). Diecisésis millones de viajeros a países en vías de desarrollo de las naciones industrializadas cada año desarrollan diarrea, -CON la gravedad y el número de casos de diarrea dependiendo del país y la zona de viaje.
- 40 45 La diarrea en animales de establo y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocidos como diarrea animal, es una causa importante de muerte en estos animales. La diarrea puede ser el resultado de cualquier transición principal, tal como destete o movimiento físico, así como en respuesta a una variedad de infecciones bacterianas o virales y generalmente ocurre durante las primeras horas de la vida del animal.
- La bacteria diarreica más común que causa E-coli enterotoxinógeno (ETEC) que tiene el antígeno K99 pilus. Las causas virales comunes de diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen criptosporidio, giardia lamblia y salmonella, entre otros.
- 50 55 Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Coronavirus provoca una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. A menudo, sin embargo, un animal joven puede estar infectado con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos a la vez. Esto aumenta drásticamente la gravedad de la enfermedad.
- Por consiguiente, existe una necesidad de moduladores de una actividad del transportador ABC, y composiciones de los mismos, que se puede utilizar para modular la actividad del transportador ABC en la membrana celular de un mamífero.
- 55 Hay una necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por transportador ABC utilizando dichos moduladores de actividad del transportador ABC.
- 60 Hay una necesidad de métodos para modular una actividad del transportador ABC, en una membrana celular ex vivo de un mamífero.
- Hay una necesidad de moduladores de la actividad de CFTR que se pueden utilizar para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.
- 65 Hay una necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR usando tales moduladores de la actividad de CFTR.

Hay una necesidad de métodos de modular actividad CFTR en una membrana celular ex vivo de un mamífero. WO 0062778 describe compuestos cíclicos y sales de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de trastornos asociados a quinasa de tirosina de proteína. WO 00/26202 da a conocer compuestos que son derivados de 2-amino-1,3-tiazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se dice que son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares asociados con una actividad quinasa dependiente de célula alterada. WO 03/084544 describe compuestos que elevan la expresión celular del gen ABCA-1, que se dice que es útil para el tratamiento de la enfermedad coronaria.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de la actividad del transportador ABC. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



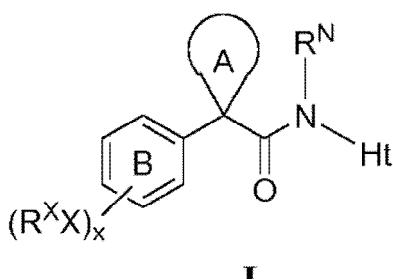
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ht, R^N, el anillo A, el anillo B, X, R^x, y x se describen a continuación.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemoehromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, como la proteína deficiencia de C, angioedema hereditaria tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad I-célula/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhoff/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (di), di neurofisial, di nefrogénica, síndrome Charcot-Marie Tooth, enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como la enfermedad hereditaria Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad de ojo seco, y la enfermedad de Sjogren.

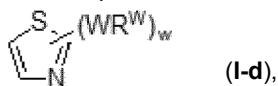
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Descripción general de compuestos de la invención:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: Ht es



5

donde el anillo Ht está vinculado al resto de la molécula a través de un átomo de anillo de carbono;

R^N es H;

el anillo A es el anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros;

10

el anillo B está fusionado a anillo heterocíclico de 5 miembros;

x, es independientemente 0-5; w es 0 o 1;

cada -X-R^X, y -W-R^W es independientemente R¹;

R¹ es independientemente R¹, R², R³, R⁴, o R⁵;

R¹ es oxo, R⁶ o ((C1-C4)-alifático)_n-Y;

15

n es 0 o 1;

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

dos R¹ en átomos adyacentes en el anillo, tomados juntos, forman 1,2-metilenedioxi o 1,2-etiloendioxi;

R² es alifático, en el que cada uno comprende opcionalmente R² hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹, R⁴, o R⁵;

20

R³ es un, arilo, heterocíclico, o un anillo heteroarilo cicloalifático opcionalmente comprende hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de R¹, R², R⁴ o 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),

25

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, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵SO₂R⁵, NR⁵SO₂N(R⁶)₂, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(R⁶)R⁶, N(R⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁶, o N(OR⁵)R⁵;

30

R⁵ es un, arilo, heterocíclico, o un anillo heteroarilo cicloalifático, que comprende opcionalmente hasta 3 sustituyentes R¹;

R⁶ es H o alifático, en el que R⁶ comprende opcionalmente un sustituyente R⁷;

35

R⁷ es un, arilo, heterocíclico, o un anillo heteroarilo cicloalifático, y cada uno opcionalmente R⁷ comprende hasta 2 sustituyentes elegidos independientemente de H, (C1-C6)-alquilo lineal o ramificado, (C₂₋₆)-alquenilo o alquinilo lineal o ramificado, 1,2-metilenedioxi, 1,2-etilenedioxi, o (CH₂)_n-Z;

Z se selecciona de 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), o O-alifático; y-

R⁸ es un grupo protector amino.

40

2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases, y especies descritas en este documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

45

El término "ABC-transportador" como se usa en este documento significa una proteína ABC-transportador o un fragmento del mismo que comprende al menos un dominio de unión, en el que dicha proteína o fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. El término "dominio de unión", como se usa en el presente documento, significa un dominio en el ABC-transportador que puede unirse a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T.C. et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111 (3), 47,790.

50

El término "CFTR" como se usa en este documento significa regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística o una mutación del mismo capaz de actividad de regulador, incluyendo, pero no limitado a, ΔF508 CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cflr/>, para las mutaciones CFTR).

55

El término "modular" tal como se utiliza en este documento significa aumentar o disminuir por una cantidad medible.

60

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

65

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el

5 término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es 10 uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40° C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

15 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa aquí, significa una cadena recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o cadena de hidrocarburo sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este 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 120 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 110 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 18 20 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 16 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 14 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3C_8 monocíclico o bicíclico C_8C_{12} hidrocarbonado que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que 25 no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos de alquilo, alquenilo, alquinilo, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido y sus híbridos tales como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenilo) o alquenilo(cicloalquilo).

30 35 El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están reemplazados independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. Grupos de heteroalifático pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, e incluyen grupos de "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", o "heterocíclico".

40 45 El término "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria significa no aromático, monocíclico, bicíclico, o sistemas de anillos tricíclicos en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

50 55 El término "heteroátomo" significa uno o más de 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)).

60 65 El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un oxígeno ("alcoxi") o átomo de azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alifático o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I. Los ejemplos de haloalifático incluyen $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CF_2$, o perhaloalquilo, tales como, CF_2CF_3 .

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos de heteroarilo como se define a continuación.

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

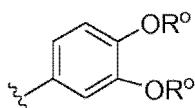
Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroarylalquilo y heteroarylalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o grupo heteroarilo se seleccionan de halógeno; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-metilenedioxi; 1,2-etilenedioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R° ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, opcionalmente sustituido con R° ; $-CH=CH(Ph)$, opcionalmente sustituido con R° ; NO_2 ; $-CN$; $N(R^\circ)_2$; $NR^\circ C(O)R^\circ$; $NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $NR^\circ CO_2R^\circ$; $NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $C(O)C(O)R^\circ$; $C(O)CH_2C(O)R^\circ$; CO_2R° ; $C(O)R^\circ$; $C(O)N(R^\circ)_2$; $OC(O)N(R^\circ)_2$; $S(O)_2R^\circ$; $SO_2N(R^\circ)_2$; $S(O)R^\circ$; $NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $NR^\circ SO_2R^\circ$; $C(=S)N(R^\circ)_2$; $C(=NH)N(R^\circ)_2$; o $(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$ en donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico anillo no sustituido de 5-6 miembros o, fenilo, $-O(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo al que cada grupo R° está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclico, arilo, o heteroarilo de 3-8 miembros habiendo seleccionado 0-3 heteroátomos independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes optionales en el grupo alifático de R° se seleccionan de NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halógeno, C_{1-4} alifático, OH , $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alifático), $O(haloC_{1-4}$ alifático), o $haloC_{1-4}$ alifático, en el que cada uno de los grupos C_{1-4} alifático anteriores de R° no está sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de entre los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $NN(R^*)_2$, $NNHC(O)R^*$, $NNHCO_2$ (alquilo), $=NNHSO_2$ (alquilo), o $=NR^*$, donde cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes optionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan de NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halógeno, C_{1-4} alifático, OH , $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alifático), $O(halo C_{1-4}$ alifático), o $halo(C_{1-4}$ alifático), en el que cada uno de los grupos de C_{1-4} alifático anteriores de R^* no está sustituido.

Los sustituyentes optionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de $-R^+$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)N(R^*)_2$, o $-NR^+SO_2R^+$; en la que R es hidrógeno, un resto C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido; $CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados juntos con el átomo al que cada grupo R^+ está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclico, arilo, o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes optionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R^+ se seleccionan de NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halógeno, C_{1-4} alifático, OH , $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alifático), $O(halo C_{1-4}$ alifático), o $halo(C_{1-4}$ alifático), en el que cada uno de los grupos C_{1-4} alifático anteriores de R^+ no está sustituido.

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

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), se toman juntos junto con el átomo al que está unido cada variable para formar un anillo cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, de 3-8 miembros, o un anillo de nitrógeno, oxígeno, o azufre seleccionado independientemente que tiene 0-3 heteroátomos. Los anillos ilustrativos que se forman cuando se toman dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) junto con el átomo al que cada variable está unida incluyen, pero no se limitan a lo siguiente: a) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidos al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^\circ)_2$, donde ambas apariciones de R° se toman juntas con el átomo de nitrógeno para formar un piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, o grupo morfolina-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidos a diferentes átomos y se toman juntas con ambos de estos átomos para formar un anillo, por ejemplo donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR° ,

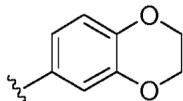


estas dos apariciones de R° se toman juntas con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un

65

oxígeno de 6 miembros fusionado que contiene anillo:

5



Se apreciará que una variedad de otros anillos se puede formar cuando dos apariciones independientes de R° (o R+, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman juntas con el átomo al que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes. A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) las formas de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R+ y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), y (Z) y (E) isómeros conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como enantioméricos, diastereoméricos, y geométricos (o conformacionales) mezclas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido por ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

25 *3. Descripción de compuestos ejemplares:*

En algunas realizaciones, R* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁C₈, un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado, o volantes insaturados que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un 812 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o volantes sistema de anillo bicíclico insaturado que tiene 05 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R* se toman juntas con el átomo al que están unidos para formar un anillo bicíclico o monocíclico saturado, parcialmente insaturado, totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

35 En algunas realizaciones, cada uno de X, y W es independientemente un enlace o es una cadena de alquilideno C₁C₆ opcionalmente sustituido en la que hasta dos unidades de metiloeno de W, o X son opcionalmente e independientemente sustituido 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'-.

40 En algunas realizaciones, cada uno de R^x, y W' es independientemente R¹, halo, NO₂, CN, CF₃, o OCF₃;

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de las fórmulas a-e como se define en la reivindicación 3, en donde q es 0. En algunas formas de realización, el anillo B está fusionado a un anillo de cinco miembros con átomos de anillo de oxígeno 2.

55 En otras realizaciones, X es independientemente un enlace o es una cadena de alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituido en el que una o dos unidades de metiloeno no adyacentes están opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, SO₂, COO, o CO, y R^X es R' o halógeno. En todavía otras realizaciones, cada aparición de -X-R^X es independientemente -C₁₋₃alquilo, -O(C₁₋₃alquilo), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br, o -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R)(R'), -O(CH₂)N(R)(R'), -CON(R)(R'), -(CH₂)₂OR '(CH₂)OR', fenilo opcionalmente sustituido, -N(R)(R'), -(CH₂)₂N(R)(R'), o -(CH₂)N(R)(R'). En aún otras realizaciones, -X-R^X tomados juntos es independientemente halo, OH, OMe, OEt, CH₂N(Me)₂, OCH₂CH₂OCH₃, CN, C(O)NH₂, Me, Et, NH₂, COOH, SO₂Me, N(Me)₂, NHC(O)CH₂N(Me)₂, pirazolilo, N(Et)₂, OCF₃, SMe, C(O)-NH (4-metilo-oxazol-2-il), C(O)NHCH₂CH₂OH, NHSO₂Me, N-morfolinilo, N(Me)-piperazinilo, o OC(O)NHEt.

60 En otras realizaciones, W es independientemente un enlace o es una cadena de C₁₋₆ alquilideno opcionalmente sustituida en la que una o dos unidades de metiloeno no adyacentes están opcionalmente e independientemente reemplazadas por O, NR, S, SO₂, COO, o CO, y R^w es R' o halógeno. En todavía otras realizaciones, cada aparición de WR^w es independientemente -C₁₋₃alquilo, -O(C₁₋₃alquilo), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br, o -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R)(R'), -O(CH₂)N(R)(R'), -CON(R)(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', fenilo opcionalmente sustituido, -N(R)(R'), -(CH₂)₂N(R)(R'), -O(CH₂)N(R)(R').

65 R^N es hidrógeno.

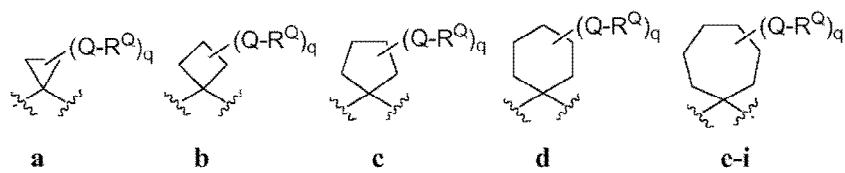
Anillo A es un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros.

En otros casos descritos en este documento, el anillo A es un anillo de 3-7 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, NR, o S. O, el anillo A contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S, o NR.

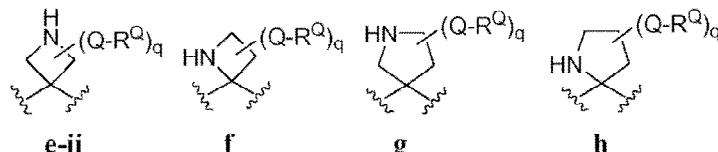
En un ejemplo descrito, el anillo A se selecciona de:

5

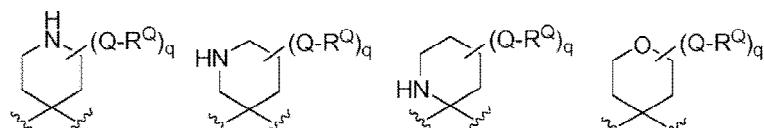
10



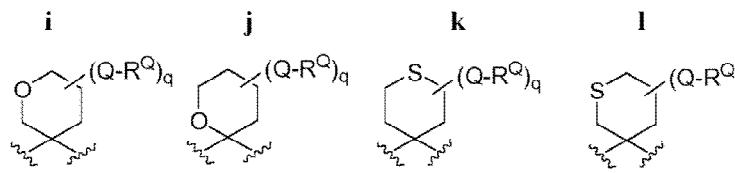
15



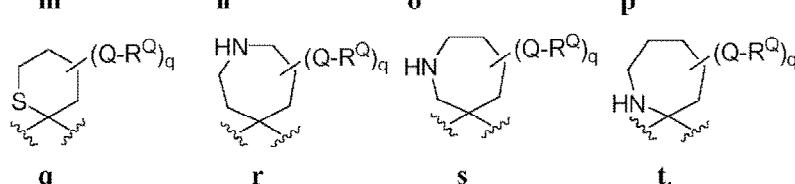
20



25



30



40

En ejemplos descritos adicionalmente, Ht es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido de 5 miembros que contiene 14 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, o NH, en donde dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo.

45

Ht es un I-d de anillo en la siguiente lista, en el que el anillo está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de anillo de carbono:

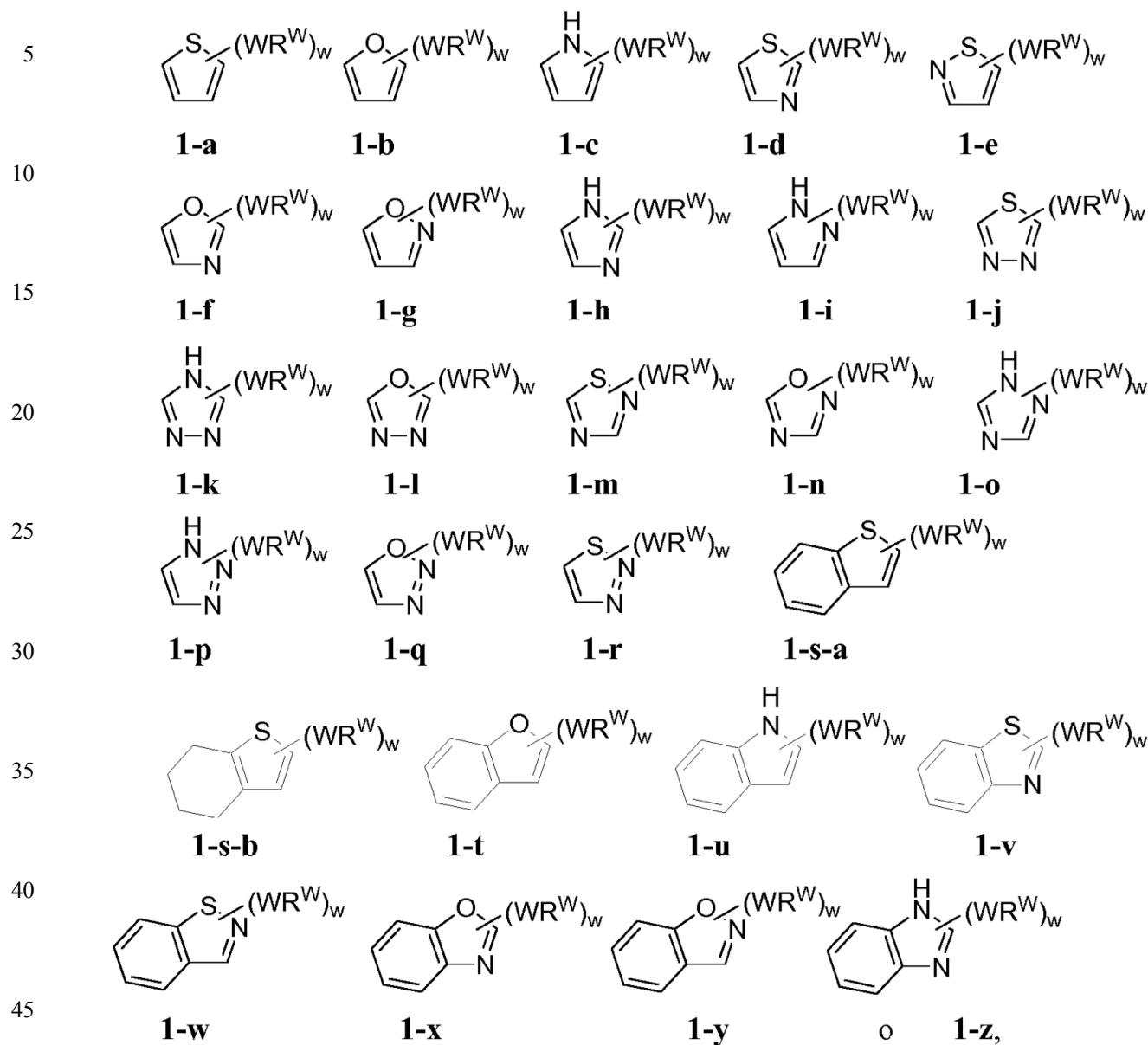
50

55

60

65

19



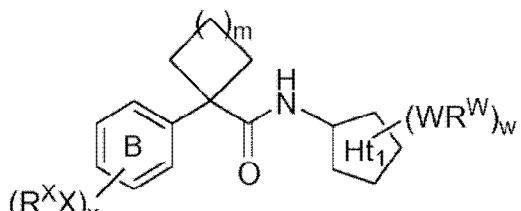
50 En algunos ejemplos descritos, el anillo B está condensado a un anillo carbocíclico o heterocíclico, aromático o no aromático de 5-6 miembros. El anillo B está fusionado a un anillo heterocíclico de cinco miembros.

En algunos ejemplos descritos, el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido.

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

55

60



IIA

5 en la que:

m es 0-4;
 Ht₁ es como se define en la reivindicación 1;
 el anillo B está fusionado al anillo heterocíclico de 5 miembros;
 10 X, R^x, x, W, R^w, y w como se define en la reivindicación 1.

En algunas realizaciones de la fórmula IIA, m es 0. En otras formas de realización, m es 1. En todavía otras realizaciones, m es 2. O, m es 3. En ciertas otras realizaciones, m es 4. En otras realizaciones de fórmula IIA, w es 1.

[0072] En ciertos casos descritos de fórmula IIA, Ht¹ es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

15

20

25

30

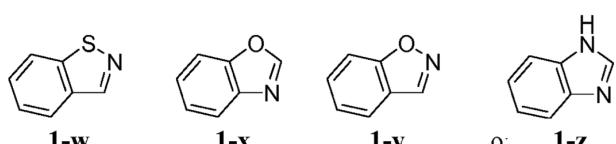
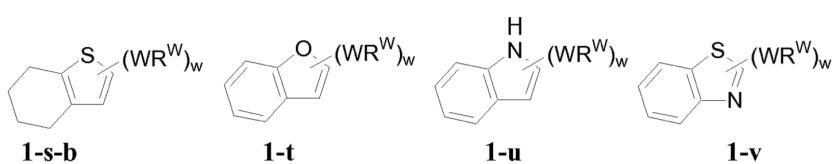
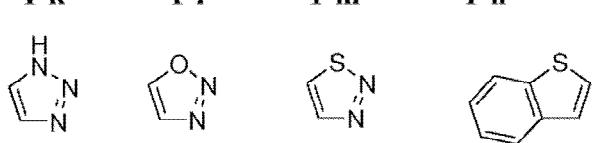
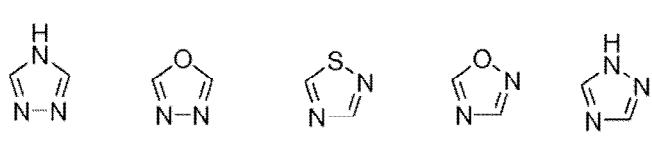
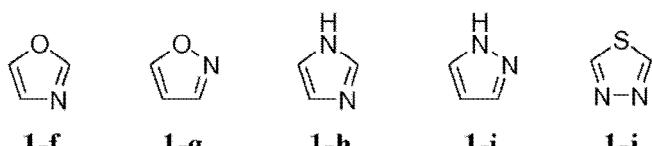
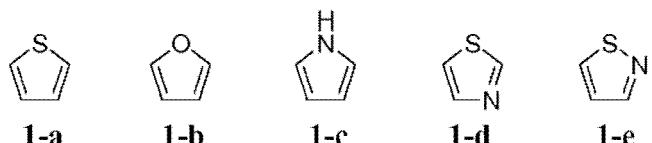
35

40

45

50

55

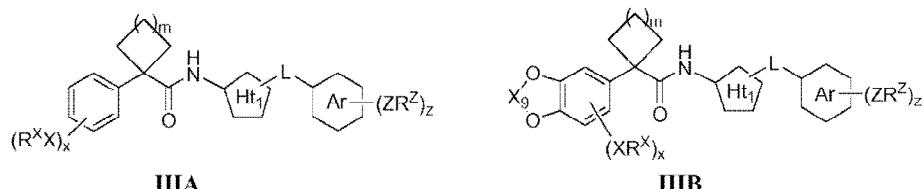


En el que cada anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

60 Se divultan también compuestos de fórmula IIA en la que el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con hasta x apariciones de X-R^x. En otras realizaciones, el anillo B se fusiona con un anillo de 5 miembros seleccionado entre metilendioxi, imidazolilo o triazolilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IIA, x es 0 - 3. Preferiblemente, x es 0 - 2.

65 Se describen además compuestos de fórmula IIIA o fórmula IIIB:



10

donde:

m es 0 a 4;

Ar es fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros;

L es un enlace, O, S, SO, SO₂, C (O), NR¹, C₁₋₄ alifático o CHR¹;

15

R^L es -OR', -SR', -SOR', -SO₂R' o -N(R')₂;

L es

20

en el que el anillo A' es un anillo monocíclico de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, o NH, en el que el anillo A' está opcionalmente sustituido con apariciones Q de -QR^Q;

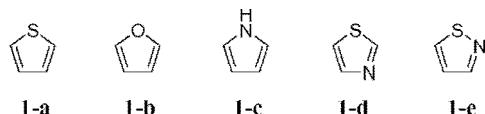
R' es como se ha definido anteriormente;

X₉ es CH₂ o CF₂;

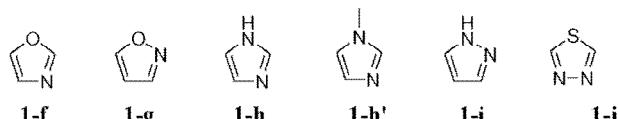
25

Ht₁ es un anillo heteroaromático de 5 miembros como se define en la reivindicación 1.En ciertos casos de fórmula IIIA o fórmula IIIB, Ht₁ es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

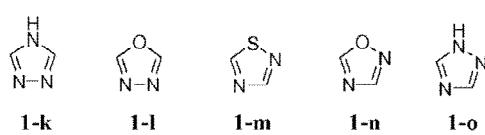
30



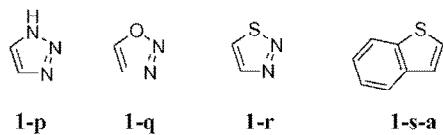
35



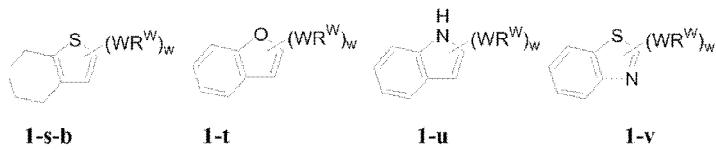
40



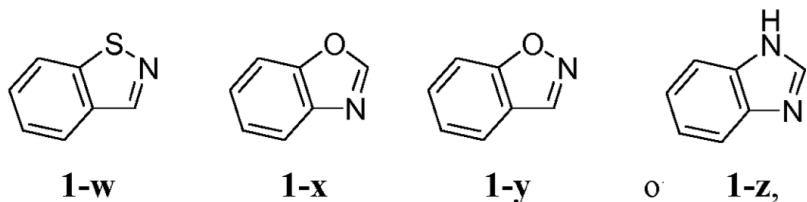
45



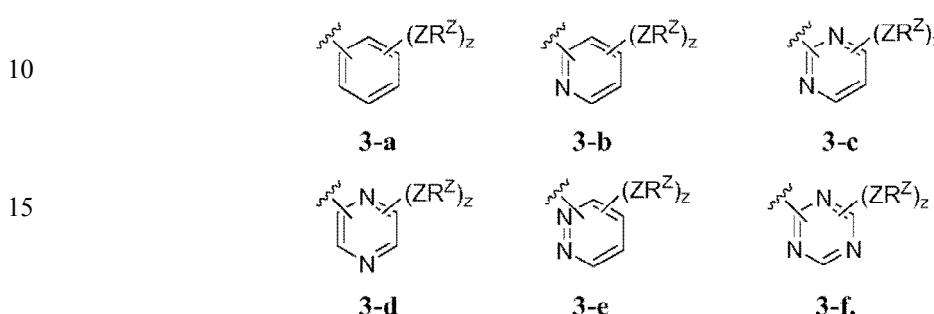
50



60

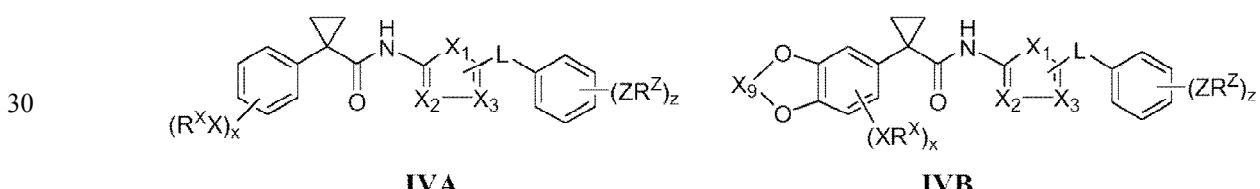


en el que cada anillo está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de anillo de carbono.
5 En ciertas realizaciones de fórmula IIIA o anillo de la fórmula IIIB, Ar se seleccionado de:



En ciertas realizaciones de fórmula IIIA o fórmula IIIB, m es 0. En otras realizaciones de las mismas; m es 1. En otras realizaciones de las mismas; m es 2. O, m es 3. En ciertas otras realizaciones de la mismas, m es 4.

25 Se describen aquí compuestos de fórmula IVA o fórmula IVB:

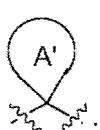


35 donde:

L es un enlace, O, S, SO, SO₂, C(O), NR', C₁₋₄ alifático, o CHR^L;
R^L es -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', o -N(R')₂; o

40

45



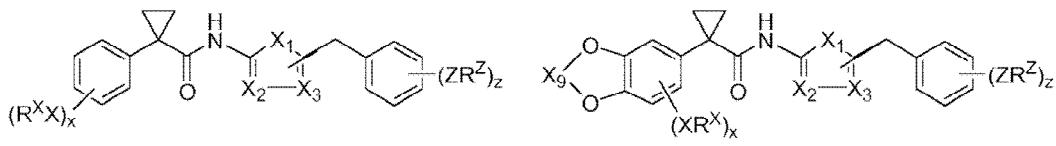
en el que el anillo A' es un anillo monocíclico 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S,
50 N o NH, en el que el anillo A' está opcionalmente sustituido con apariciones q de -QR^Q;
R' es como se ha definido anteriormente;
X₉ es CH₂ o CF₂;
X₁ es O, S o NR;
R es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; y
cada uno de X² y X³ se selecciona independientemente de CH o N.

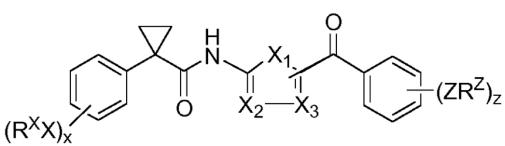
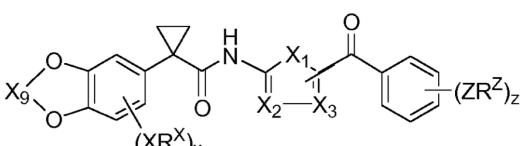
55

En otro ejemplo de fórmula IVA o fórmula IVB, L es C_{1-C4} alquilideno en el que hasta dos átomos de carbono están opcionalmente sustituidos por O, S o NR.

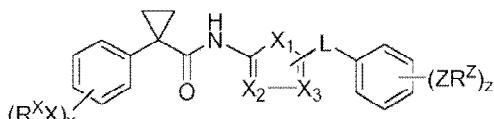
De acuerdo con un ejemplo descrito en la presente, L es -CH₂- , proporcionando así compuestos de fórmula IVA-1 o

fórmula IVB-1:



- 10 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o de fórmula IVB-1, X¹ es S, X² es N y X³ es CH.
- De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-1 o de fórmula IVB-1, X¹ es S, X² y X³ son ambos N.
- 15 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o la fórmula IVB-1, X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.
- De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o fórmula IVB-1, X¹ es O, X² es N y X³ es CH.
- 20 De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-1 o de fórmula IVB-1, X¹ es O, X² y X³ son ambos N.
- De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o fórmula IVB-1, X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.
- 25 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o fórmula IVB-1, X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄ alquilo.
- De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-1 o la fórmula IVB-1, X¹ es NR, X² y X³ son ambos N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄ alquilo.
- 30 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-1 o fórmula IVB-1, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.
- De acuerdo con un ejemplo descrito en la presente, L es -C(O), proporcionando así compuestos de fórmula IVA-2 o fórmula IVB-1:
- 35  
- IVA-2 IVB-2
- 45 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o de fórmula IVB-2, X¹ es S, X² es N y X³ es CH.
- De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-2 o de fórmula IVB-2, X¹ es S, X² y X³ son ambos N.
- 50 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o la fórmula IVB-2, X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.
- De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o la fórmula IVB-2, X¹ es O, X² es N y X³ es CH.
- De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-2 o de fórmula IVB-2, X¹ es O, X² y X³ son ambos N.
- 55 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o la fórmula IVB-2, X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.
- De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o la fórmula IVB-2, X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.
- 60 De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-2 o de fórmula IVB-2, X¹ es NR, X² y X³ son ambos N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.
- De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-2 o de fórmula IVB-2, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.
- 65 Según otra instancia, L es S, SO o SO₂, proporcionando así compuestos de fórmula IVA-3 o de fórmula IVB-3:

5



10

En la que L es S, SO, o S02.

15

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es S, X² es N, y X³ es CH.

15

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es S, X² y X³ son ambos N.

20

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.

20

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es S, X² es N y X³ es CH.

25

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es O, X² y X³ son ambos N.

25

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.

25

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

30

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es NR, X² y X³ son ambos N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

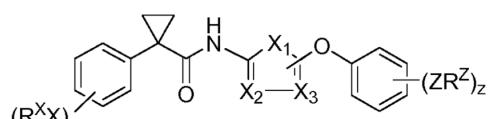
35

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-3 o de fórmula IVA-3, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

35

Según otra instancia L es 0, proporcionando así compuestos de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 :

40



45

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 , X¹ es S, X² es N, y X³ es CH.

50

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 , X¹ es S, y ambos son N.

50

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o fórmula IVA-4 , X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.

55

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o fórmula IVA-4 , X¹ es O, X² es N, y X' es CH.

55

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 , X¹ es O, X² y X³ son ambos N.

60

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 , X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.

65

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o fórmula IVA-4 , X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

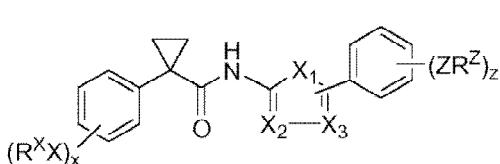
De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-4 o de fórmula IVA-4 , X¹ es NR, X² y X³ son ambos N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

65

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-4 o fórmula IVA-4, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

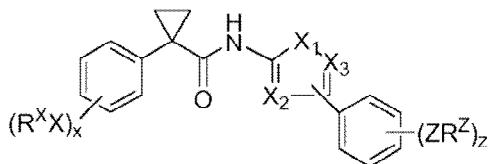
Según otra instancia, L es un enlace, proporcionando así compuestos de fórmula IVA-5 o de fórmula IVA - 6:

5



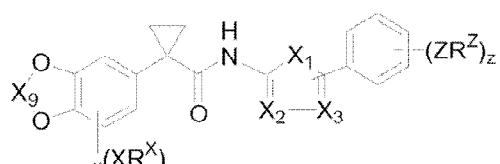
10

IVA-5

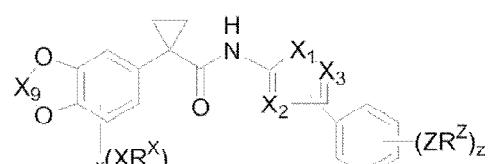


IVA-6

15



IVB-5



IVB-6

20

Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es S, X² es N, y X³ es CH.

25 Conforme a otra instancia de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es S, X² y X³ ambos son N.

Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.

30 Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es O, X² es N, y X³ es CH.

Conforme a otro ejemplo de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es O, X² y X³ ambos son N.

Conforme a un caso de fórmula IVA-5 ó IVB-5, X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.

35 Conforme a un caso de fórmula IVA-5 ó IVB-5, X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

Conforme a otro ejemplo de fórmula IVA-5 o IVB-5, X¹ es NR, X² y X ambos son N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄ alquilo.

40

Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-5 ó IVB-5, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

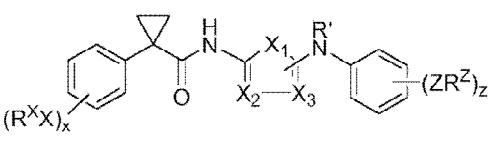
45 Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-6 ó IVB-6, X¹ es S, X² es N, y X³ es CH.

Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-6 ó IVB-6, X¹ es O, X² es N, y X³ es CH.

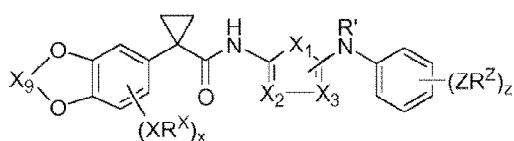
Conforme a un ejemplo de fórmula IVA-6 ó IVB-6, X¹ es O, X² es CH, y X³ es N.

50 De acuerdo con otro ejemplo, L es -NR'-, divulgando de este modo compuestos de la fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7:

55



IVA-7



IVB-7;

60

donde:

R' es hidrógeno o R^D;

R^D es C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con -OH, -O(C₁₋₄alifático), -S(C₁₋₄alifático), CF₃, -OCF₃, -SCF₃, halo, NH₂, NHR, N(R)₂, C(O)OH, C(O)O(C₁₋₄alifático), NHC(O)(C₁₋₄alifático), o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene hasta 4 hctcroatoms seleccionado de O, N, o S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo o (C₁₋₄alifático)_p-Y;

p es 0 o 1;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, SR, NH₂, NHR, N(R)₂, COOH, o COOR;

R es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

5 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVA-7, X¹ es S, X² es N, y X³ es CH.

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es S, X² y X³ son ambos N.

10 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es S, X² es CH, y X³ es N.

10 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es 0, X² es N, y X³ es CH.

De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es O, X² y X³ son ambos N.

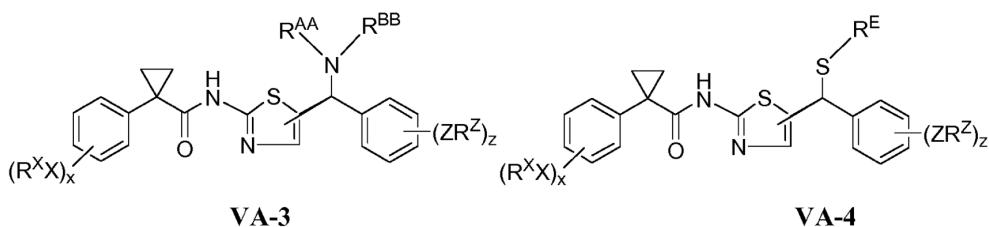
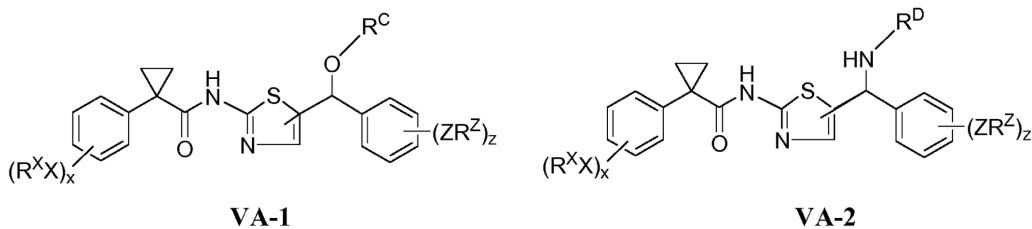
15 De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es 0, X² es CH, y X³ es N.

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es NR, X² es N, y X³ es CH. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

20 De acuerdo con otro ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es NR, X² y X³ son ambos N. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄alquilo.

De acuerdo con un ejemplo de fórmula IVA-7 o de fórmula IVB-7, X¹ es NR, X² es CH, y X³ es N. En un caso, R es hidrógeno. O R es C₁₋₄alquilo.

25 Además, se describen compuestos de fórmula VA-1, fórmula VA-2, fórmula VA-3, o fórmula VA-4:



Donde:

50

Cada uno de R^{AA}, R^{BB}, R^C, R^D y R^E es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -OH, -O(C₁₋₄alifático), -S(C₁₋₄alifático), - CF₃, -OCF₃, -SCF₃, halo, NH₂, NHR, N(R)₂, C(O)OH, C(O)O(C₁₋₄alifático), NHC(O)(C₁₋₄alifático), o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo o (C₁₋₄alifático) - y;

55 p es 0 o 1;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, SR, NH₂, NHR, N(R)₂, COOH o COOR;

60 R es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

R^{AA} y R^{BB}, tomados junto con el átomo de nitrógeno, es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo o (C₁₋₄alifático)-Y;

65 p es 0 o 1;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, SR, NH₂, NHR, N(R)₂, COOH o COOR; y R es hidrógeno o C₁₋₄ alifático.

En ciertas realizaciones, R^C es C₁₋₄ alquilideno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de -OH, -O(C₁₋₄alkyl), NH(C₁₋₄ alquilo) o N(C₁₋₄ alquilo)₂. En otras realizaciones, R^C es alquilideno C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo, (C₁₋₄ alifáticos), (C₁₋₄ alifáticos)-Y, donde Y es halo, -OH, o -O(C₁₋₄ alquilo).

Las realizaciones preferidas de R^C en el presente invento incluyen hidrógeno, metoxi, etoxi, -(CH₂)₂-(4-hidroxi-1-piperidilo), -(CH₂)₃-(4-hidroxi-1-piperidilo), -(CH₂)₄-(4-hidroxi-1-piperidilo), etilmethylamino-etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-metoxietilo, isopropilo, (2-metoximetilo-1-pirrolidinilo)etilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, tetrahidrofurano-3-ilmetilo, (pirrolidina-2-ona-5-il)metilo, (pirrolidina-1-il) etilo, dimetilaminoetilo, 1-piperidiletido, alilo, n-propilo, diisopropilaminoetilo, y (N-morfolino)etilo.

En una realización de fórmula VA-1:

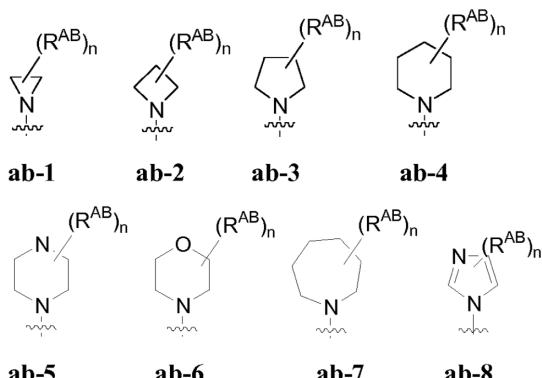
- a. z es 0-2 en y ZR^Z juntos se selecciona de halo, OMe, OEt, CN, C(O)NH₂, Me, Et, NH₂, COOH, SO₂Me, N(Me₂, o N(Et)₂;
- b. x es 0-2 en y XR^X juntos se selecciona de halo, OMe, OEt, CN, C(O)NH₂, Me, Et, NH₂, COOH, SO₂Me, N(Me₂, N(Et)₂, OCF₃ y SMe; y
- c. R^C es hidrógeno, -(CH₂)₂-(4-hidroxi-1-piperidilo), -(CH₂)₃-(4-hidroxi-1-piperidilo), -(CH₂)₄-(4-hidroxi-1-piperidilo), (etilmethylamino)etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-metoxietilo, isopropilo, (2-metoximetilo-1-pirrolidinilo)etilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, tetrahidrofurano-3-ilmetilo, (pirrolidina-2-ona-5-il)metilo, (pirrolidina-1-il)etilo, dimetilaminoetilo, 1-piperidiletido, alilo, n-propilo, diisopropilaminoetilo, o (N-morfolino)etilo.

En ciertas realizaciones, R^D es C₁₋₄ alquilideno opcionalmente sustituido con -OH, -O(C₁₋₄alquilo), NH (alquilo C₁₋₄), o N(C₁₋₄ alquilo)₂. En otras realizaciones, R^D es C₁₋₄ alquilideno opcionalmente sustituido con anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo, (C₁₋₄ alifático), (C₁₋₄ alifático)-Y, donde Y es halo, -OH, o -O(C₁₋₄alquilo).

Las realizaciones preferidas de R^D incluyen (N-morfolino)etilo, (N-morfolino) propilo, dimetilaminoetilo, o (N-piperidilo)etilo.

En una realización de fórmula VA-2:

- a. z es 0-2 en y ZR^Z juntos se selecciona de halo, OMe, OEt, CN, C(O)NH₂, Me, Et, NH₂, COOH, SO₂Me, N(Me₂, o N(Et)₂;
 - b. x es 0-2 y -X-R^X juntos se selecciona de halo, OMe, OEt, CN, C(O)NH₂, Me, Et, NH₂, COOH, SO₂Me, N(Me₂, N(Et)₂, OCF₃, o SMe; y
 - c. R^D es (N-morfolino)etilo, (N-morfolino) propilo, dimetiloaminoetilo, o (N-piperidilo)etilo.-
- En ciertas realizaciones de fórmula VA-3, cada uno de R^{AA} y R^{BB} es independientemente C₁₋₄ alquilideno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de OH, -O(C₁₋₄alquilo), NH(C₁₋₄ alquilo), o N(C₁₋₄alquilo)₂. En otras realizaciones, R^{AA} y R^{BB} es C₁₋₄ alquolideno opcionalmente sustituido con el anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo, (C₁₋₄ alifático), (C₁₋₄ alifático)-Y, donde Y es halo, OH, o O(C₁₋₄ alquilo).
- R^{AA} y R^{BB} incluyen Me, Et, propilo, butilo, alilo, hidroxietilo, dihidroxipropilo, o diisopropilaminoctilo.
- En ciertas realizaciones, R⁺ y R^DD, tomados junto con el átomo de nitrógeno, se selecciona de:

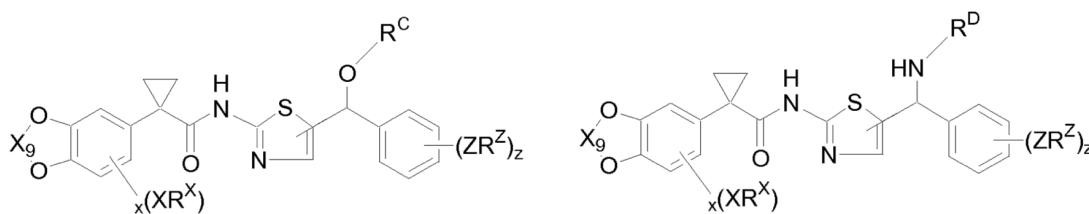


R^{AB} preferidos incluyen metoximetilo, metoxietilo, alilo, metilo, -OH, hidroximetilo, hidroxietilo, etiloendioxi, COOH, CONH₂, o C(O)CH₃.

5 De acuerdo con una realización de fórmula VA-4, R^E es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -OH, -O(C_{1-4} alifático), -S(C_{1-4} alifático), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, halo, NH₂, NHR, N(R)₂, C(O)OH, C(O)O(C_{1-4} alifático), o NHC(O)(C_{1-4} alifático). Las realizaciones preferidas de R^E incluyen -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₄OH, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂NMe₂, -(CH₂)₂NEt₂, -(CH₂)₂NHC(O)Me, -(CH₂)COOH, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)COOMe, -(CH₂)CH(NH₂)COOH, o (CH₂)₂CH(NH₂)COOH.

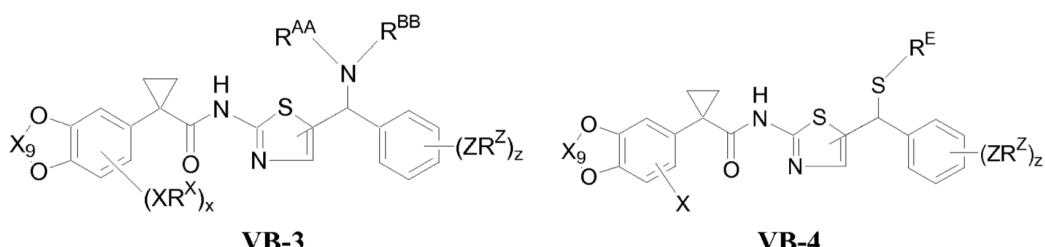
10 De acuerdo con otra forma de realización, se describen compuestos de fórmula VB-1, fórmula VB-2, fórmula VB-3, de fórmula VB4:

15



20

25



30

35 donde:

cada uno de R^{AA} , R^{BB} , R^C , R^D y R^E es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -O(C_{1-4} alifático), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, halo, NH₂, NHR, -N(R)₂, o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo O(C_{1-4} alifático)

40

p es 0 o 1;

45 Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, SR, NH₂, NHR, -N(R)₂, COOH, o COOR; R^{AA} y R^{BB} , tomados junto con el átomo de nitrógeno, es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de oxo O(C_{1-4} alifático)_p-Y;

50

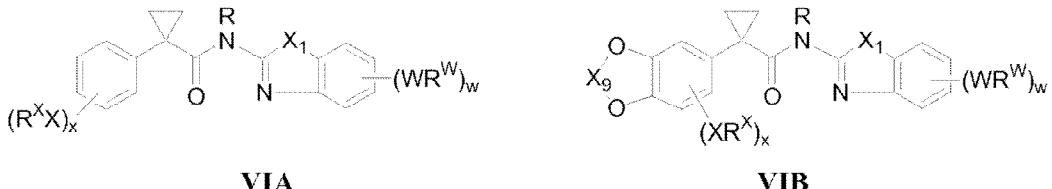
p es 0 o 1;--

55 Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, SR, NH₂, NHR, -N(R)₂, COOH, o COOR; y R es hidrógeno o C_{1-4} alifático.

[00159] De acuerdo con otro ejemplo, descritos en esta memoria son compuestos de fórmula VIA o de fórmula

VIB:

55



65

en la que:

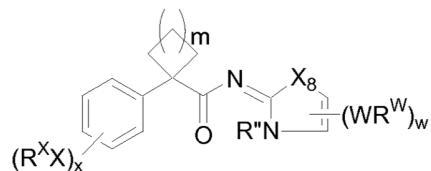
X¹ es O, S, o NR;

R es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; y
X⁹ es CH₂ o CF₂.

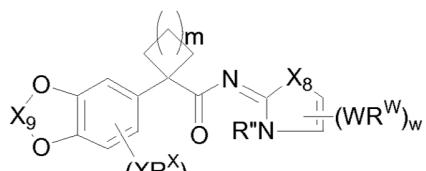
5 De acuerdo con un ejemplo de fórmula VIIA, X¹ es S. O, X¹ es O. O, X¹ es NR. En un caso, R es hidrógeno. O, R es C₁₋₄ alquilo.

De acuerdo con un ejemplo de fórmula VIIB, X¹ es S. O, X¹ es O. O, X¹ es NR. En un caso, R es hidrógeno. O, R⁺ es C₁₋₄ alquilo.

10 De acuerdo con otro ejemplo, se divultan aquí compuestos de la fórmula VIIA o fórmula VIIB:



VIIA



VIIB

20 en el que:

m es 0-4;

X₈ es O o S;

X₉ es CH₂ o CF₂; y

25 R'' es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con NH(C₁₋₄ alquilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, o C(O)O(C₁₋₄ alquilo).--

En ciertos casos de fórmula VIIA o fórmula VIIB, m es 0. O, m es 2 o 3.

30 En cierta instancia de fórmula VIIA o de fórmula VIIB, R'' es metilo, CH₂C(O)OMe, o CH₂CH₂N(Et)₂.

En cierta instancia de fórmula VIIA o de fórmula VIIB, X₈ es S. O, X₈ es O.

35 Los compuestos ejemplares de la presente invención, y los compuestos descritos en el presente documento, se exponen en adelante en la Tabla 1.

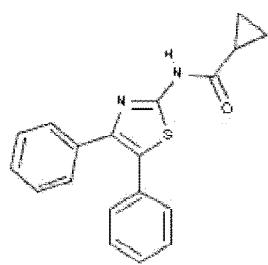
Solamente aquellos compuestos que se ubican dentro del alcance definido en la reivindicación 1, están compuestos de la presente invención.

Tabla 1

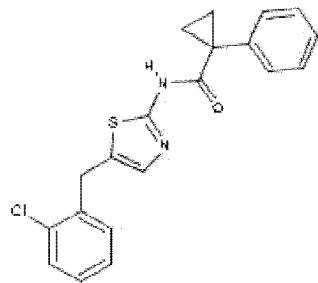
40

Nº de comp.	Compuesto	Nº de comp.	Compuesto
45		55	
50		55	
55	1	55	
60		65	

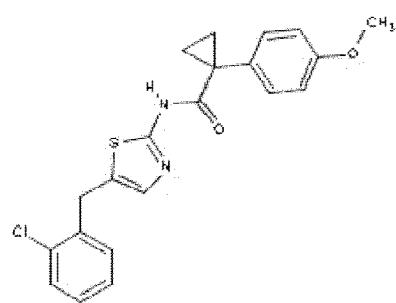
3



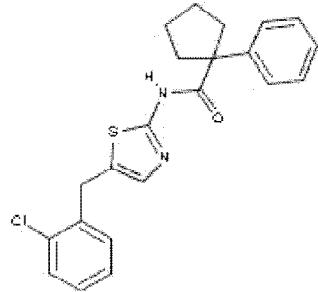
5

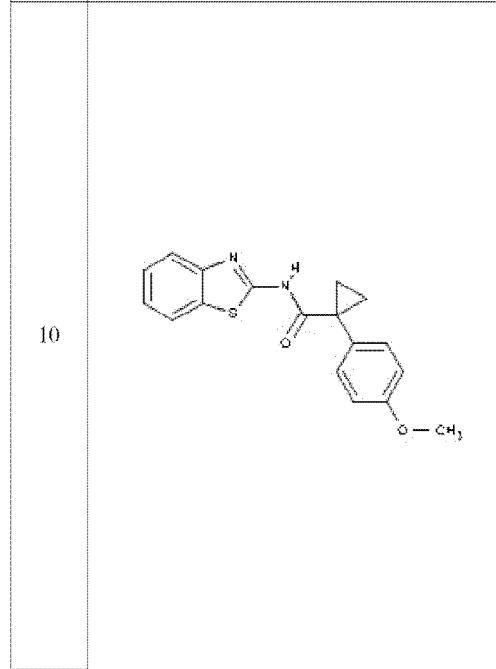
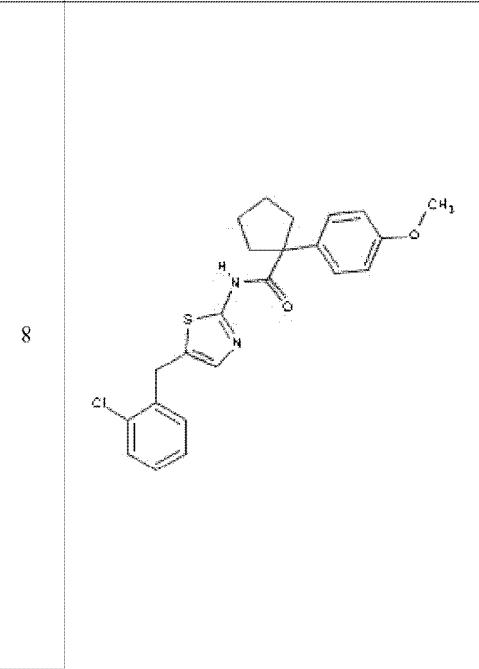
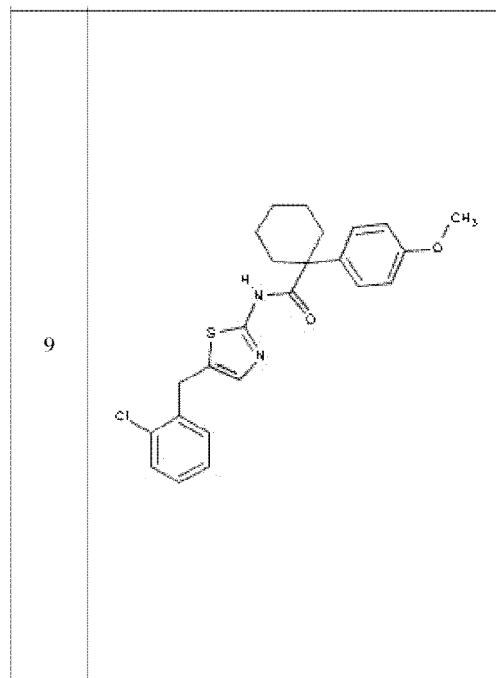
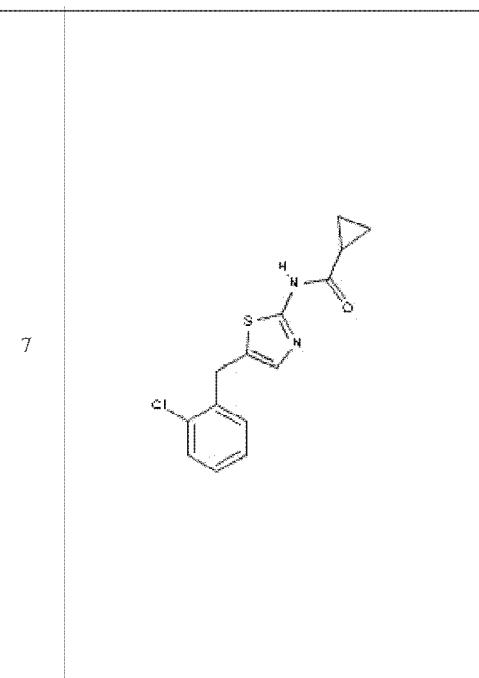


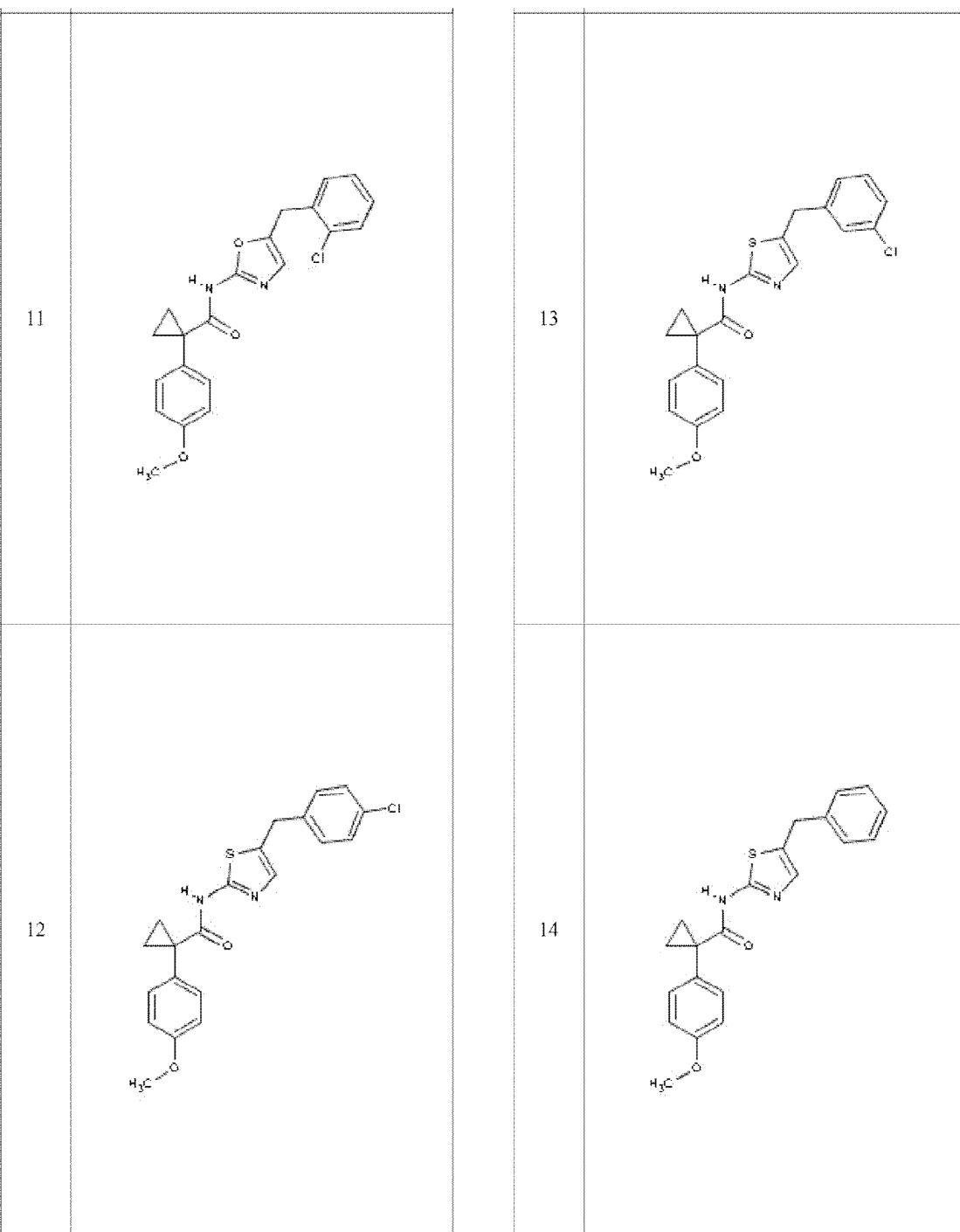
4

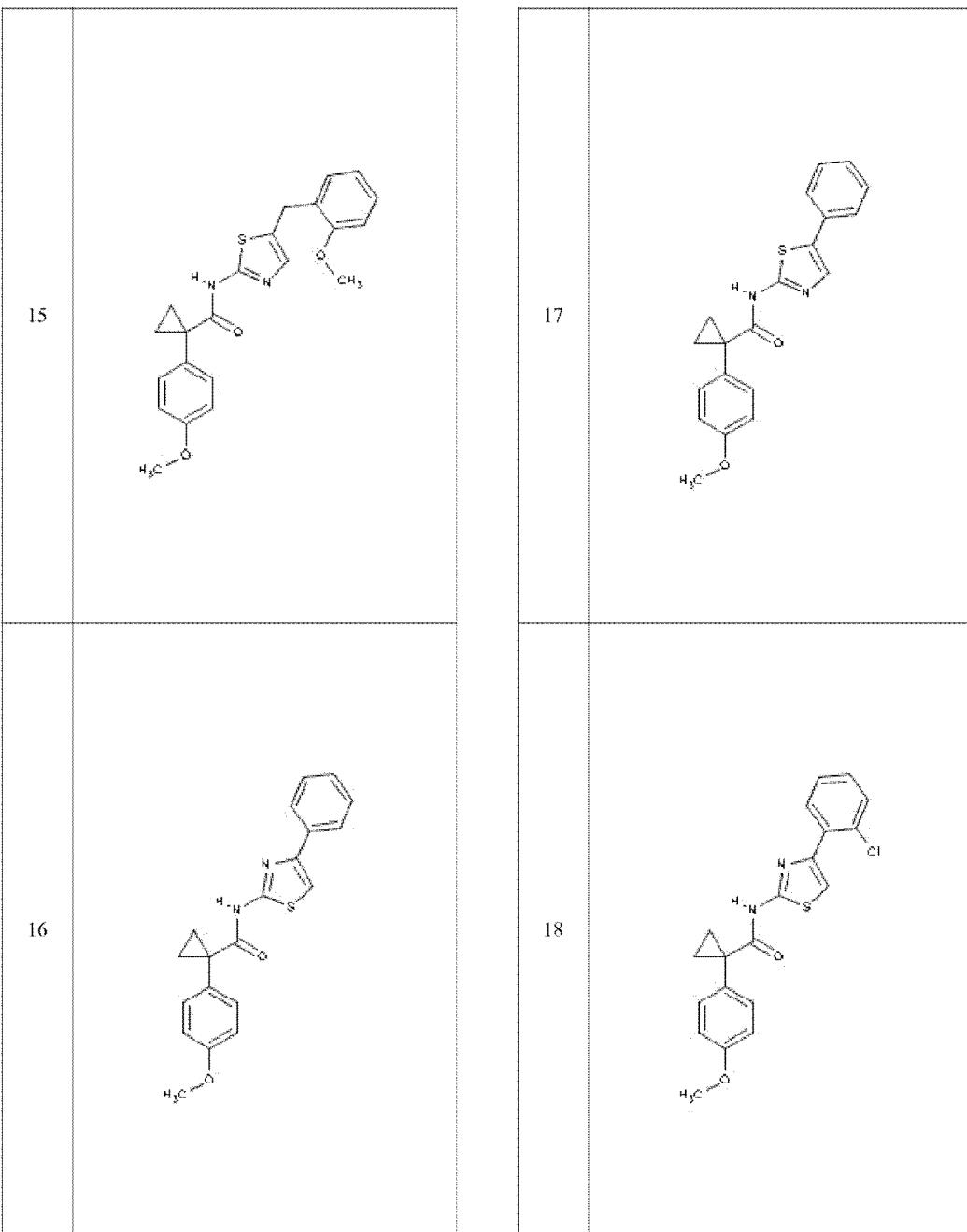


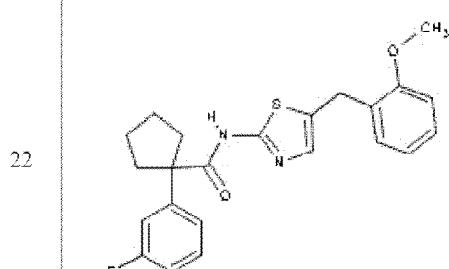
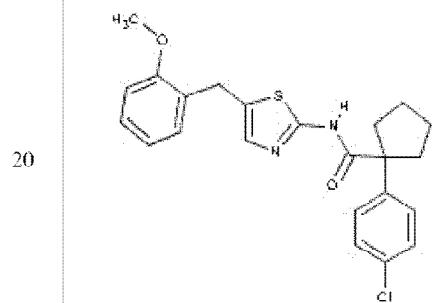
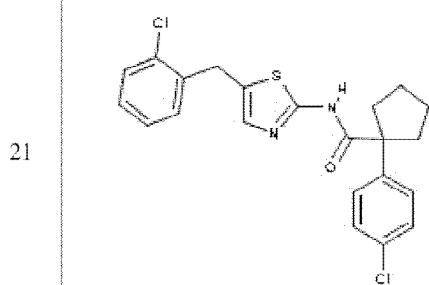
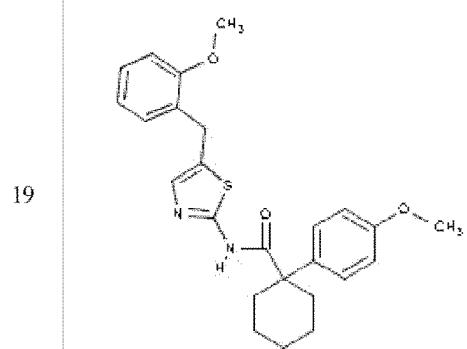
6

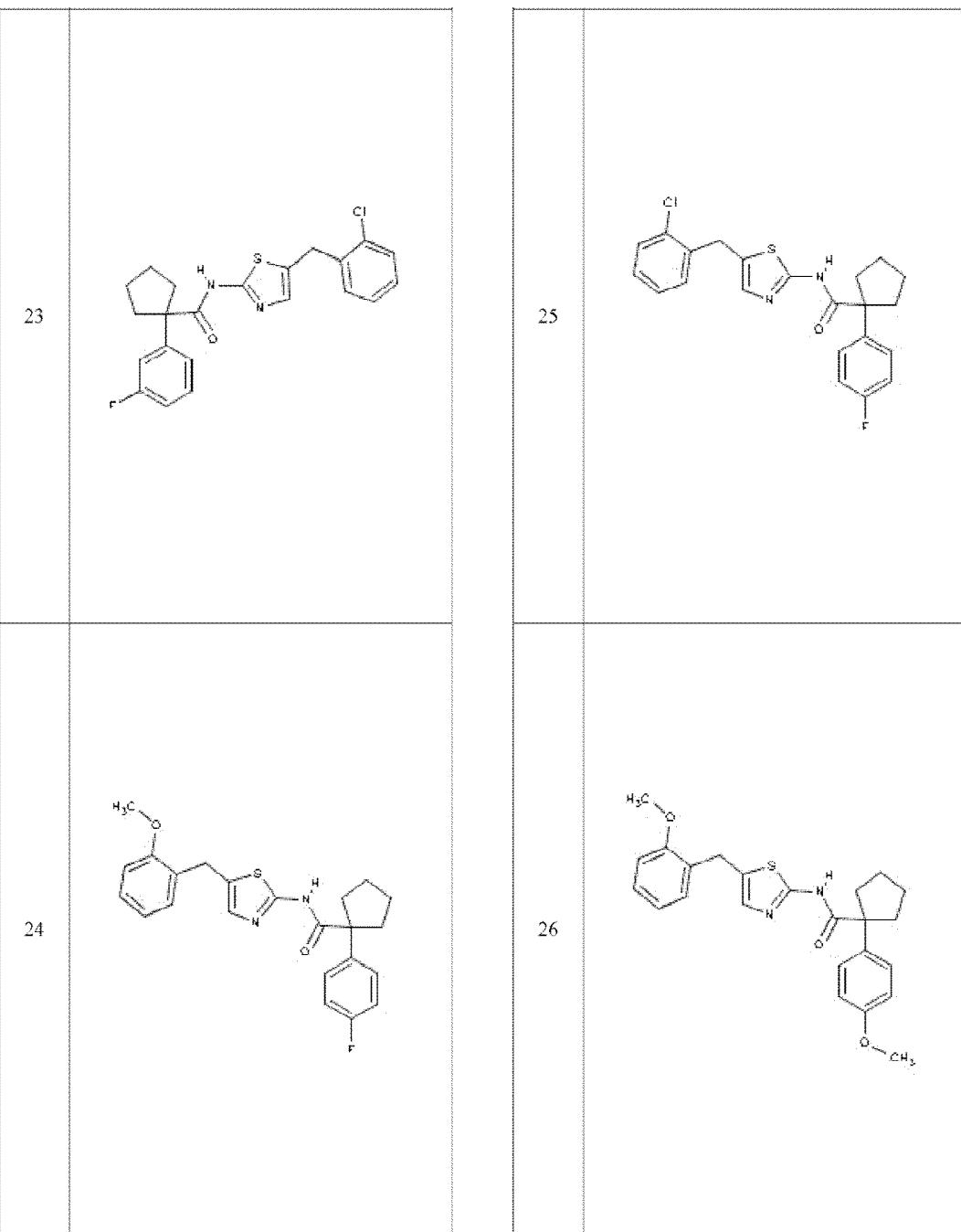




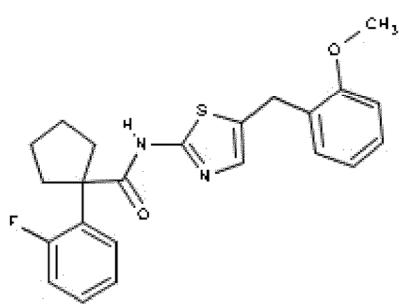




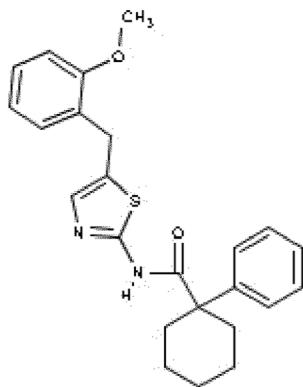




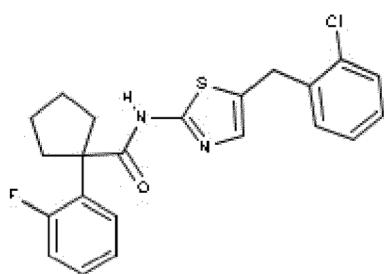
27



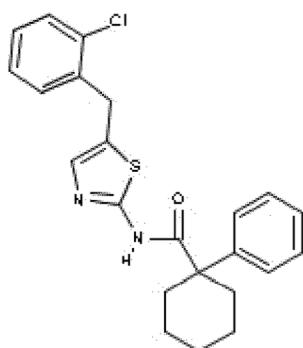
29

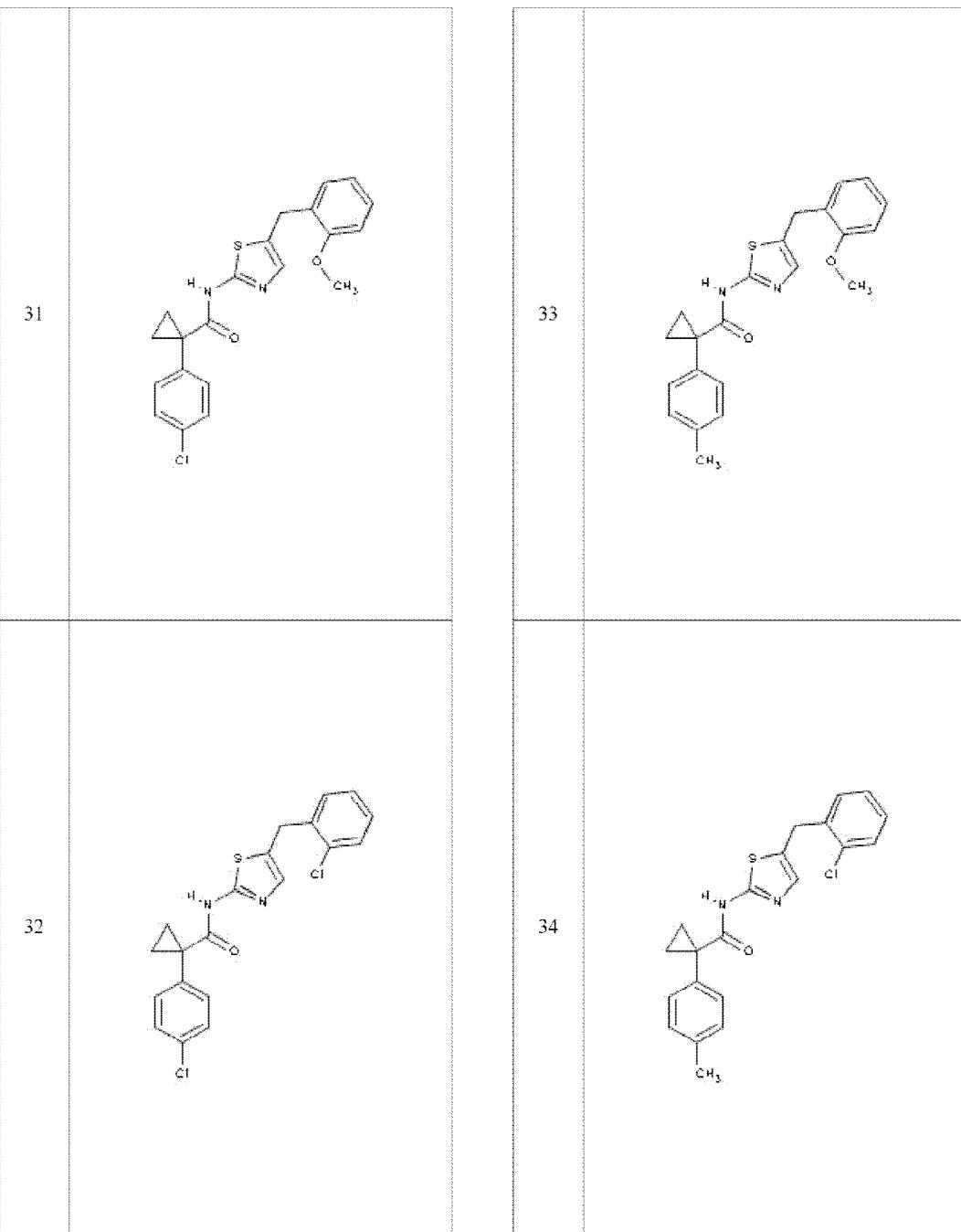


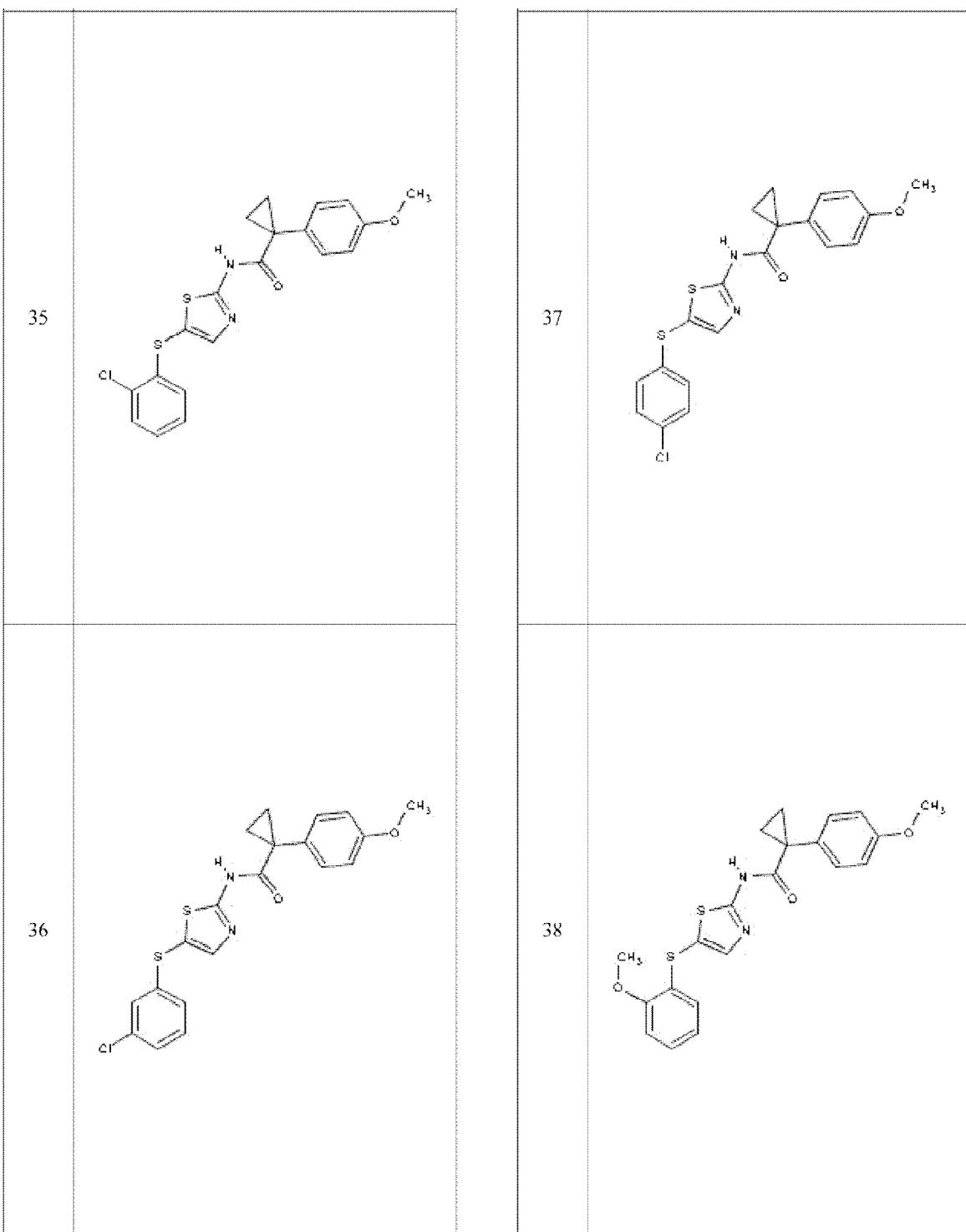
28



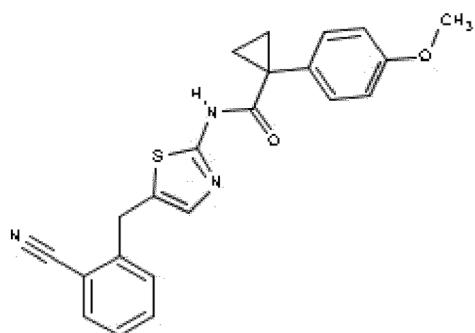
30



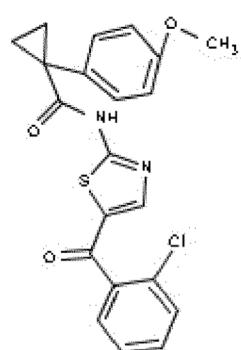




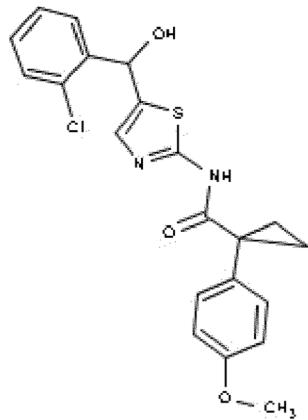
42



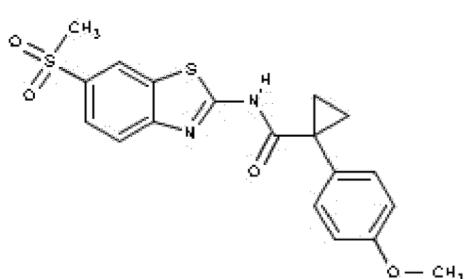
43

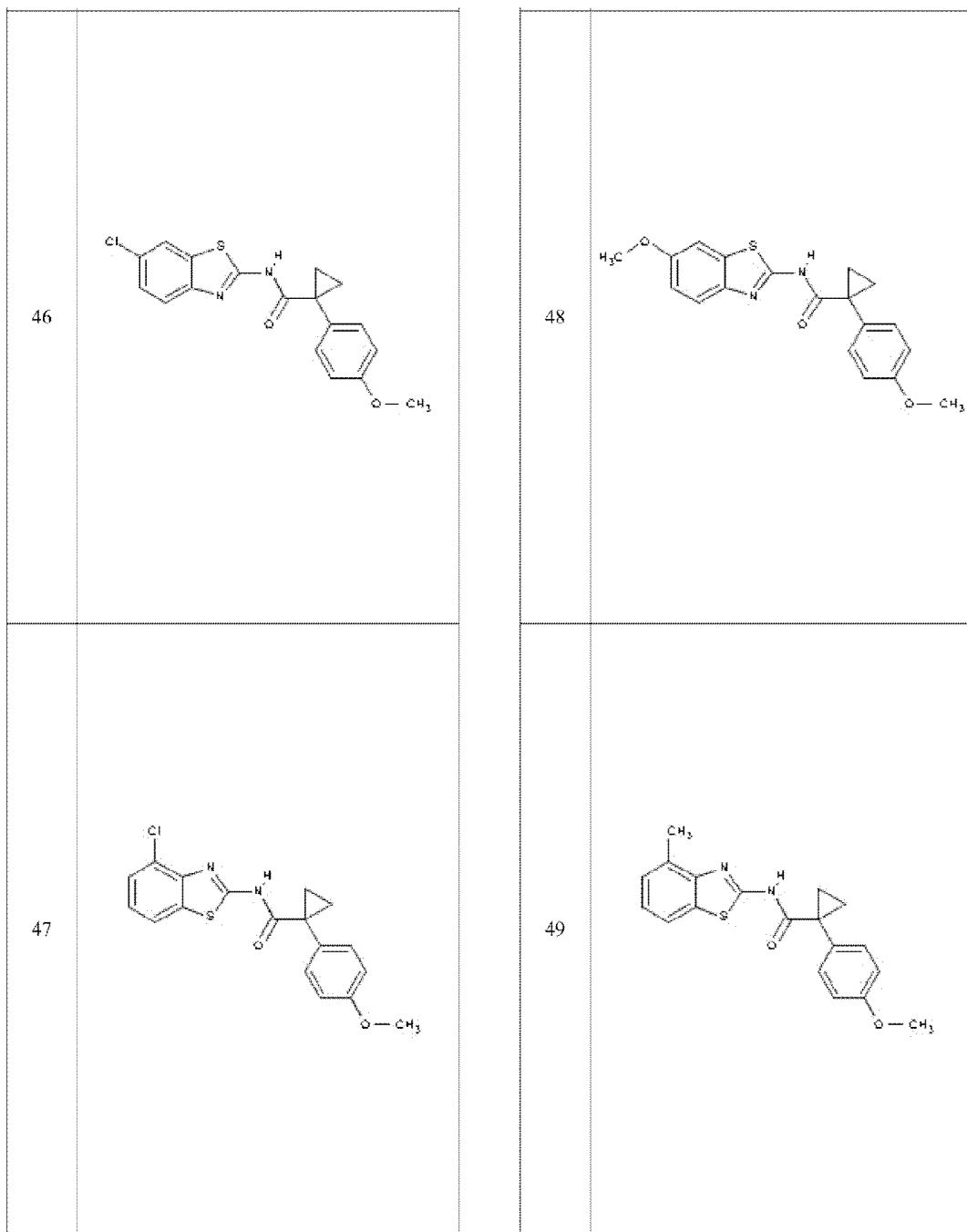


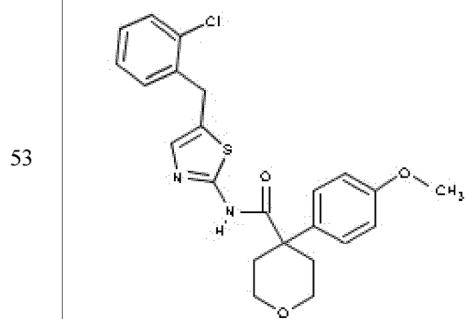
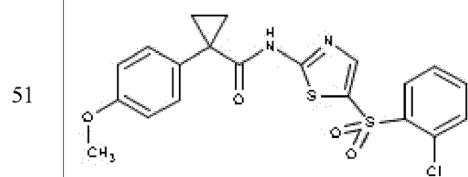
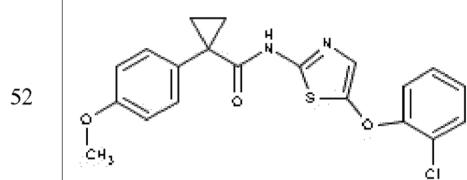
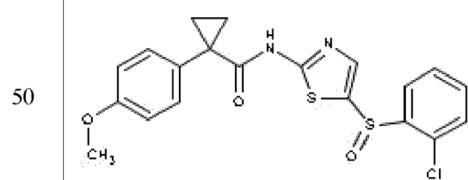
44

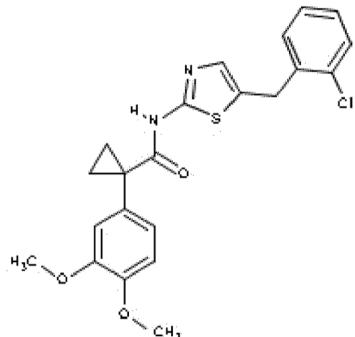
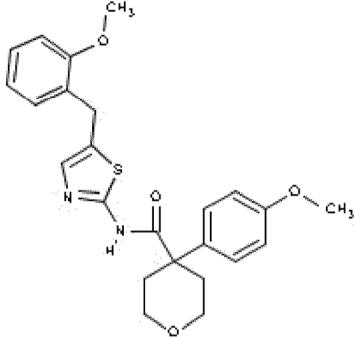
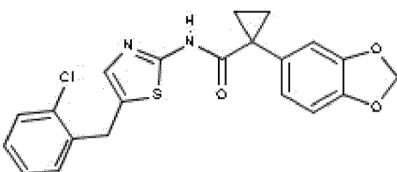
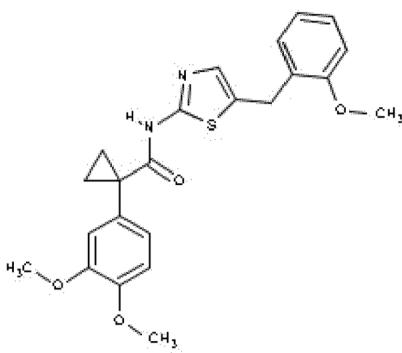


45

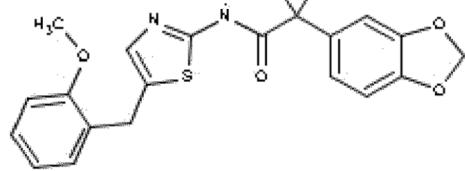




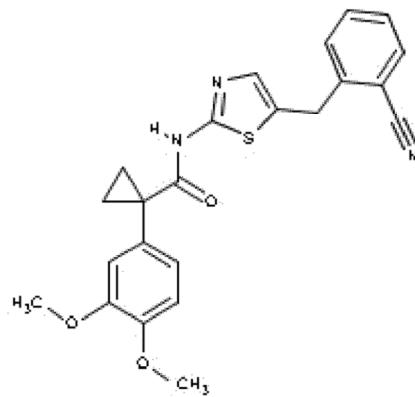


	54			56	
	55			57	

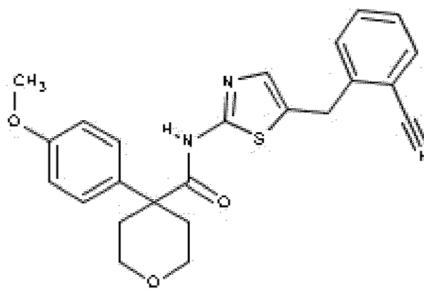
58



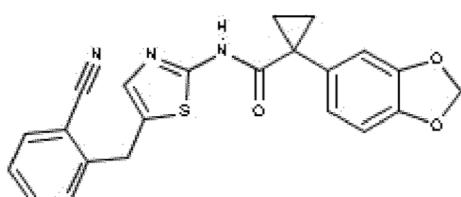
60

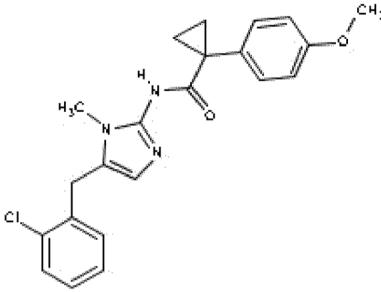
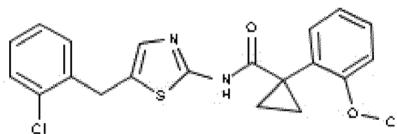
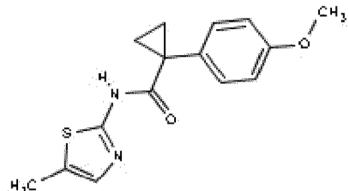
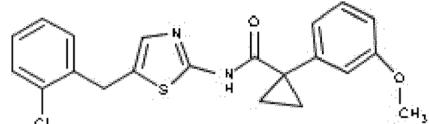


59

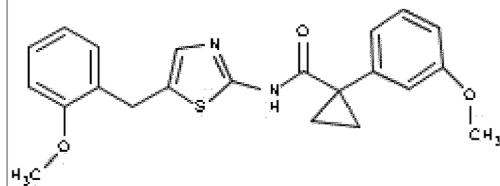


61

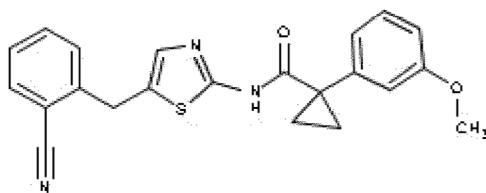


62		64	
63		65	

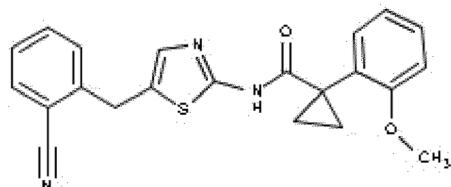
66



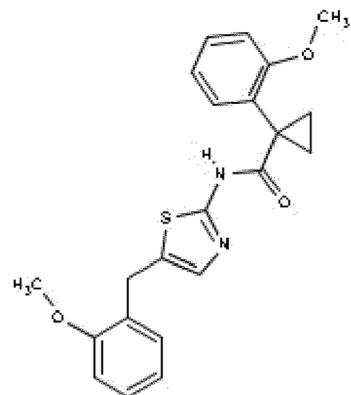
68

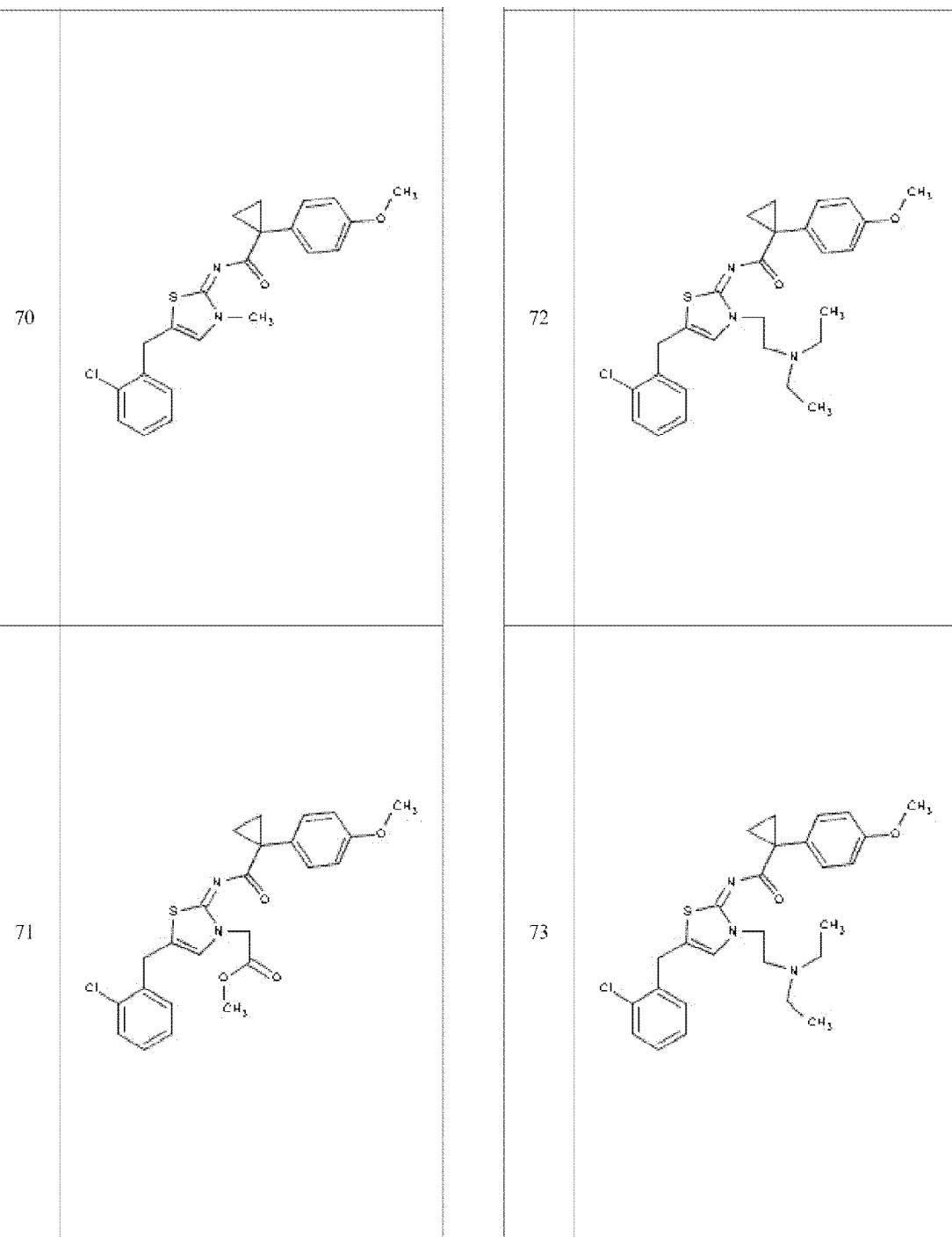


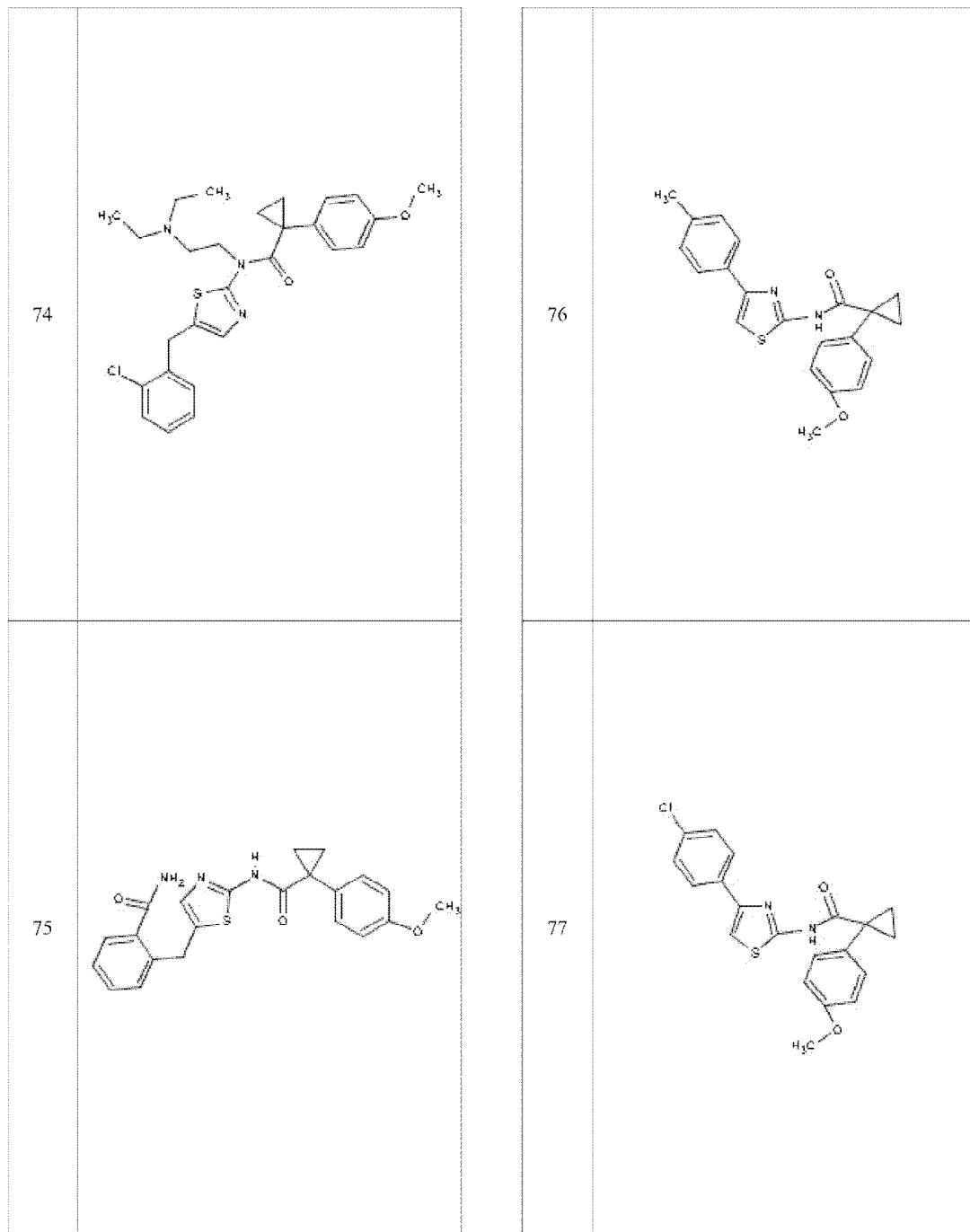
67

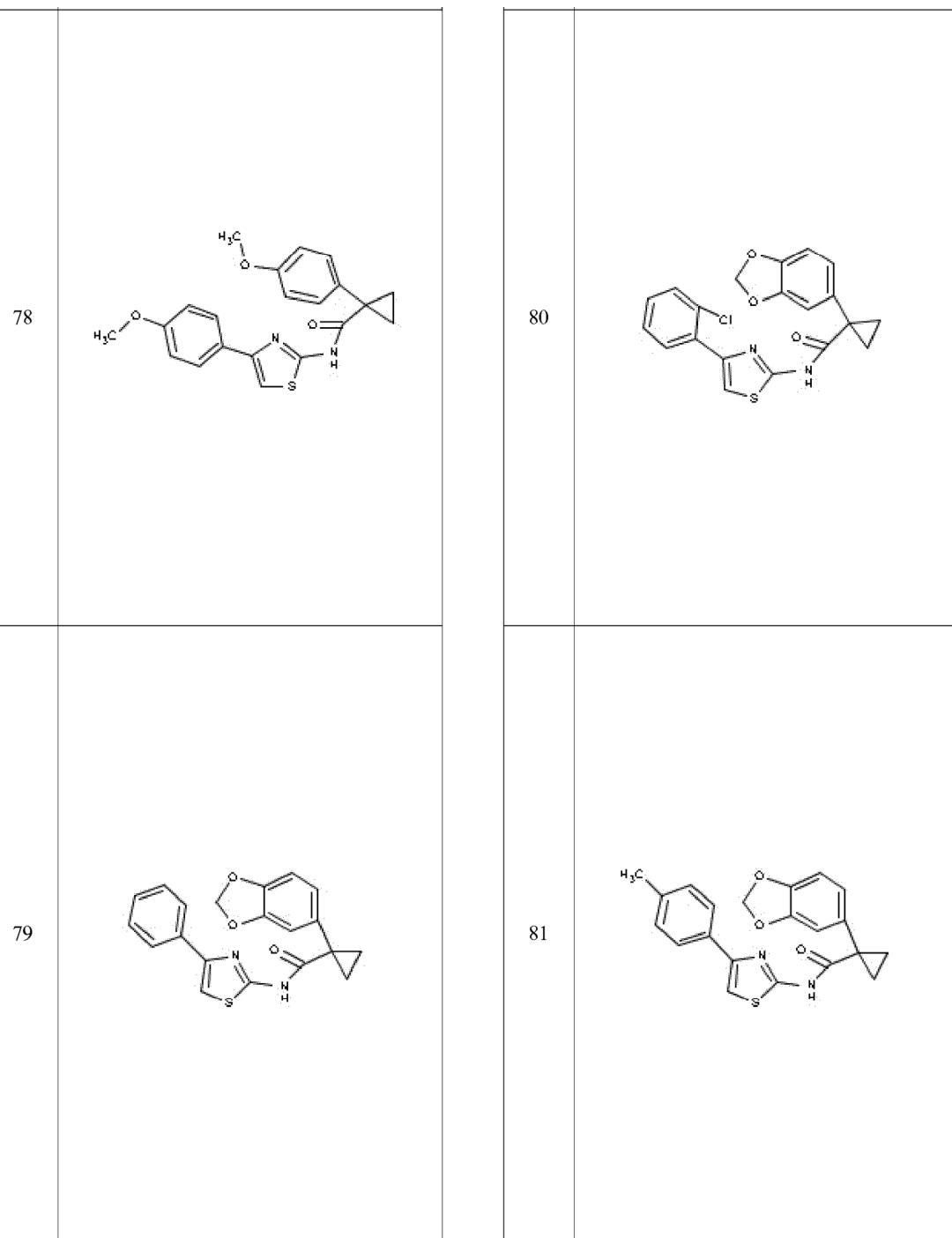


69

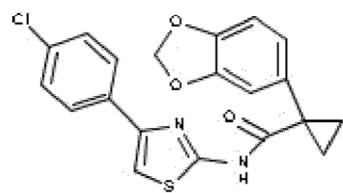




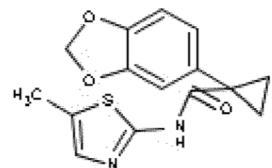




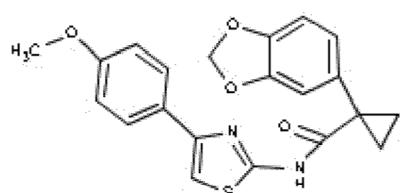
82



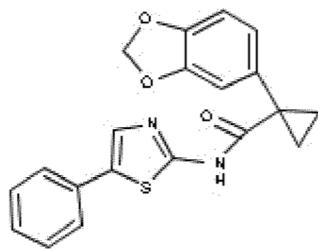
84

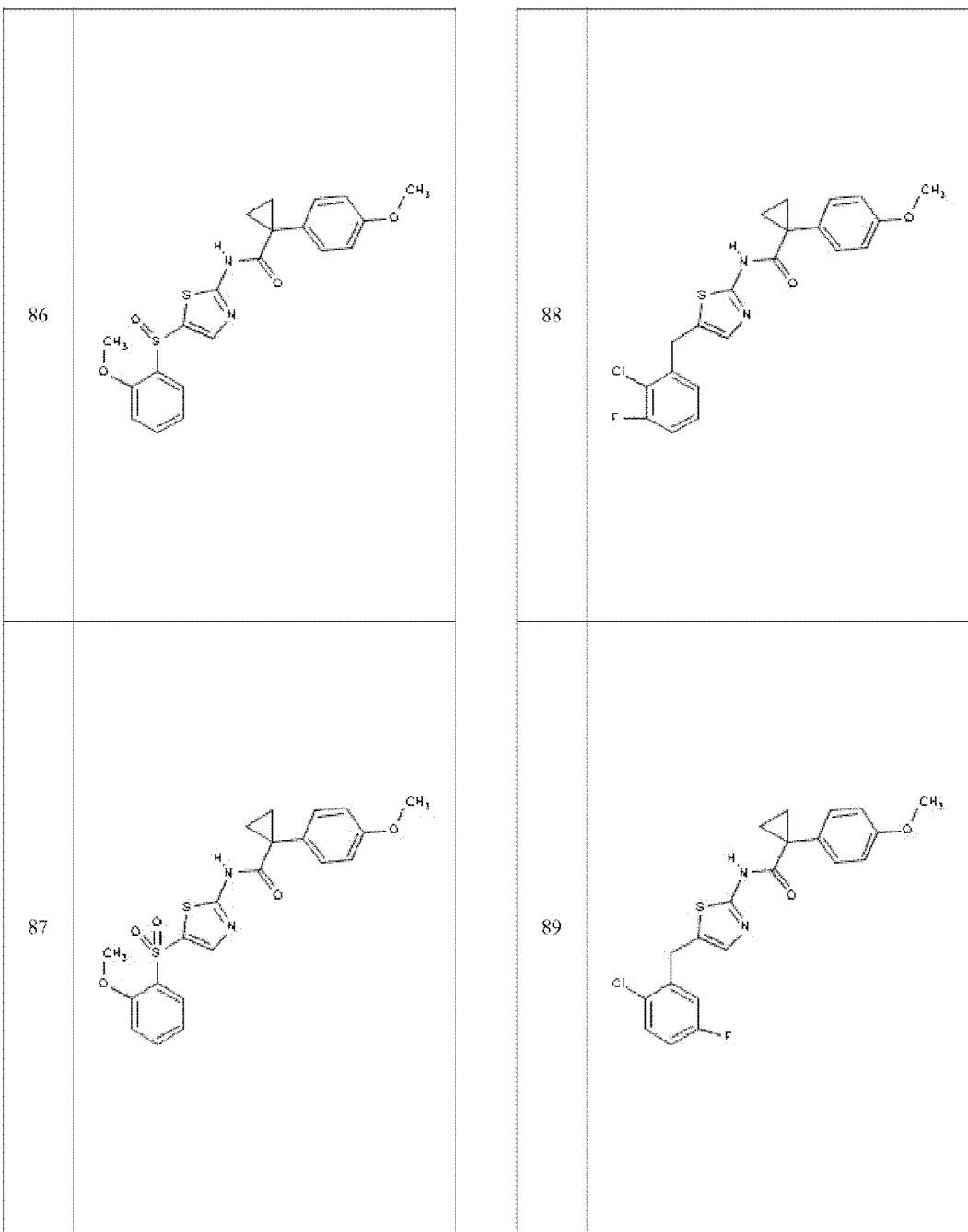


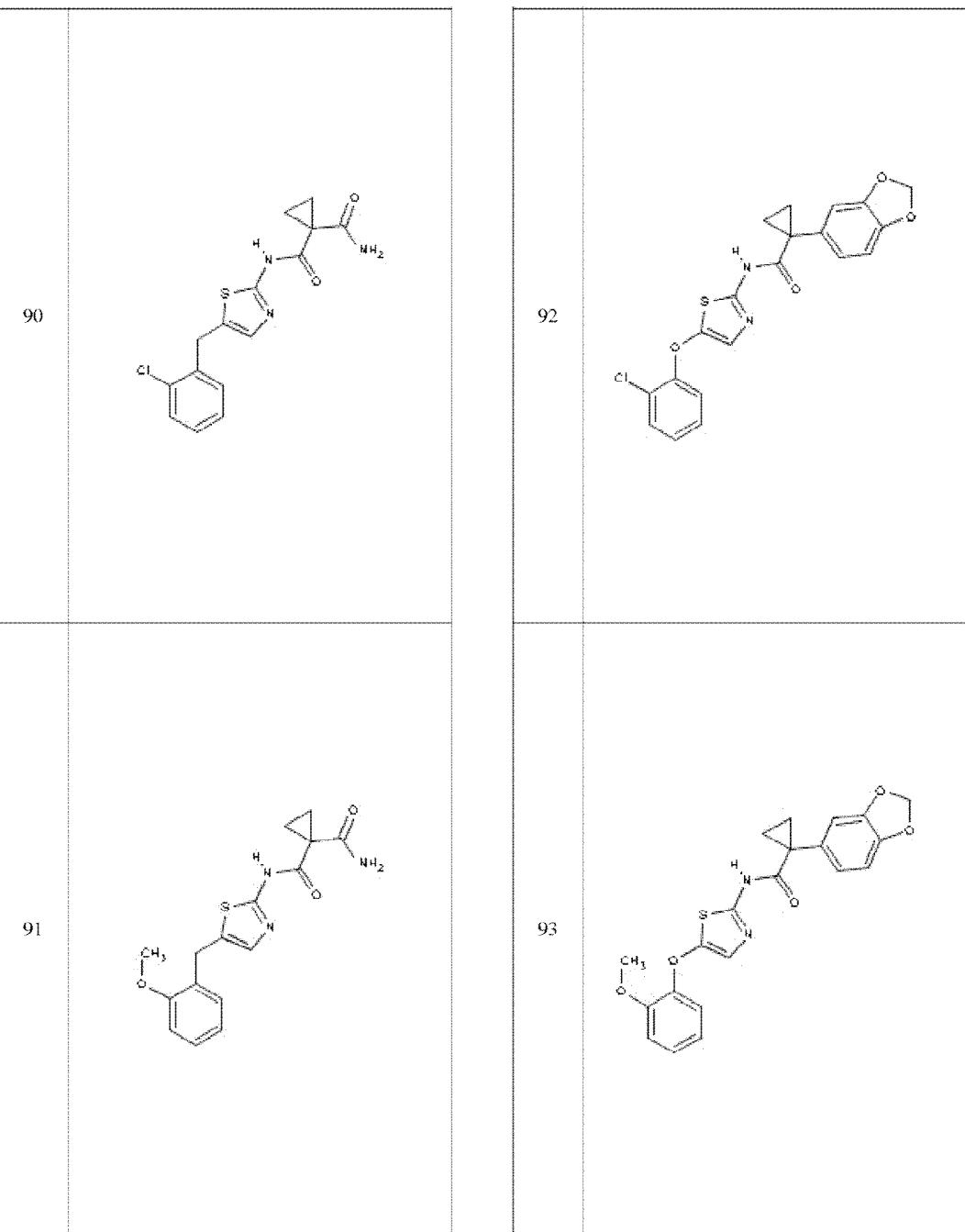
83

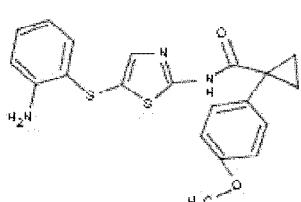
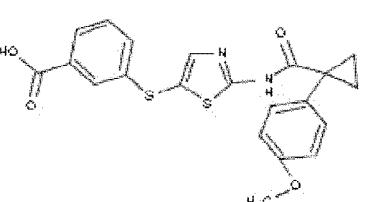
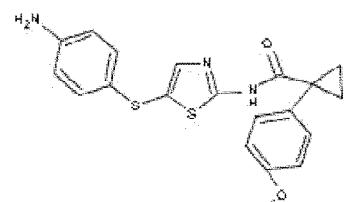
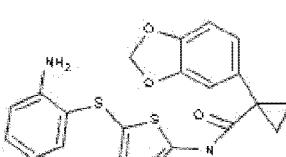


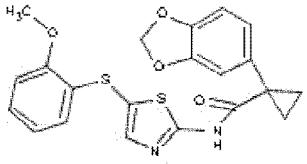
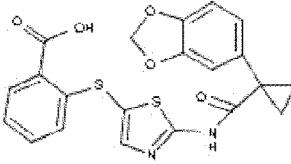
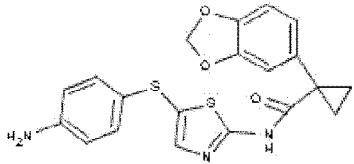
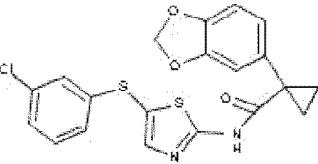
85

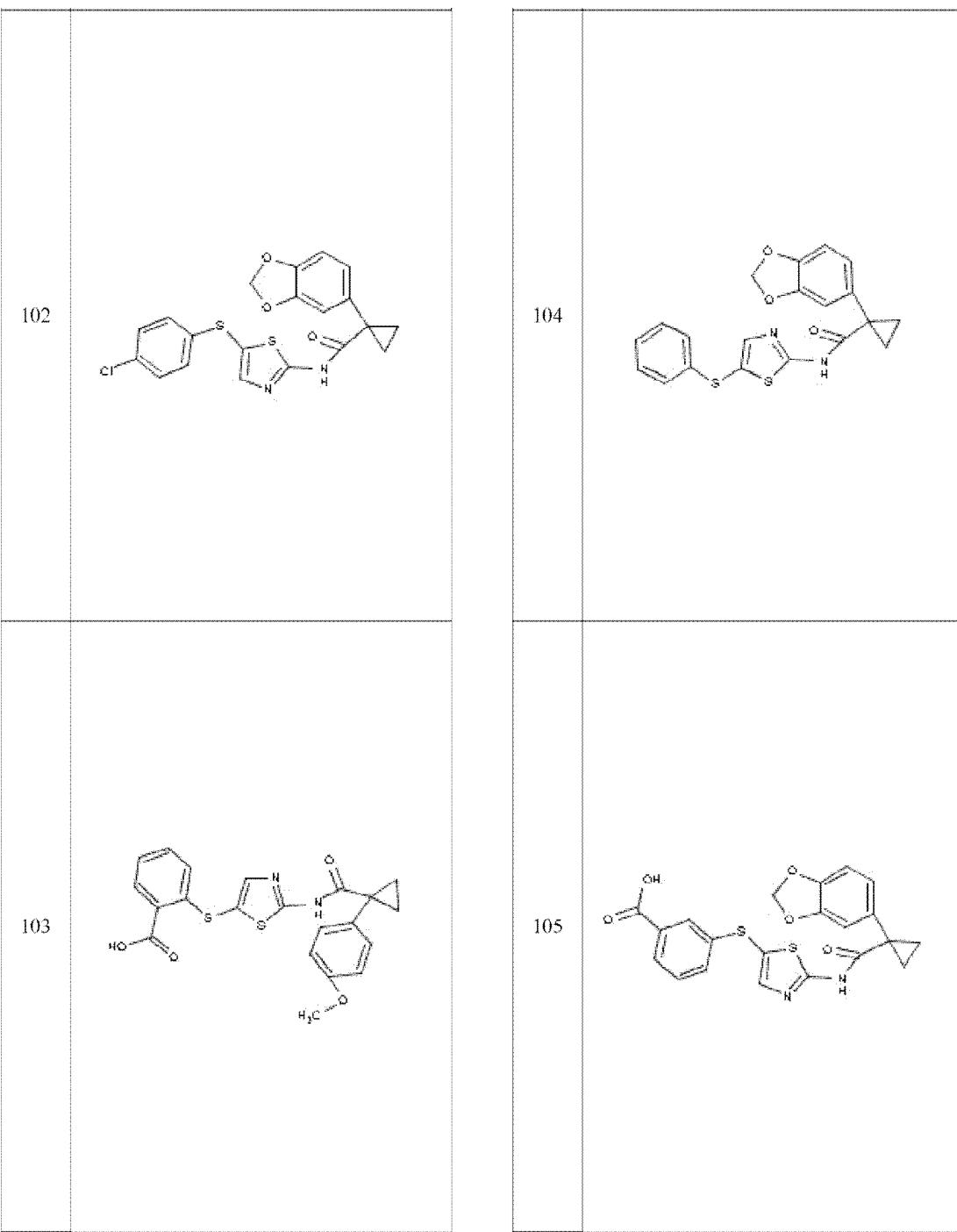




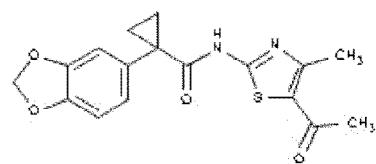


94		96	
95		97	

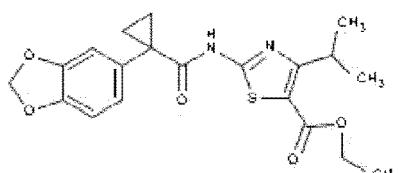
98		100	
99		101	



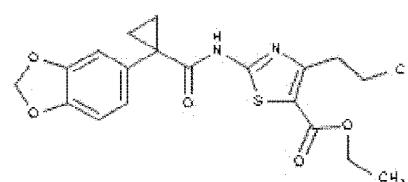
106



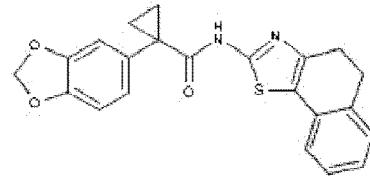
108

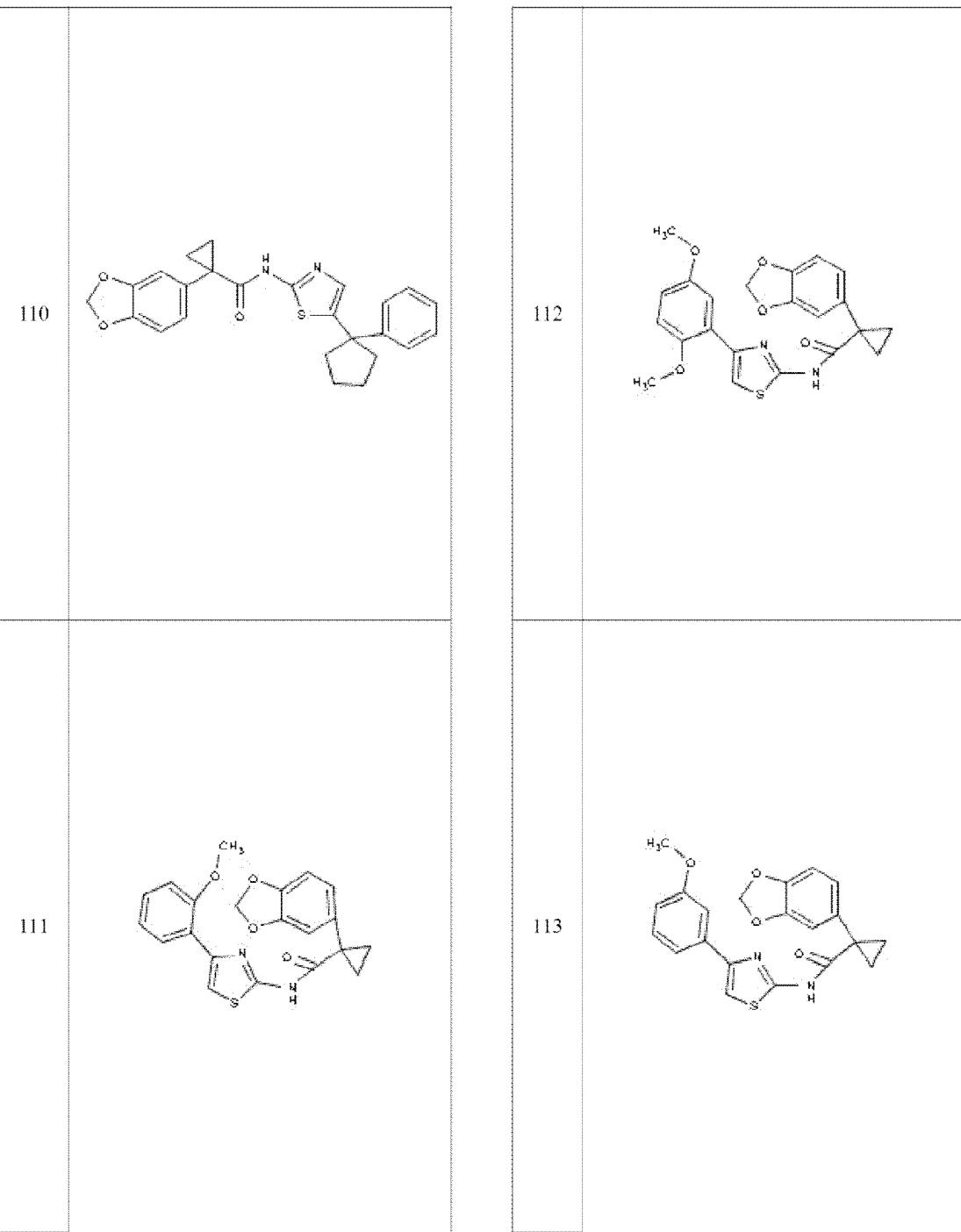


107

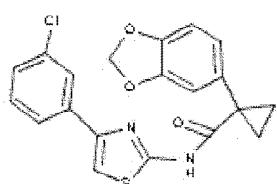


109

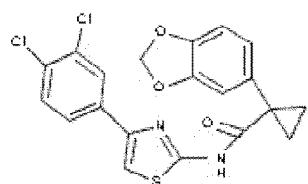




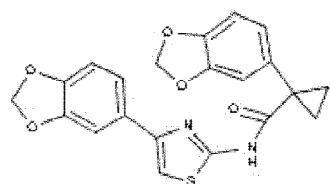
114



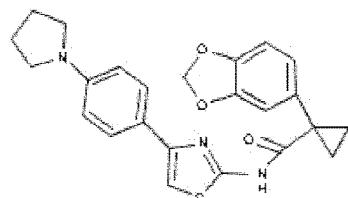
116



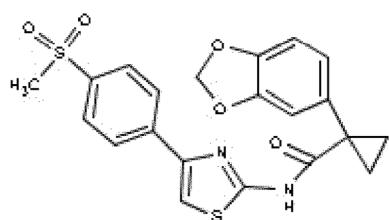
115



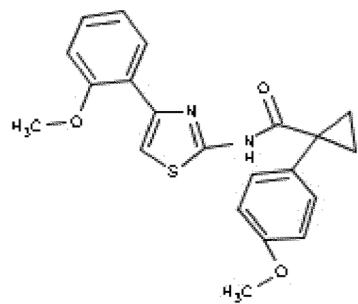
117



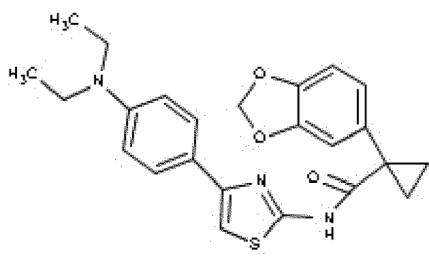
118



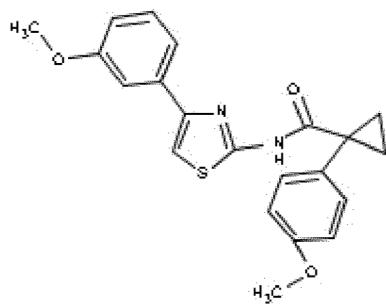
120

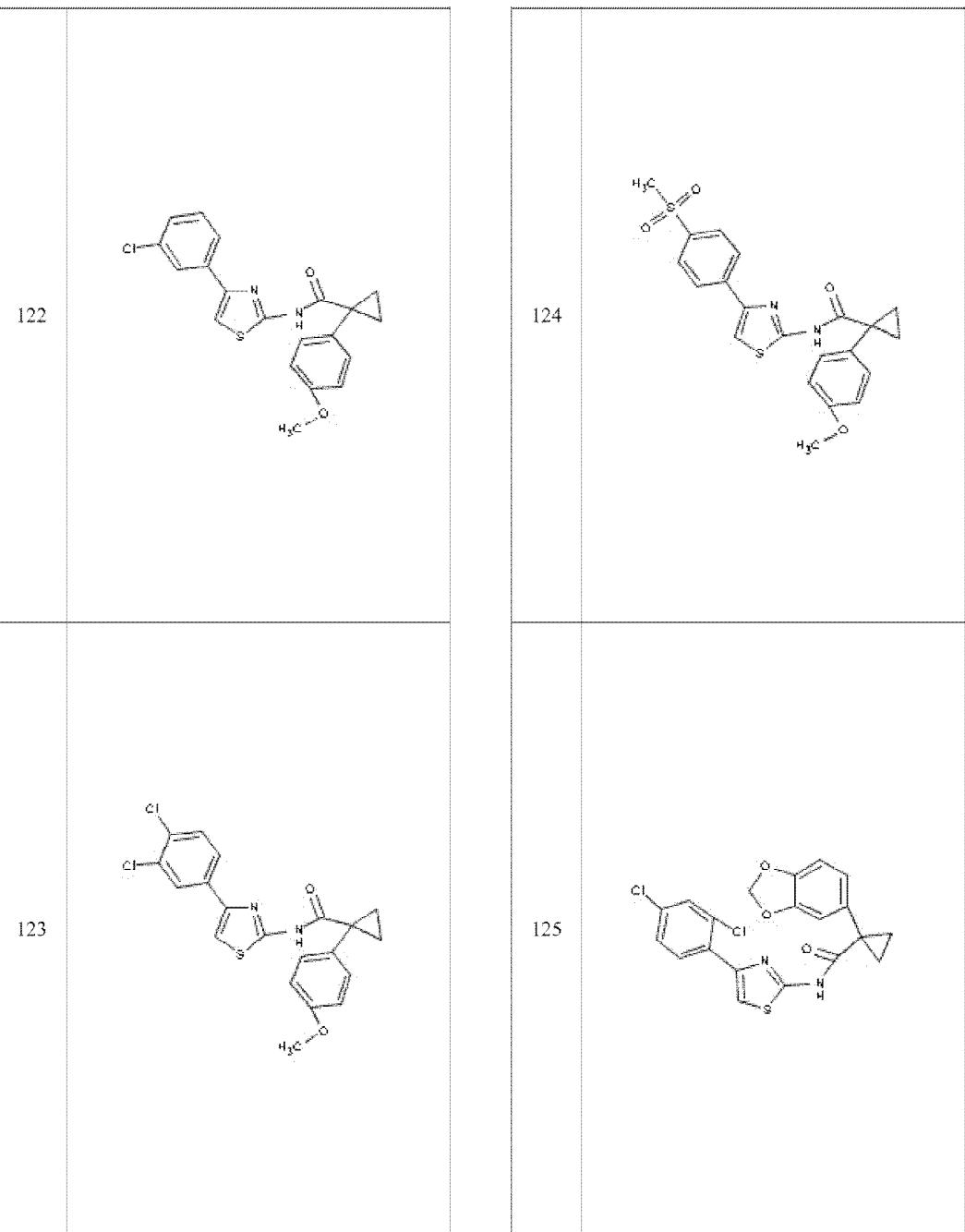


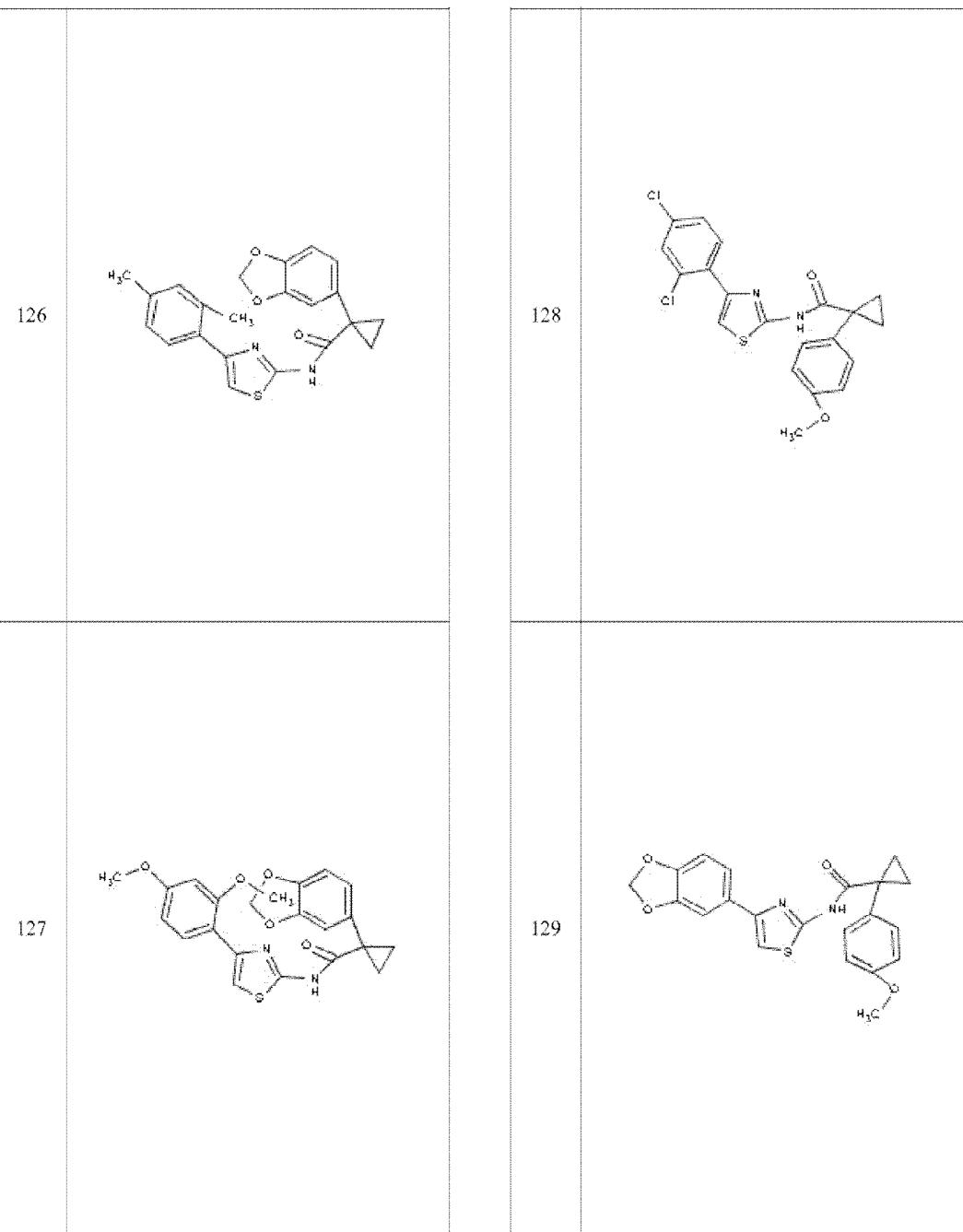
119

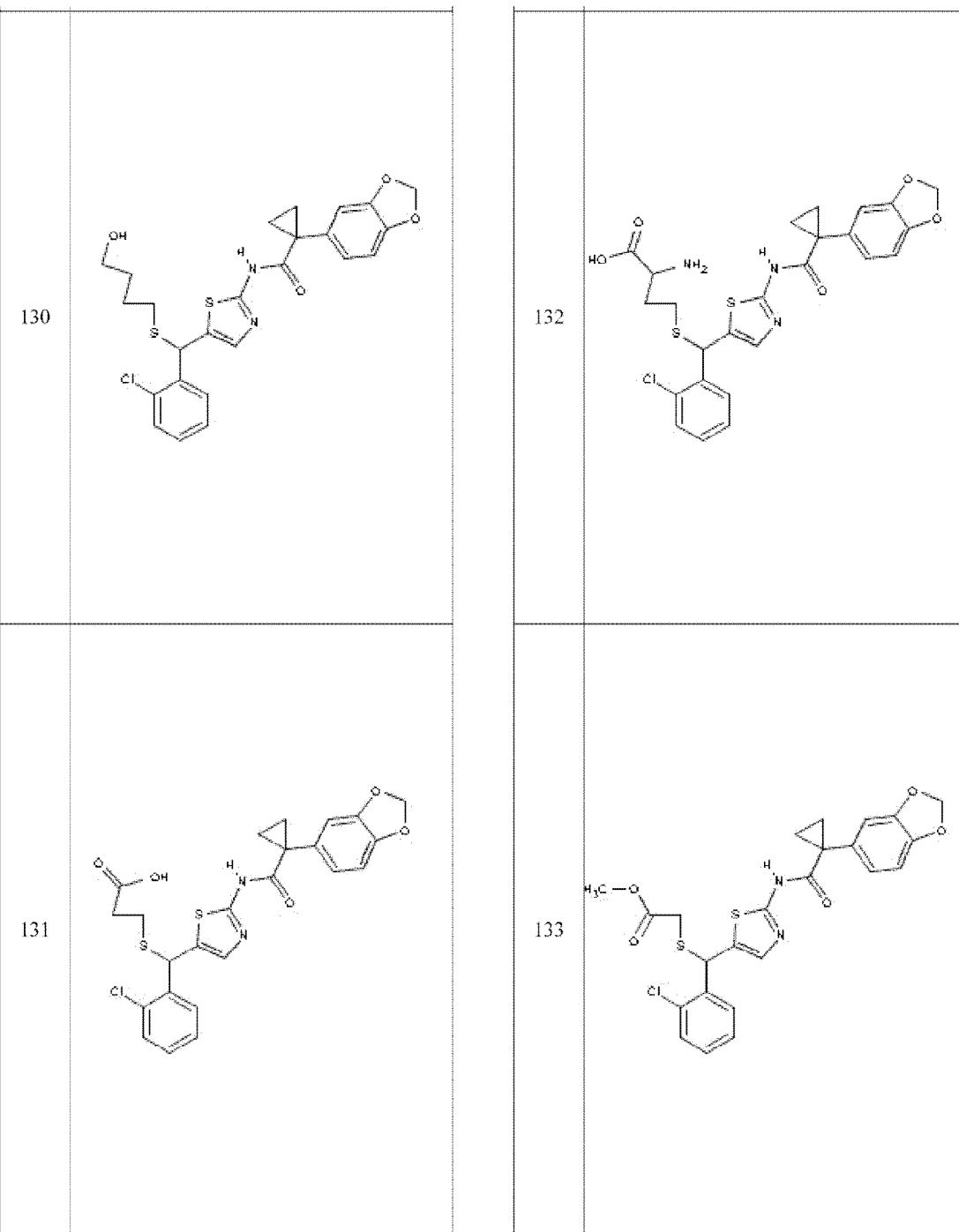


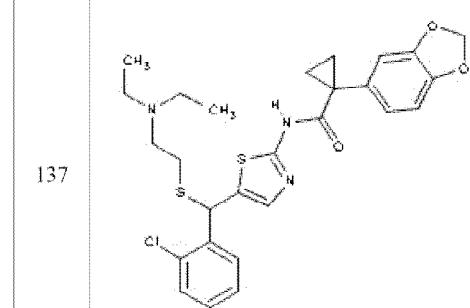
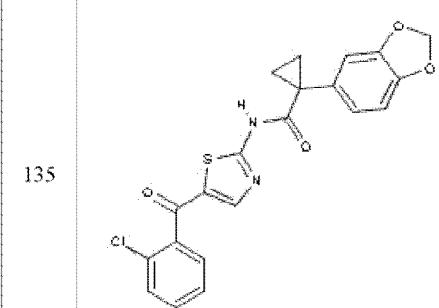
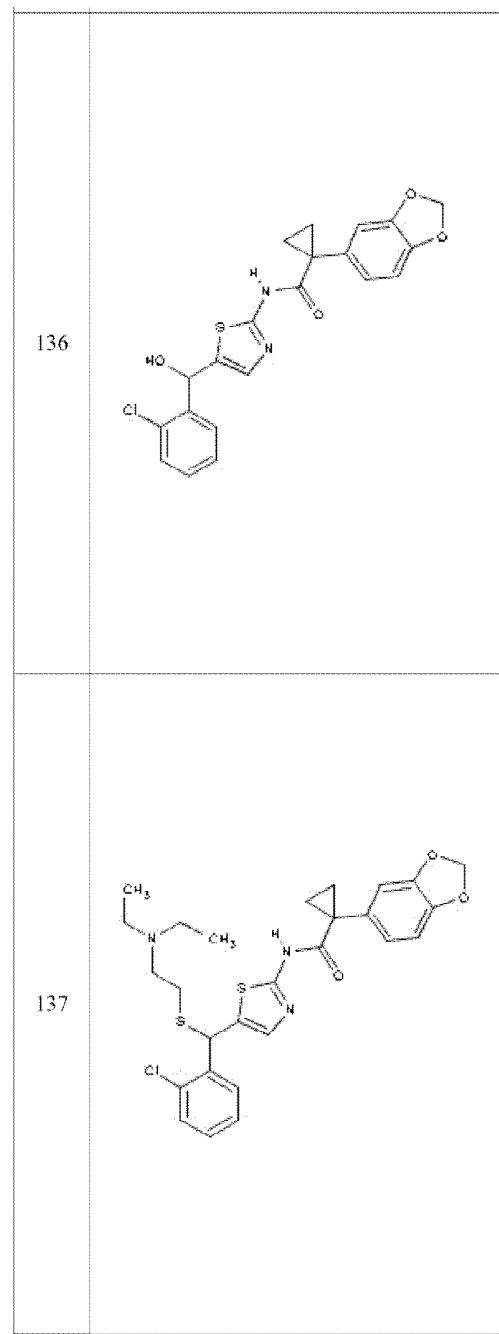
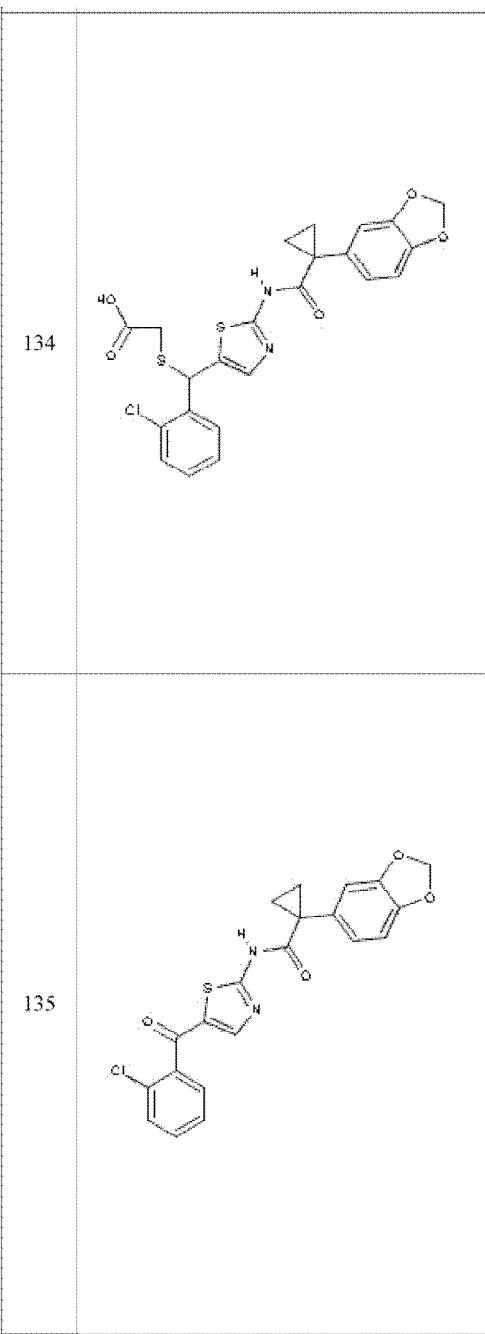
121

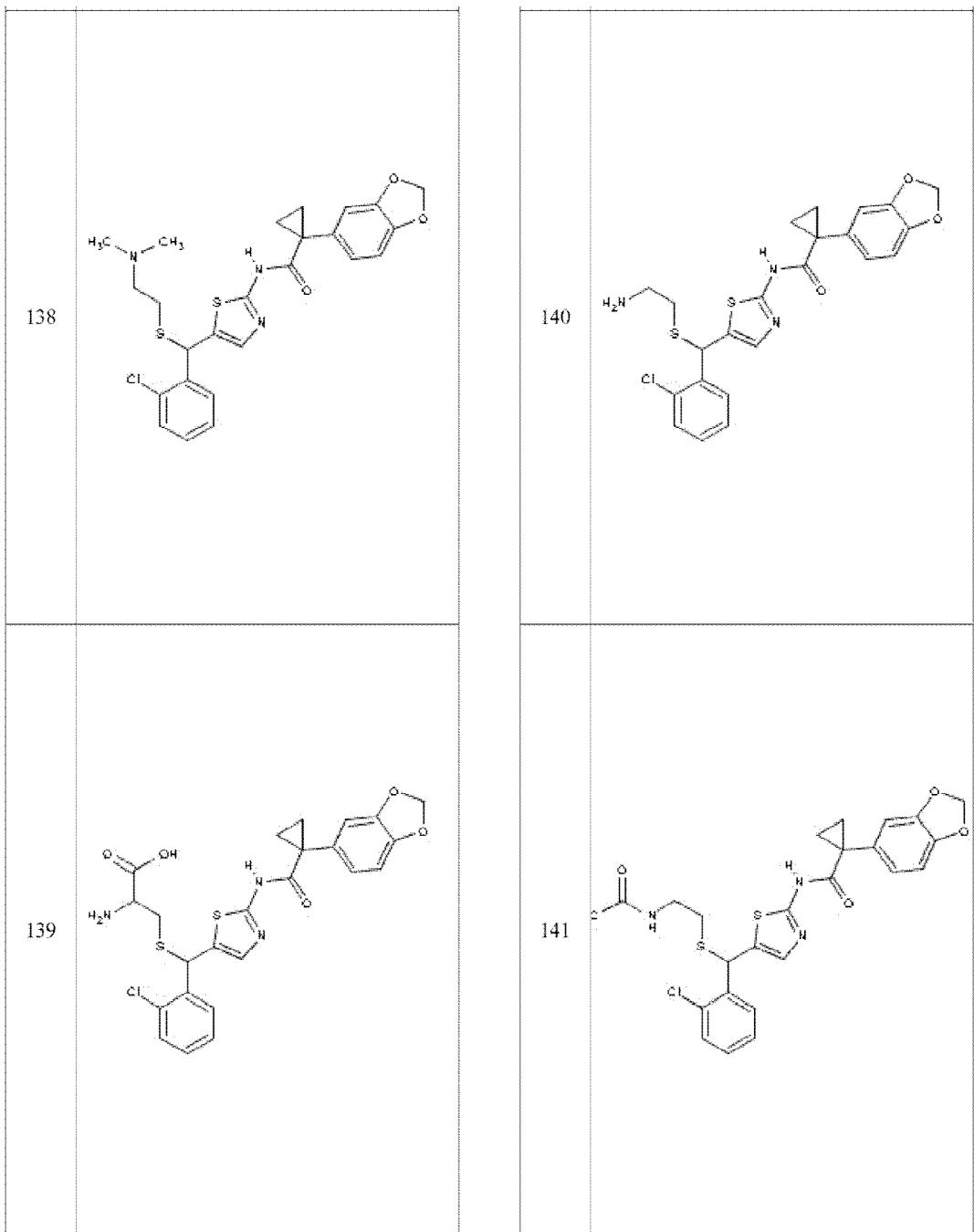




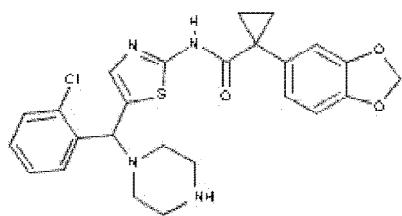




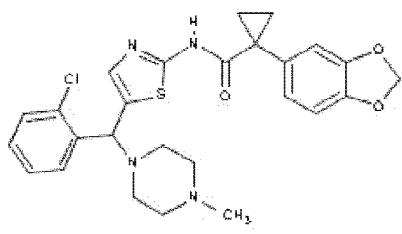




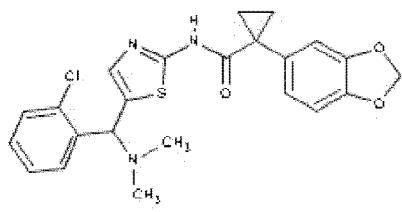
142



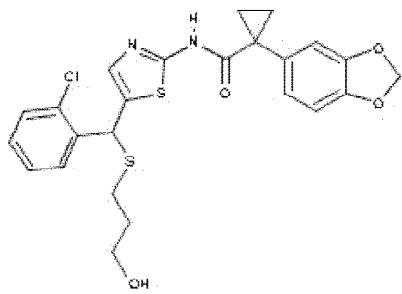
144



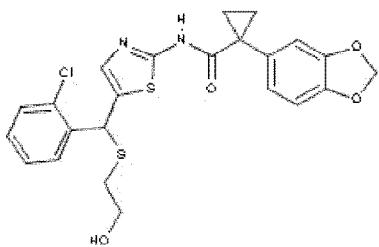
143



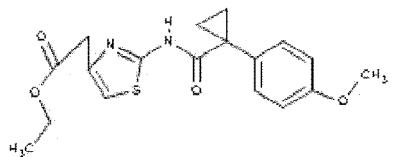
145



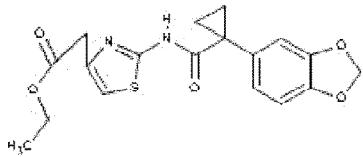
146



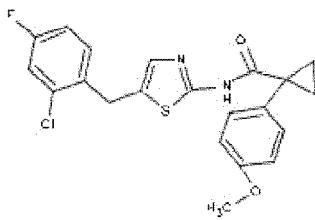
148

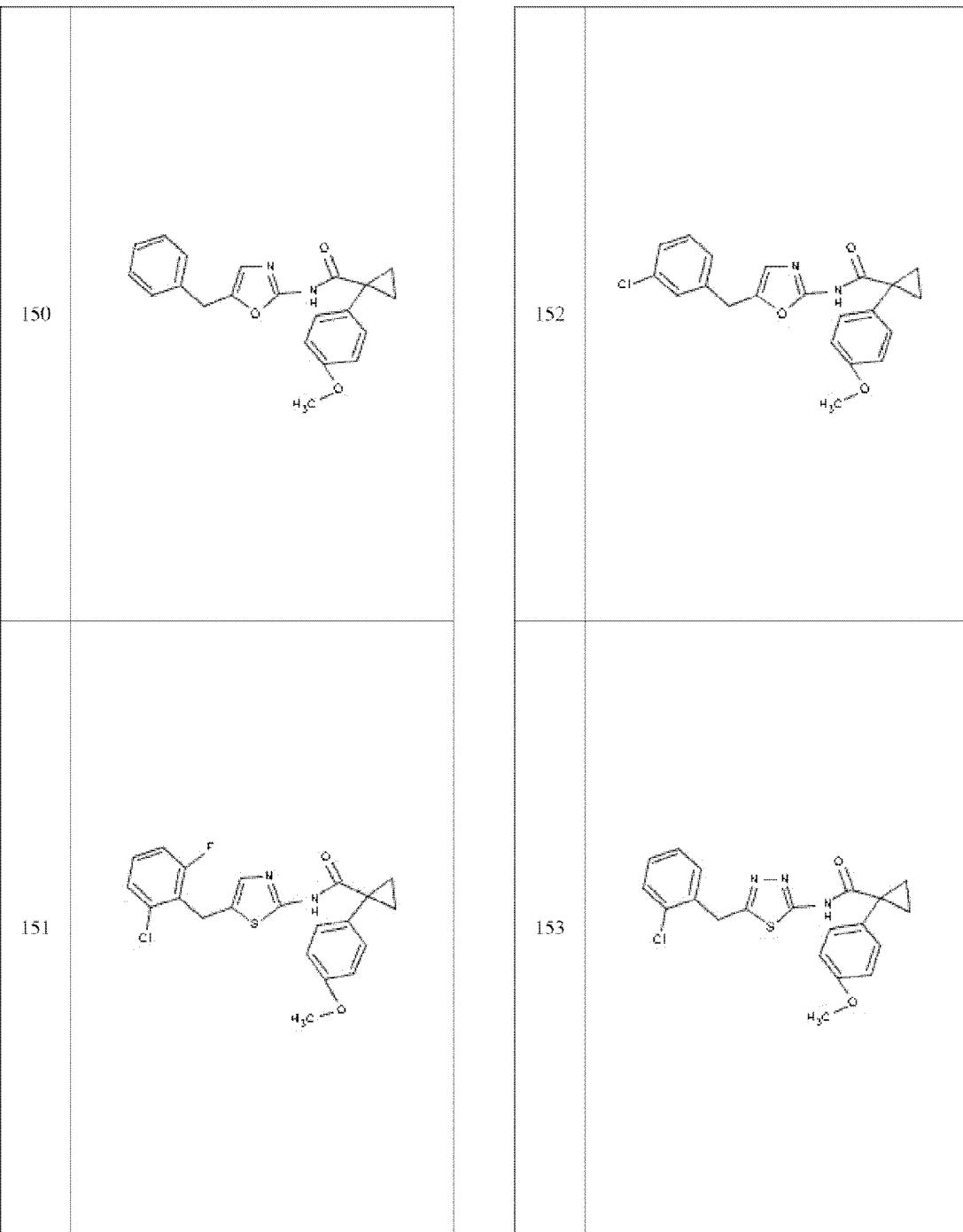


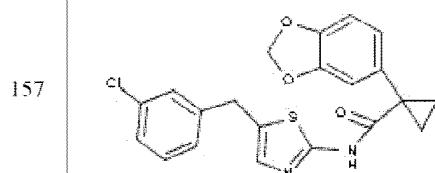
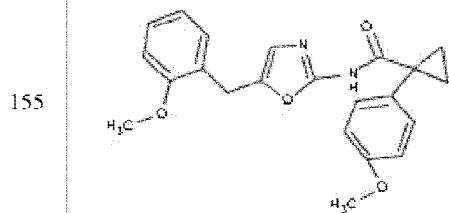
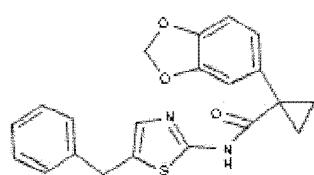
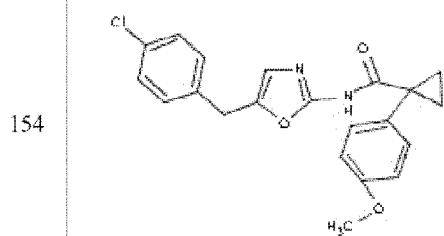
147



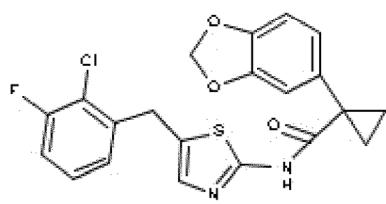
149



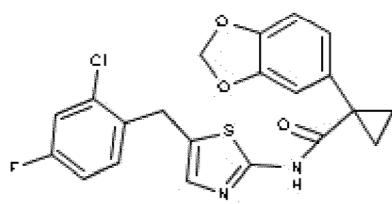




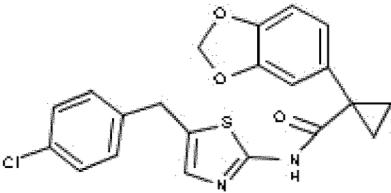
158



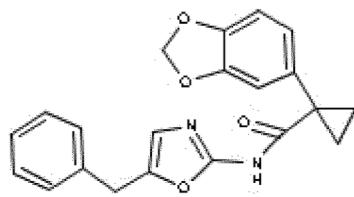
160



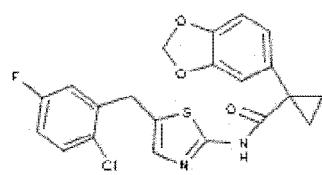
159



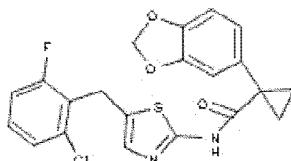
161



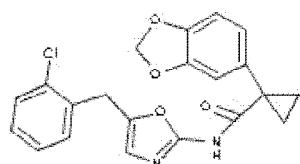
162



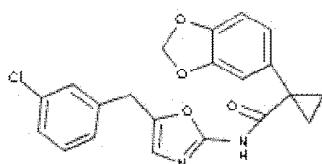
164

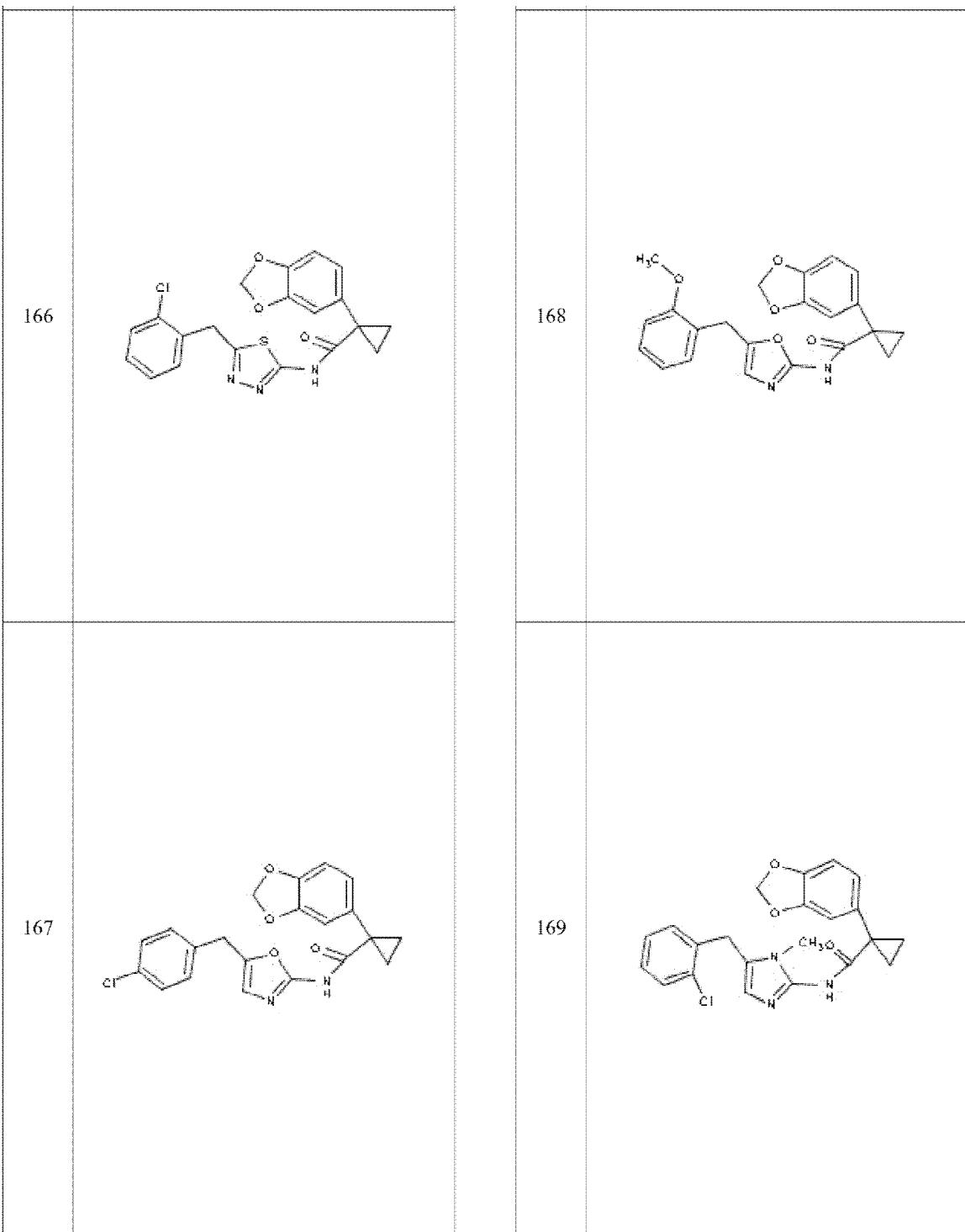


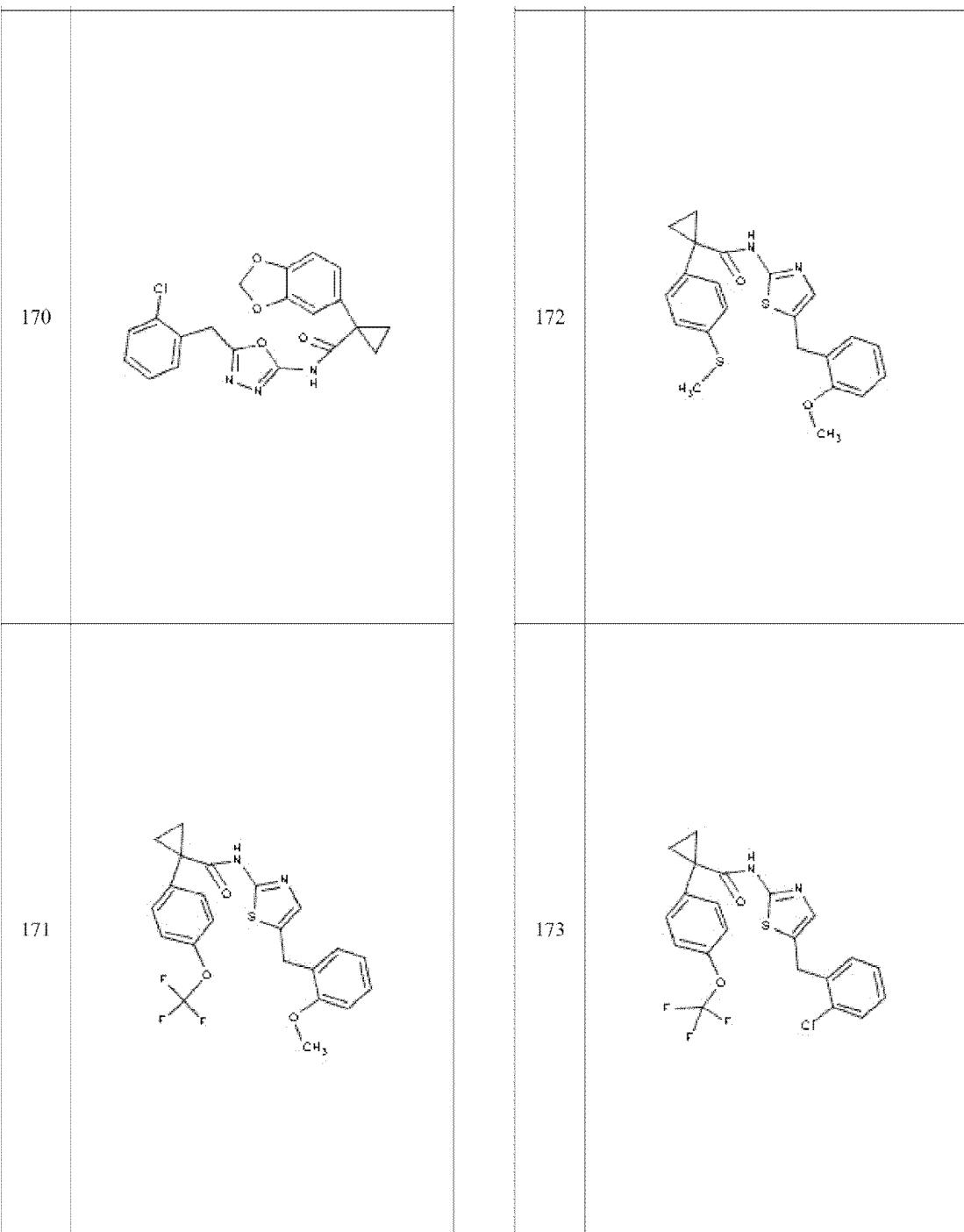
163



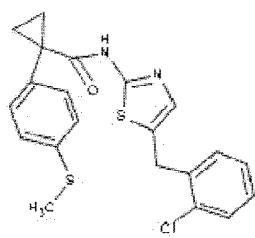
165



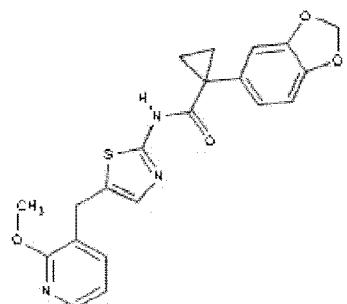




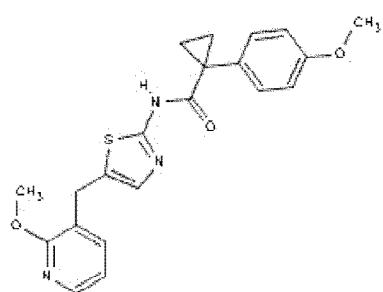
174



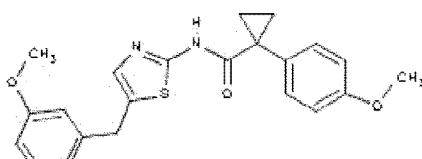
176

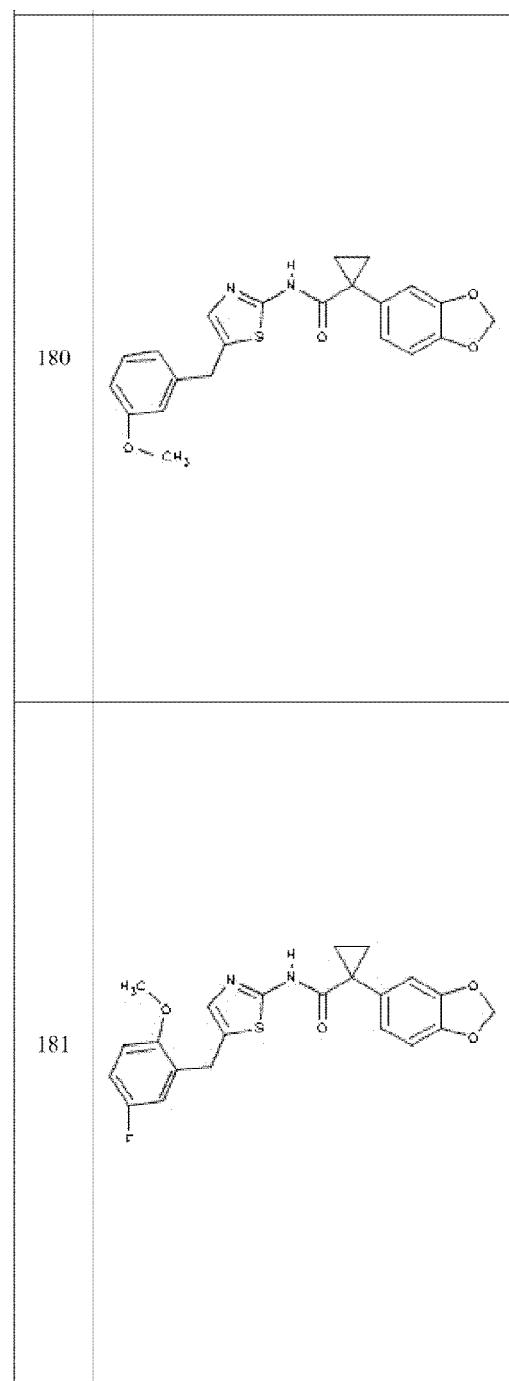
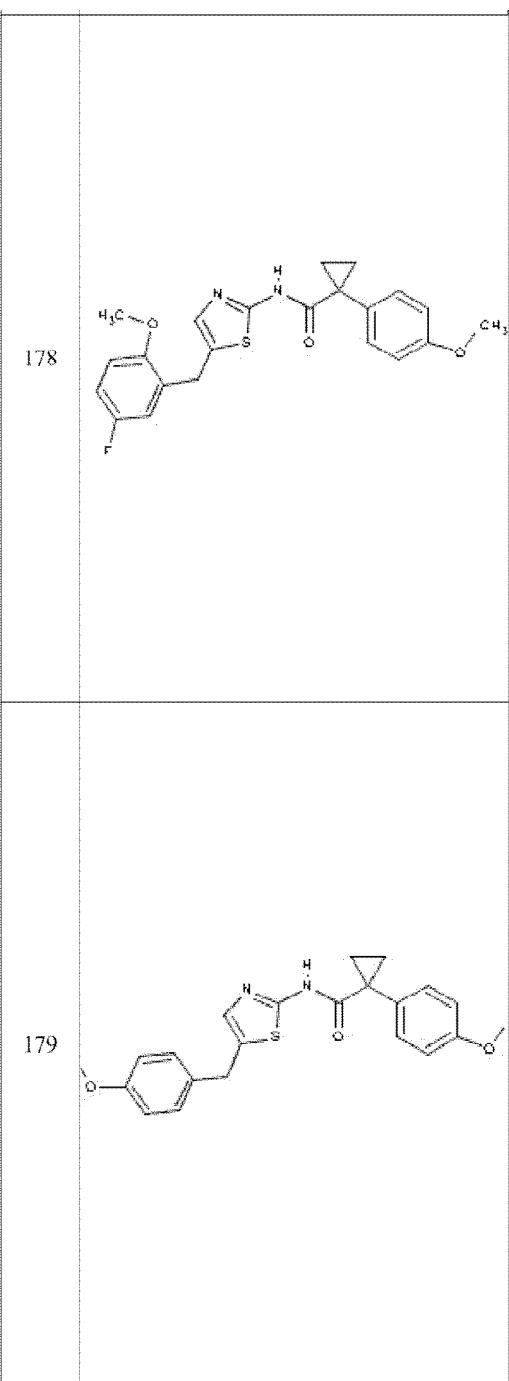


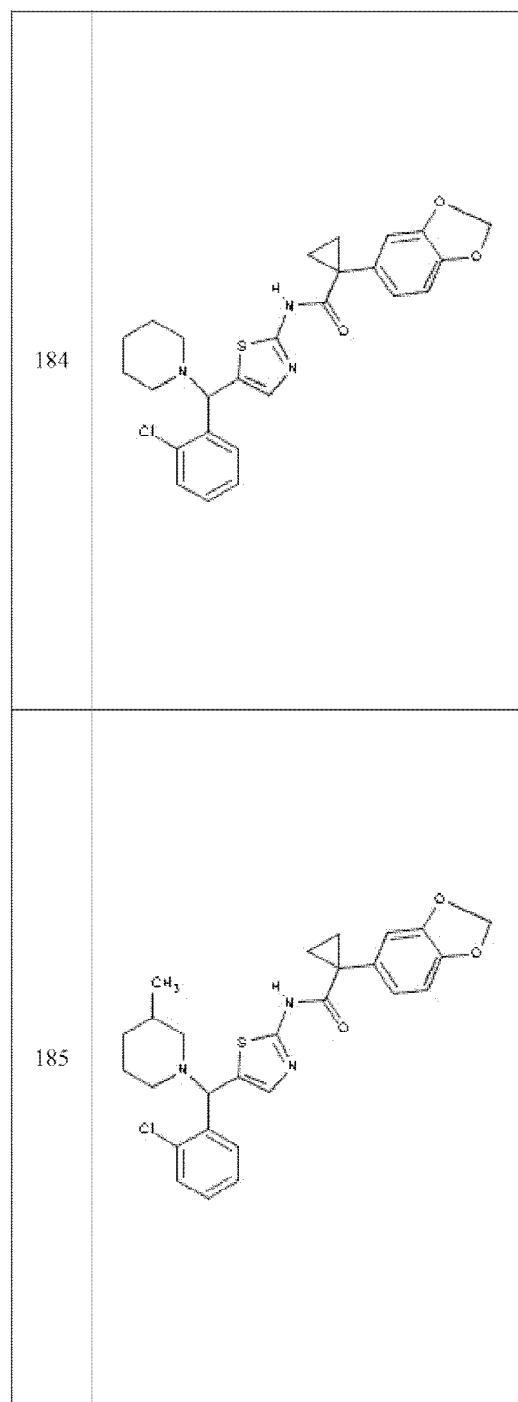
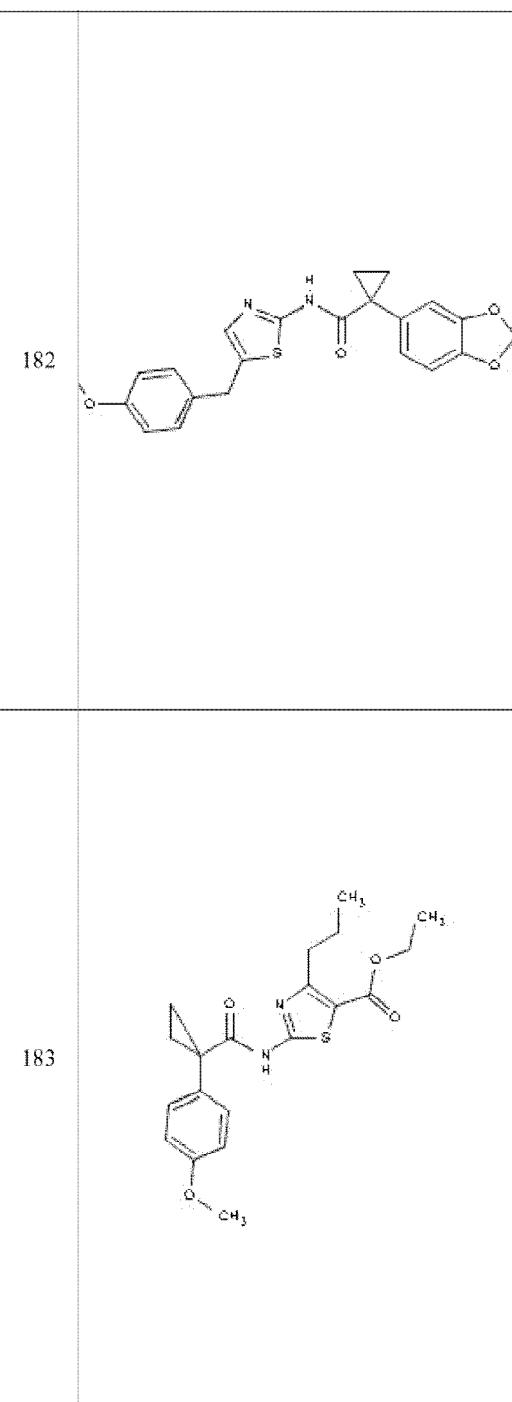
175

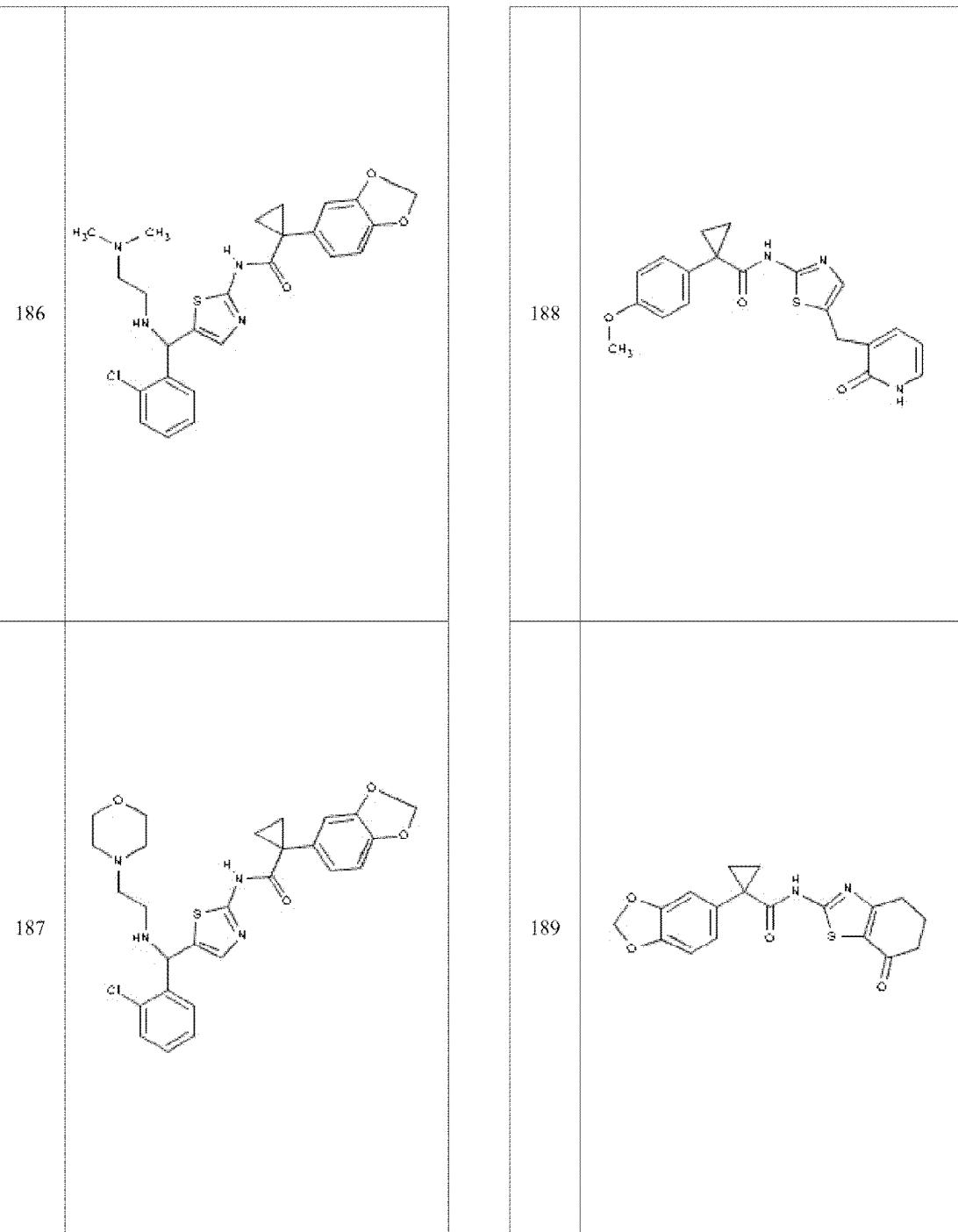


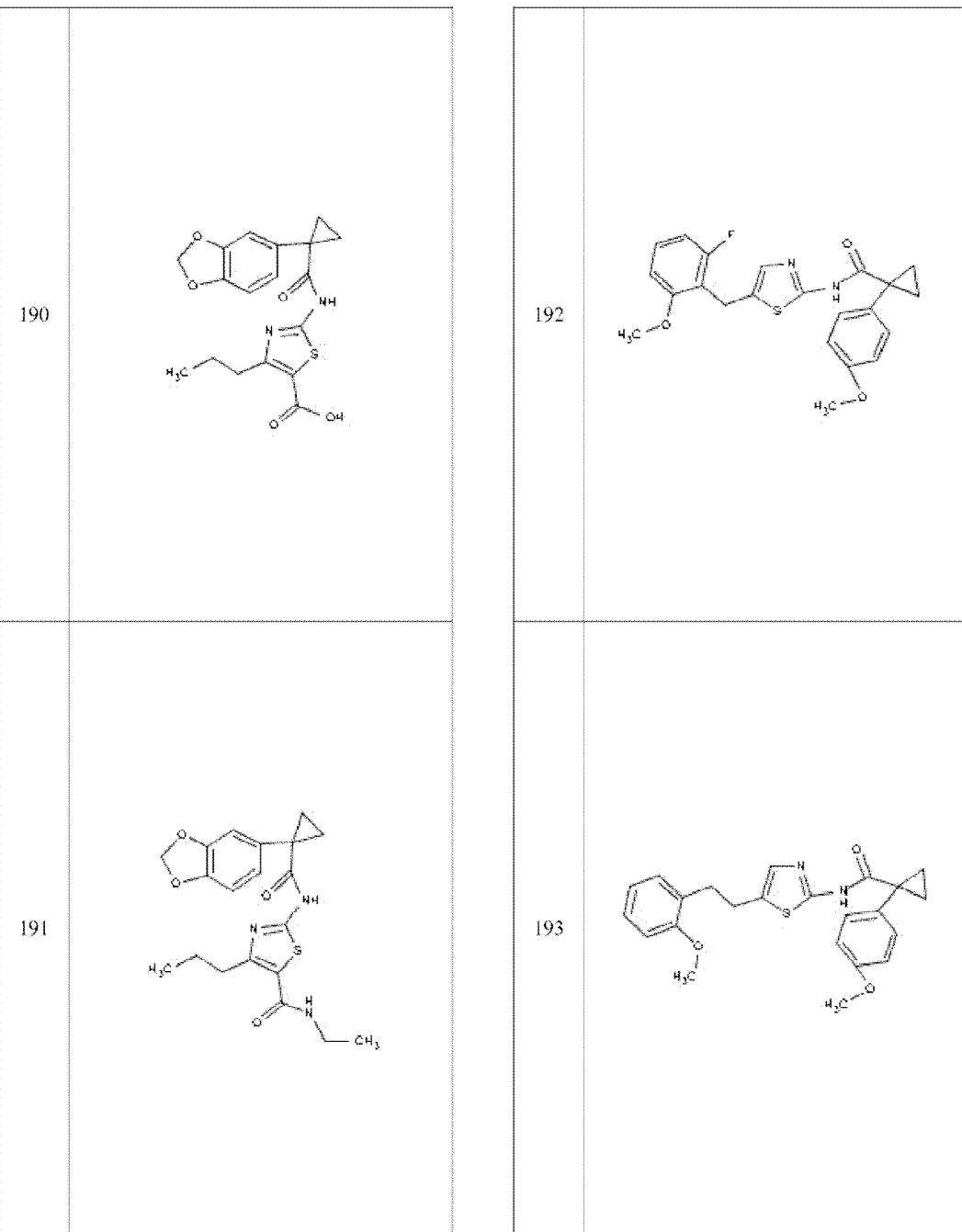
177

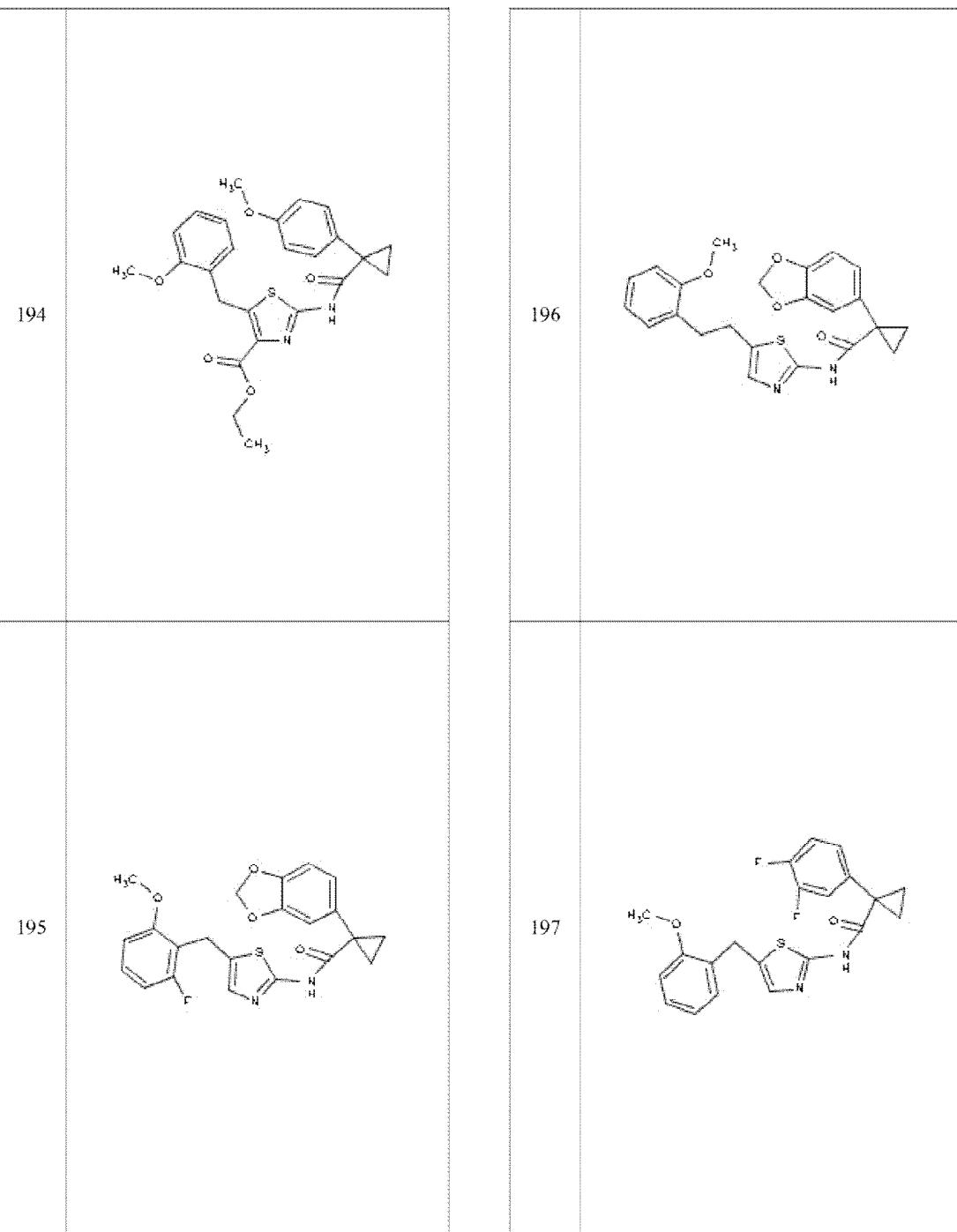


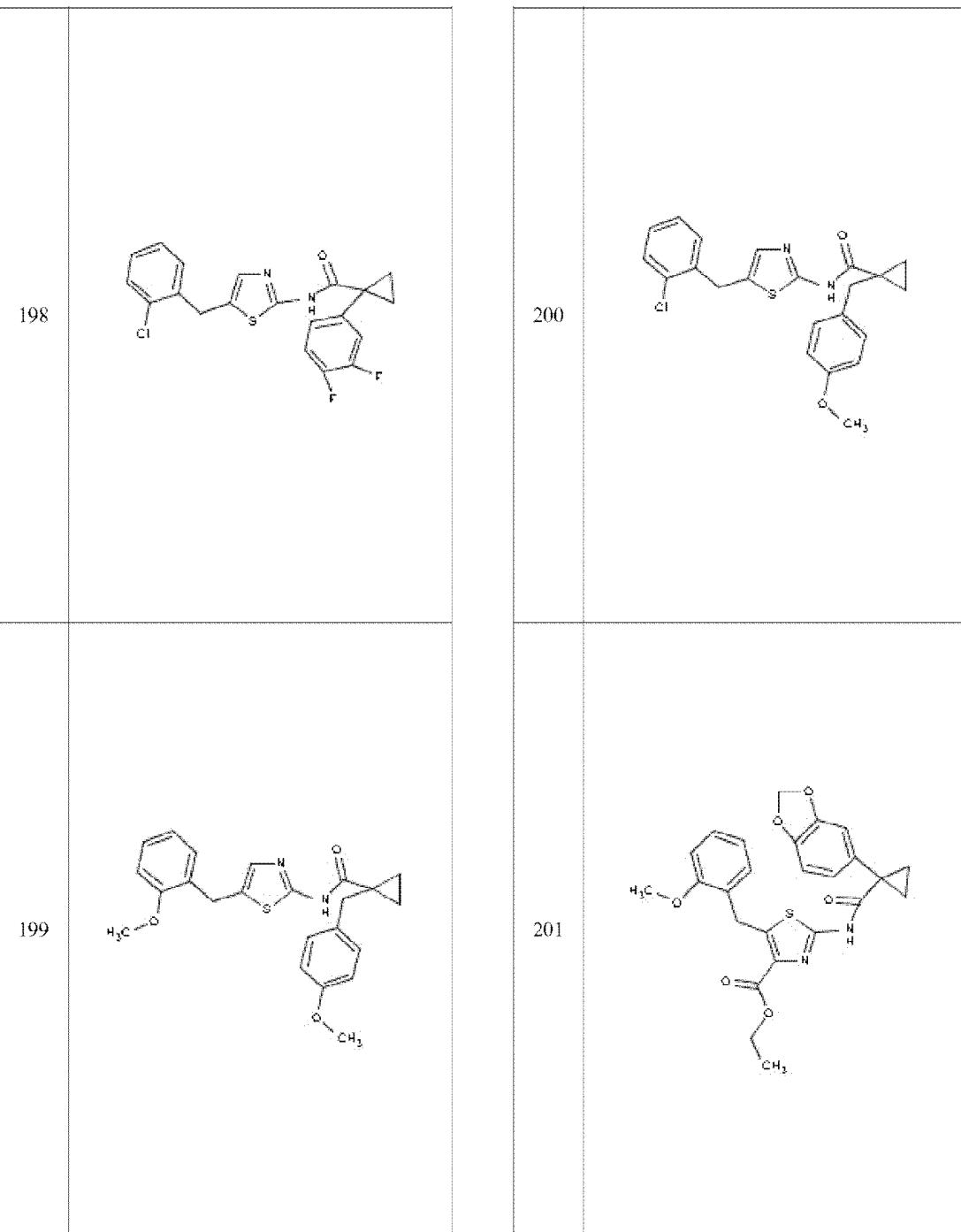


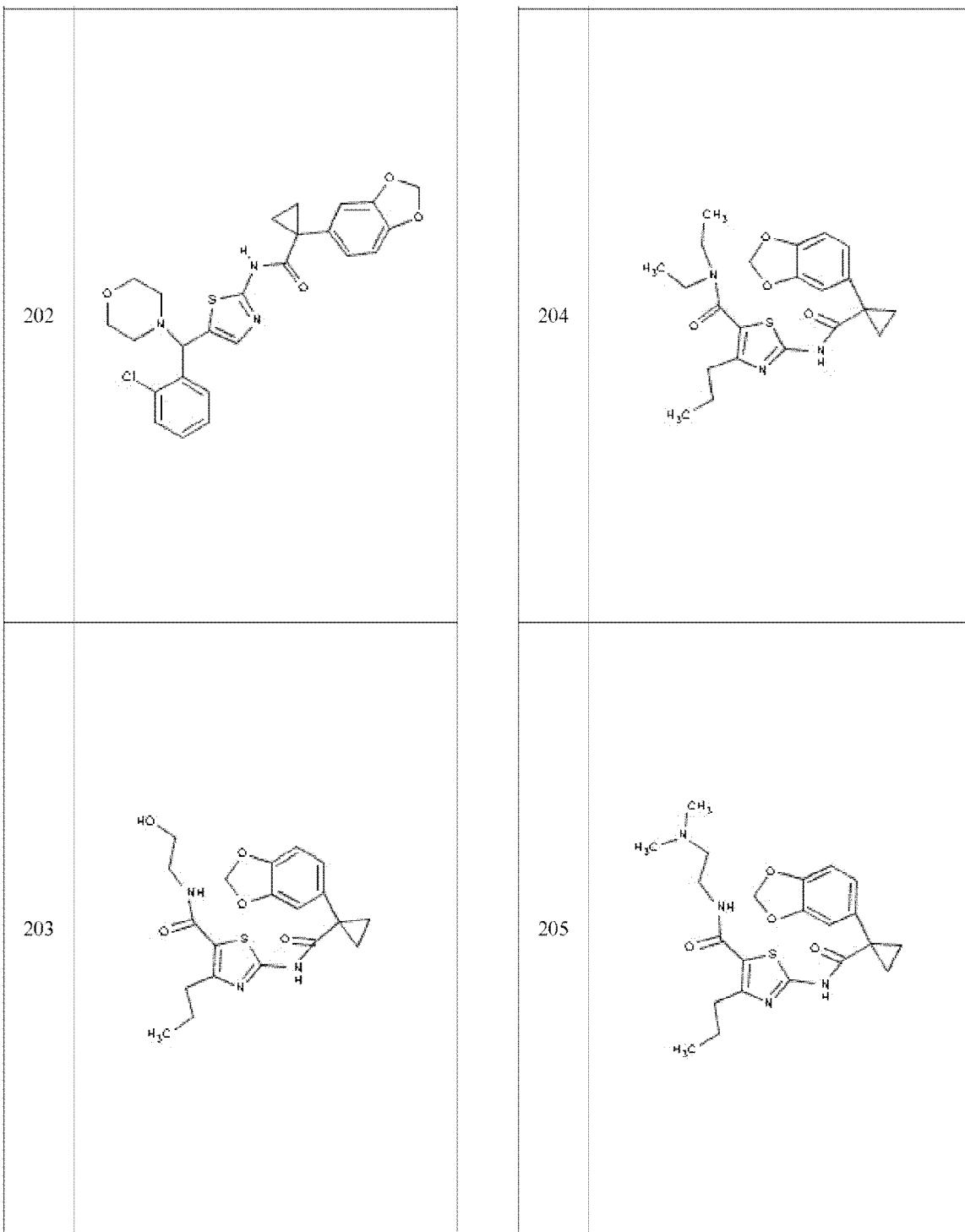


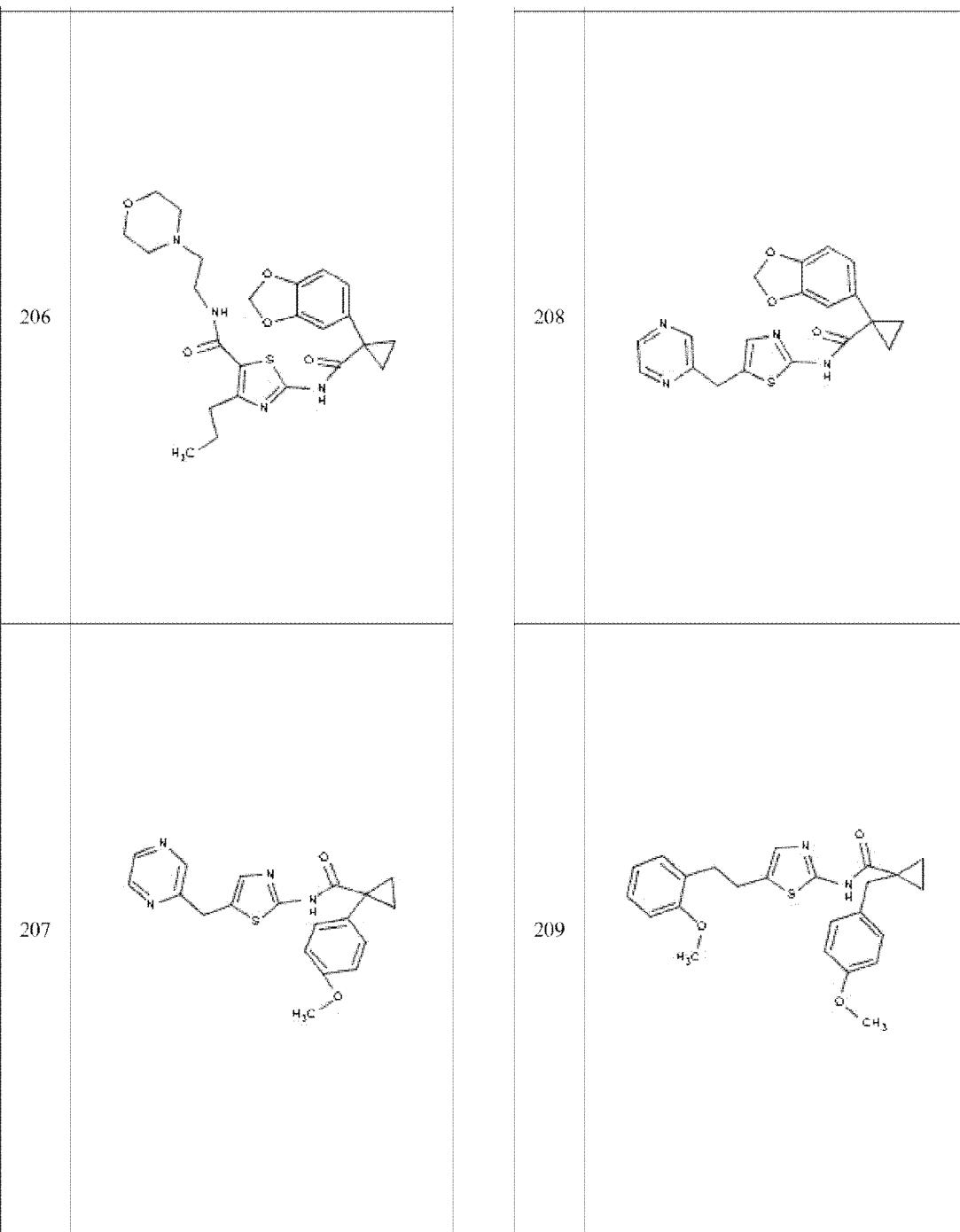




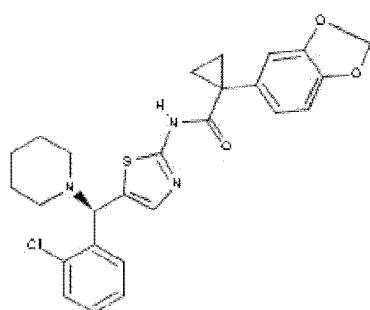




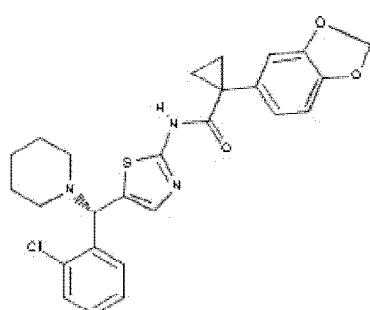




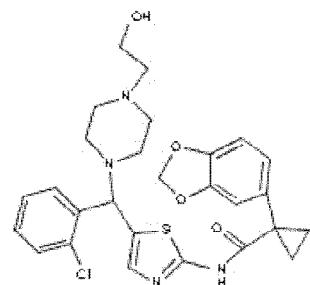
210



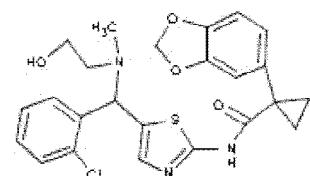
211

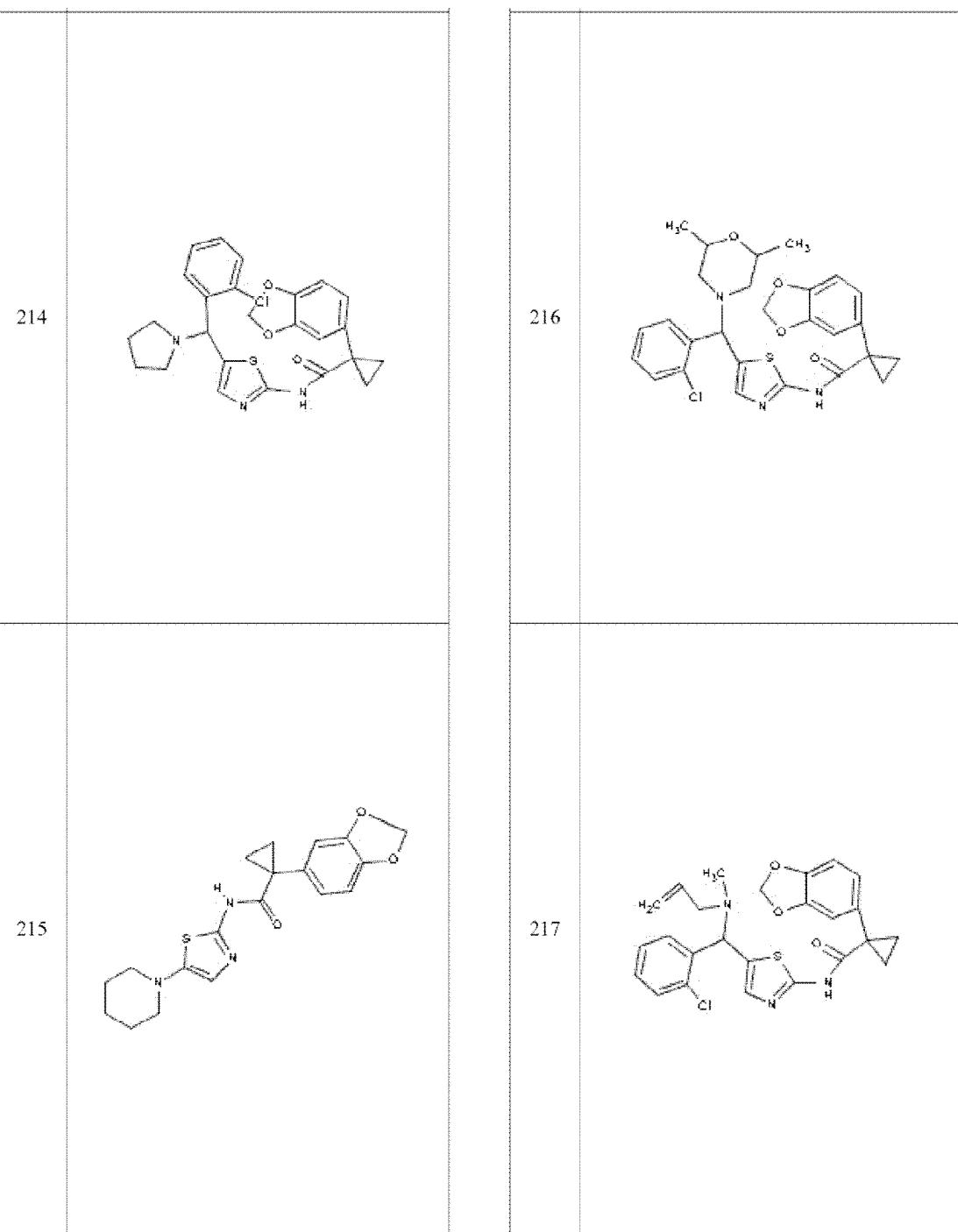


212

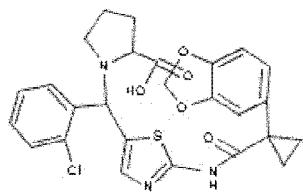


213

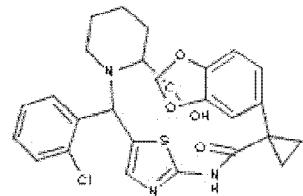




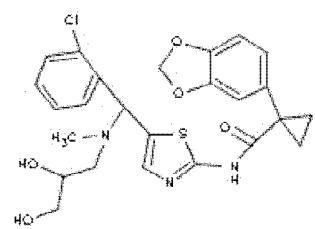
218



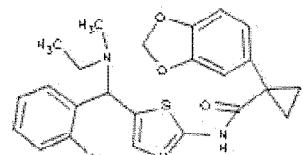
220

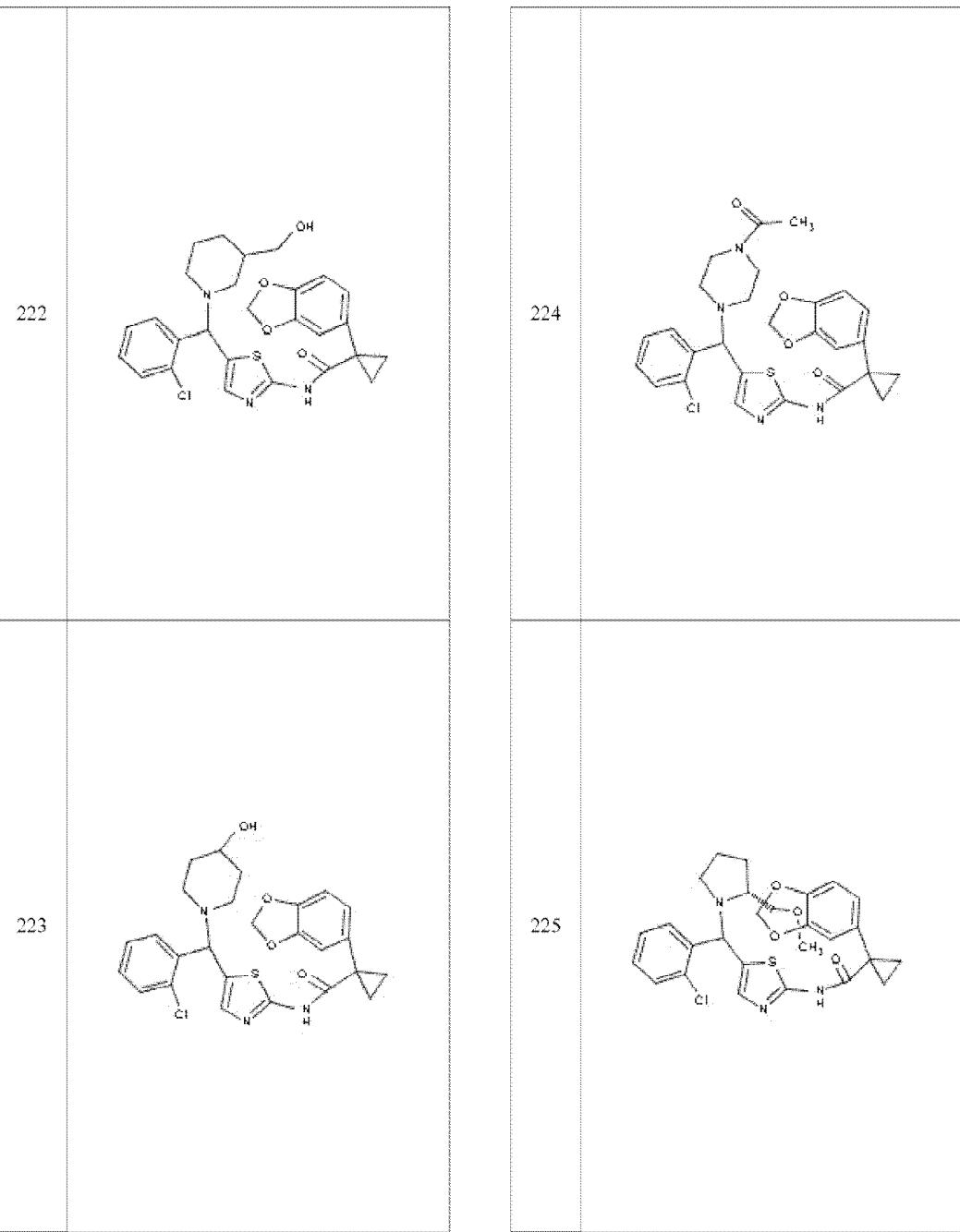


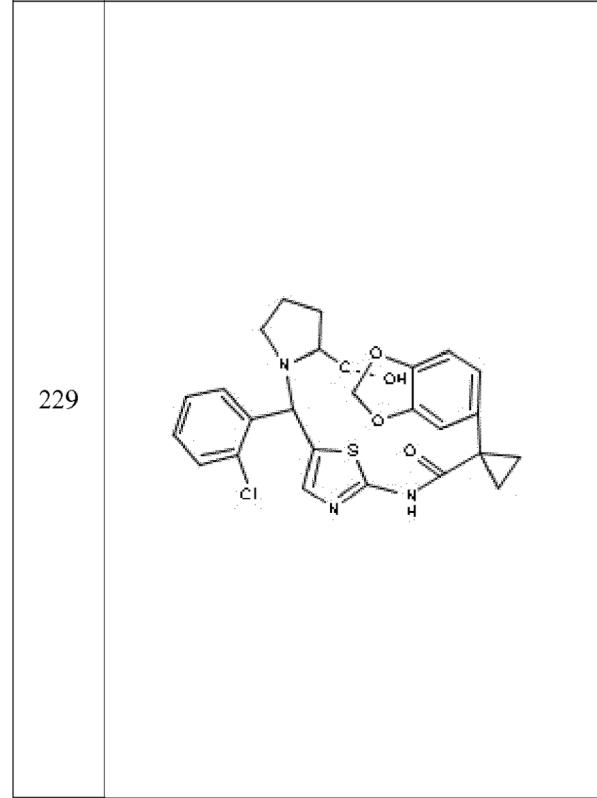
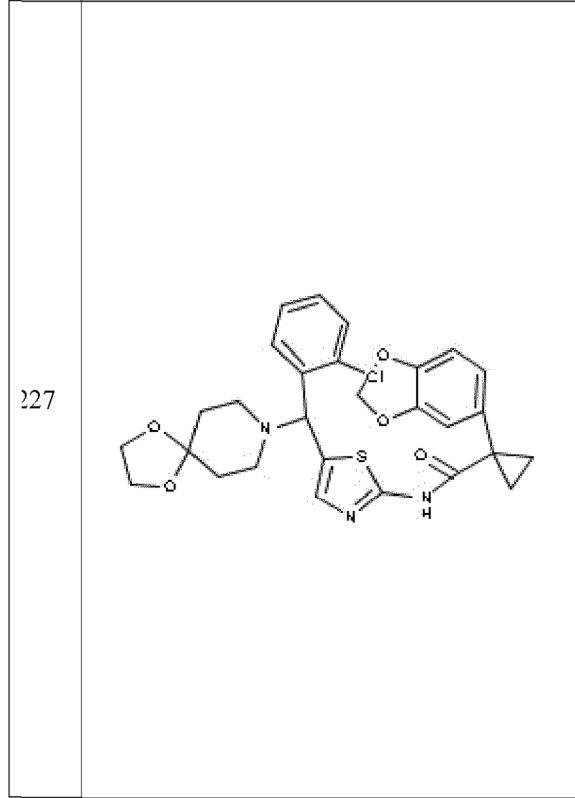
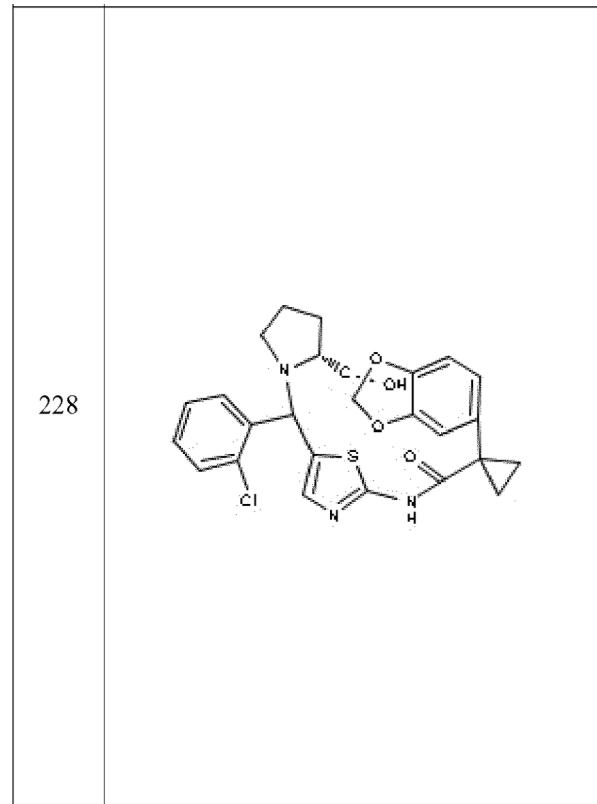
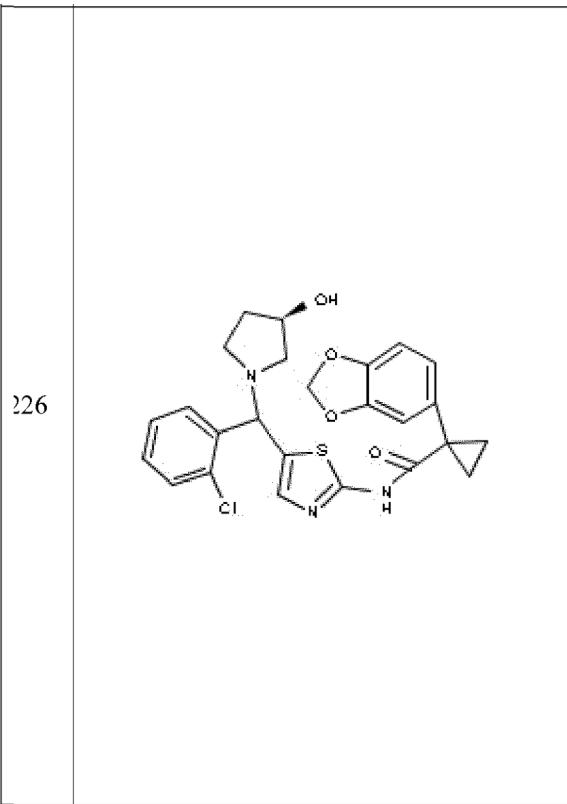
219



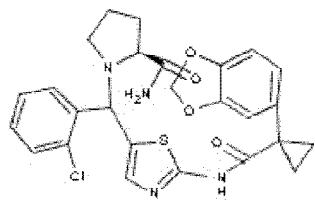
221



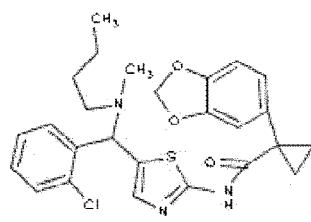




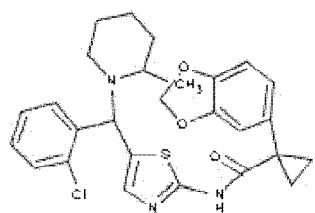
230



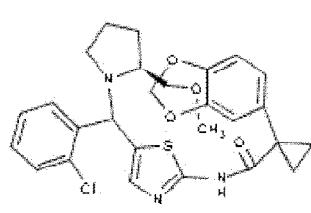
232

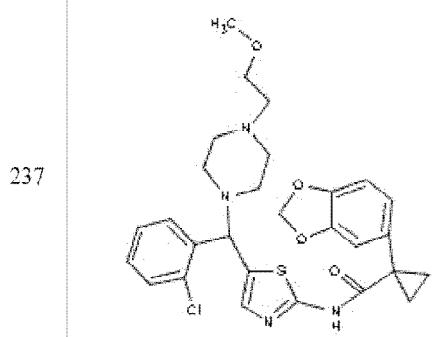
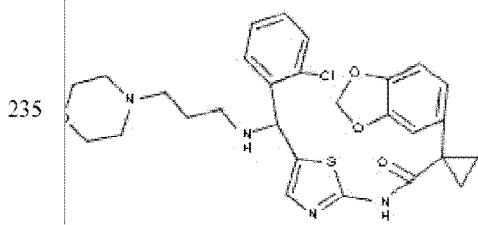
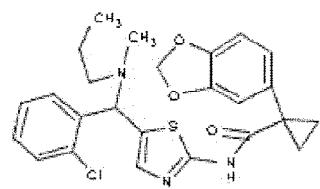
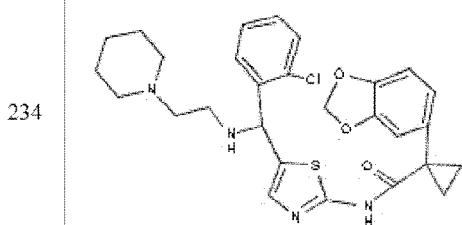


231

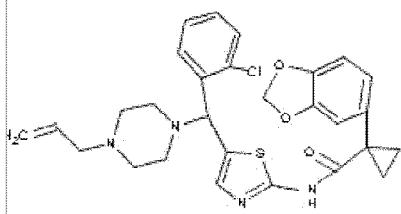


233

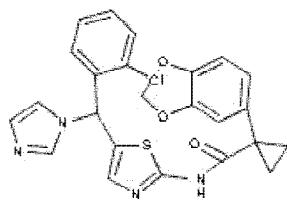




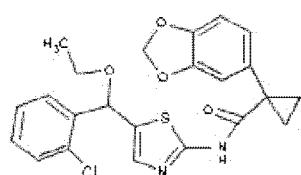
238



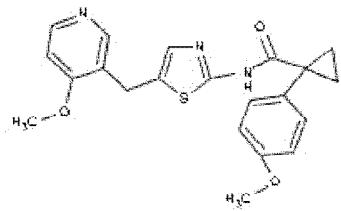
240

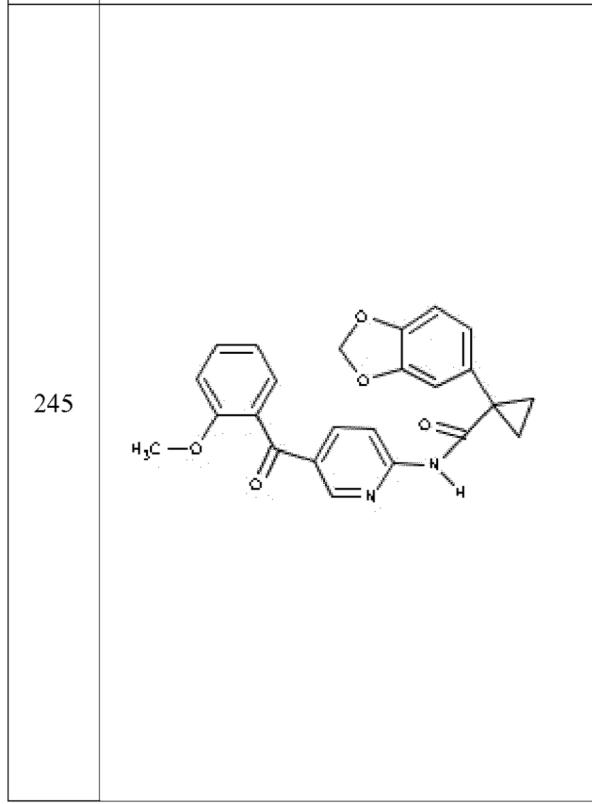
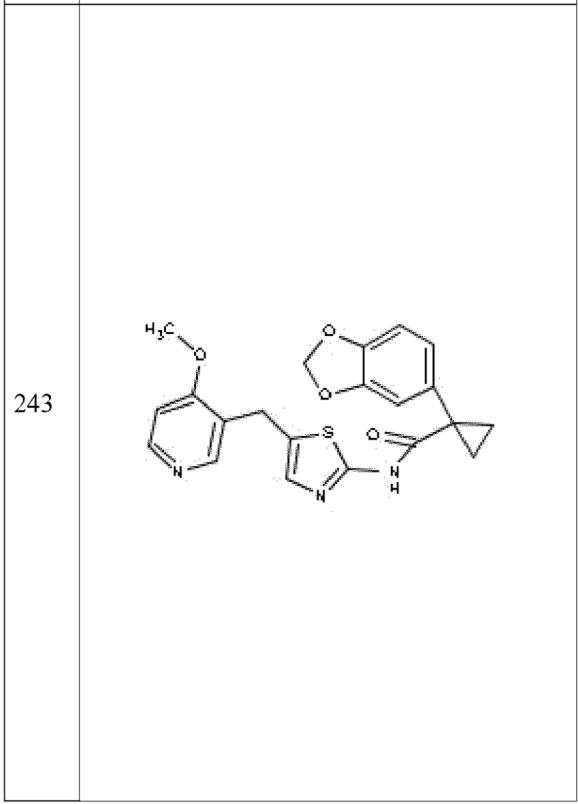
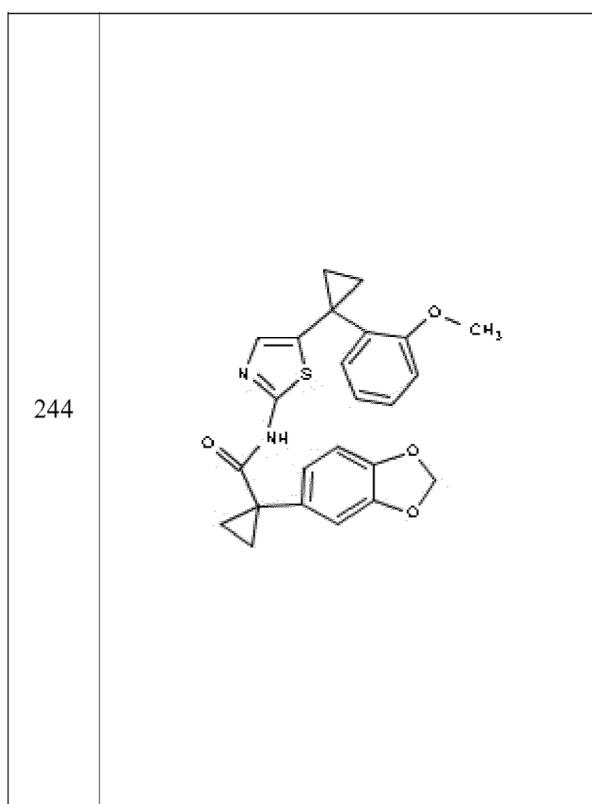
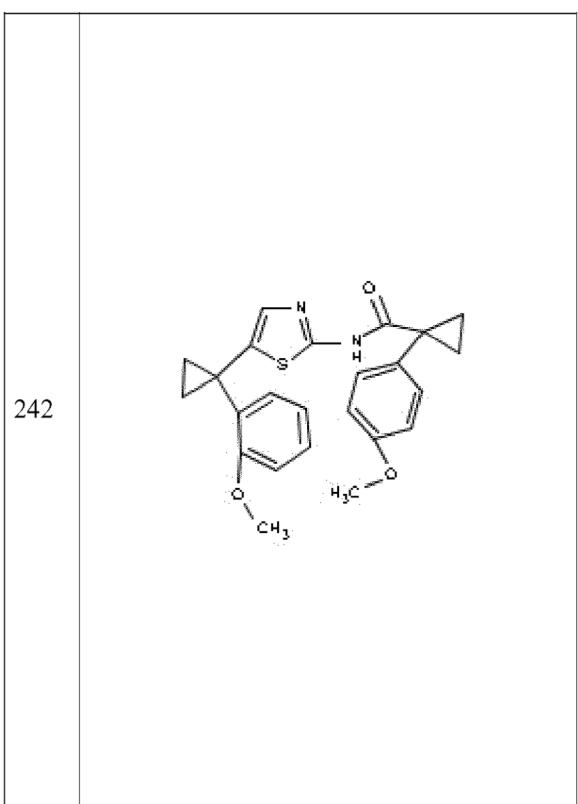


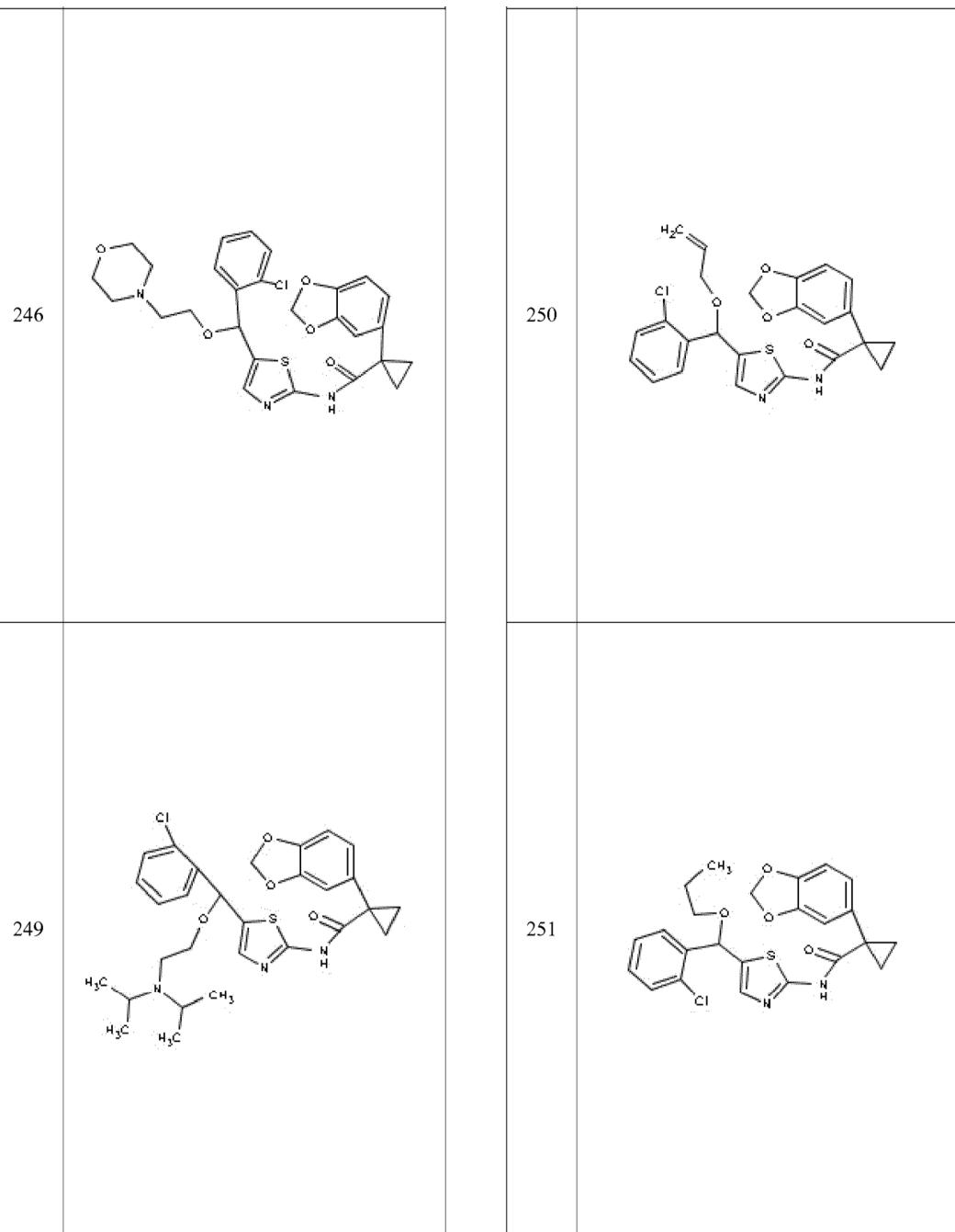
239

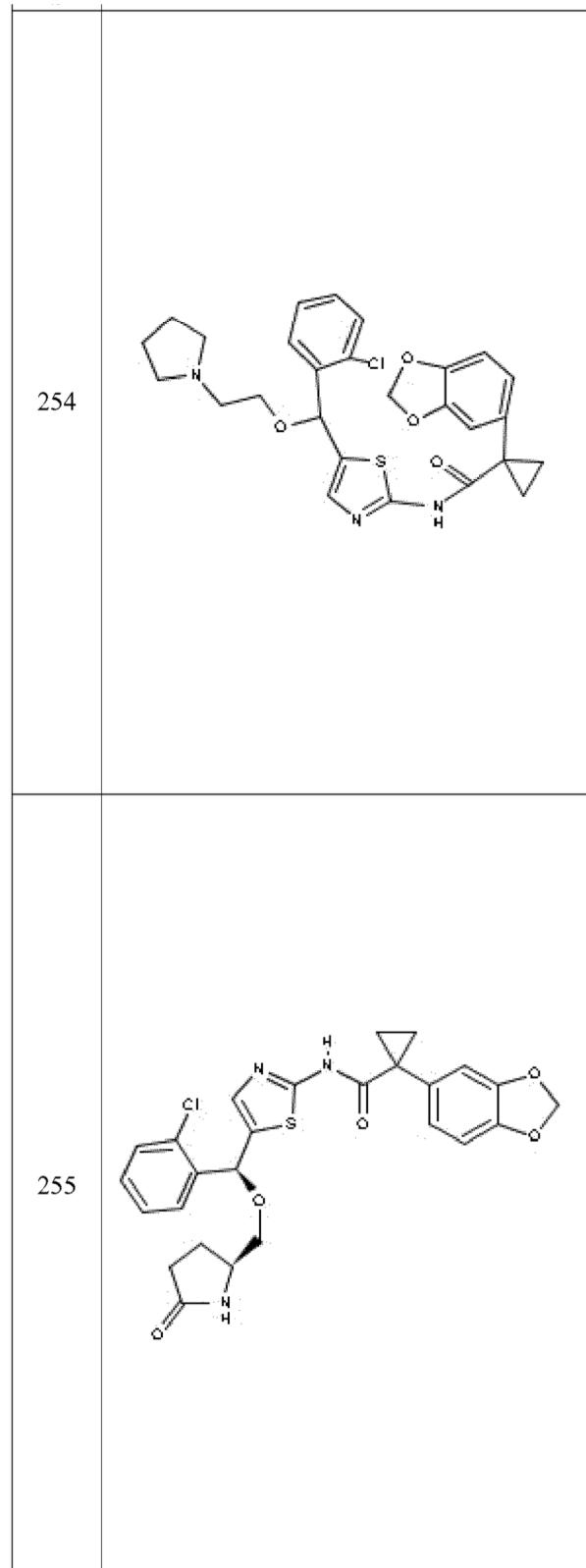
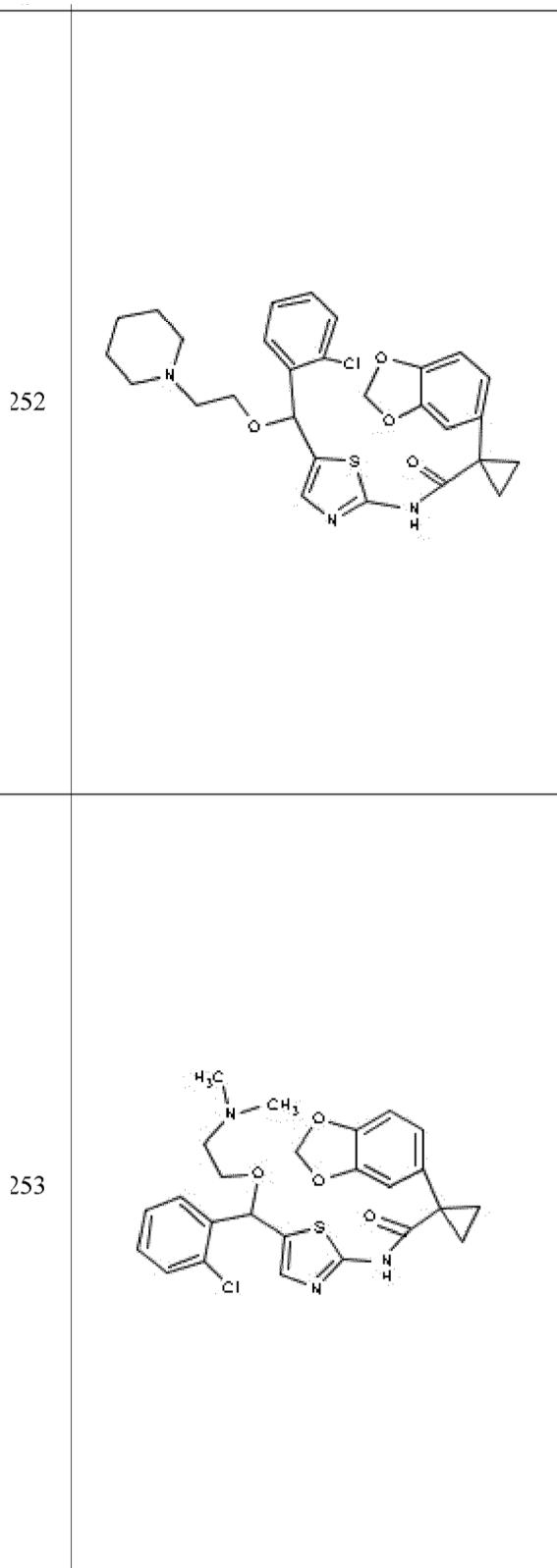


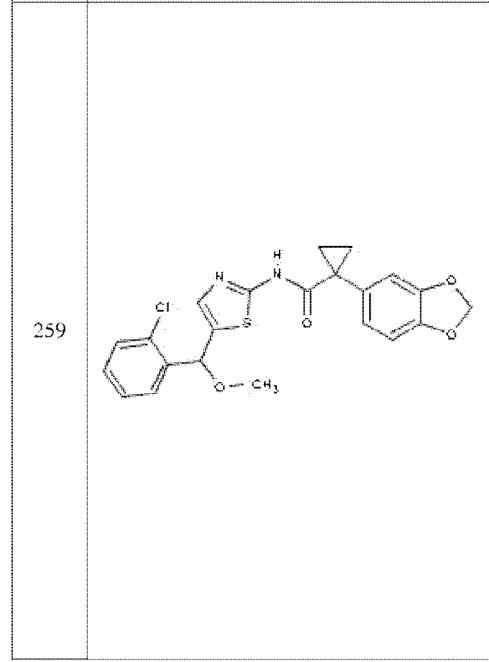
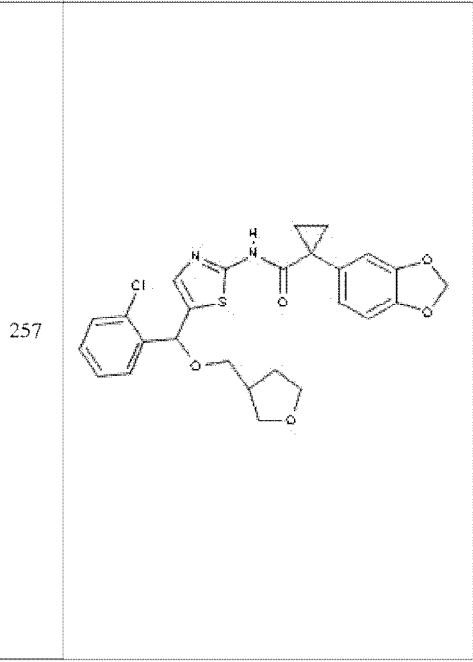
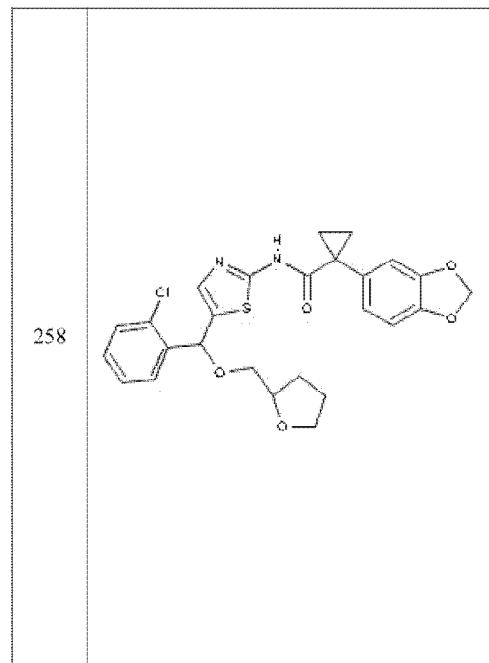
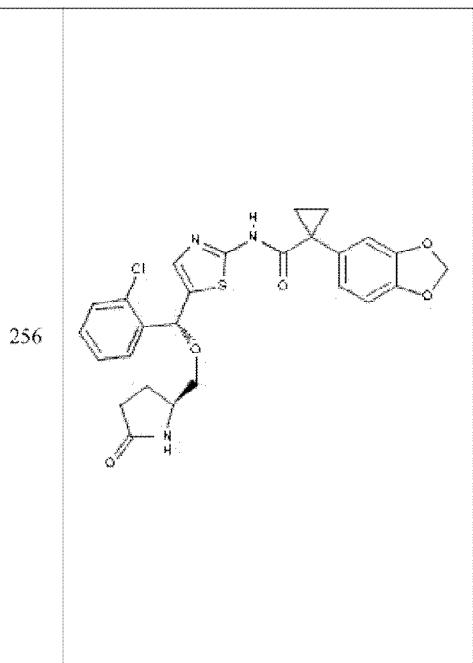
241

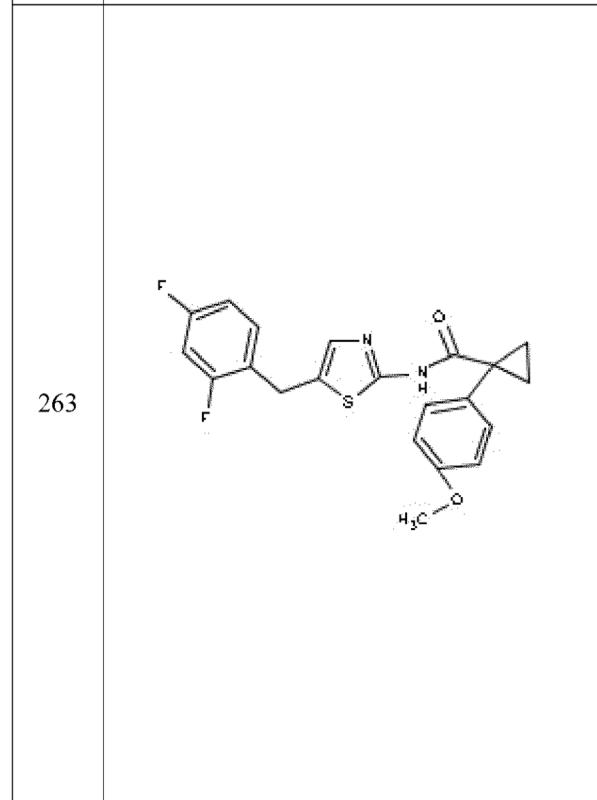
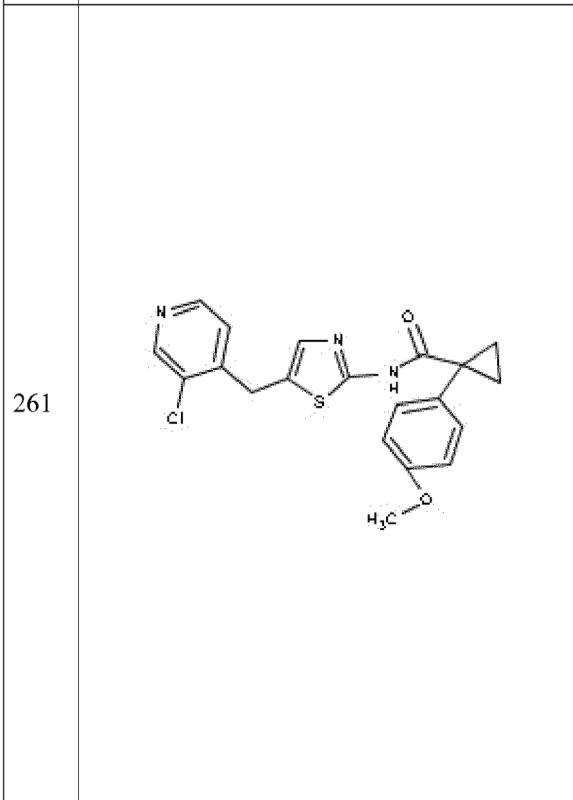
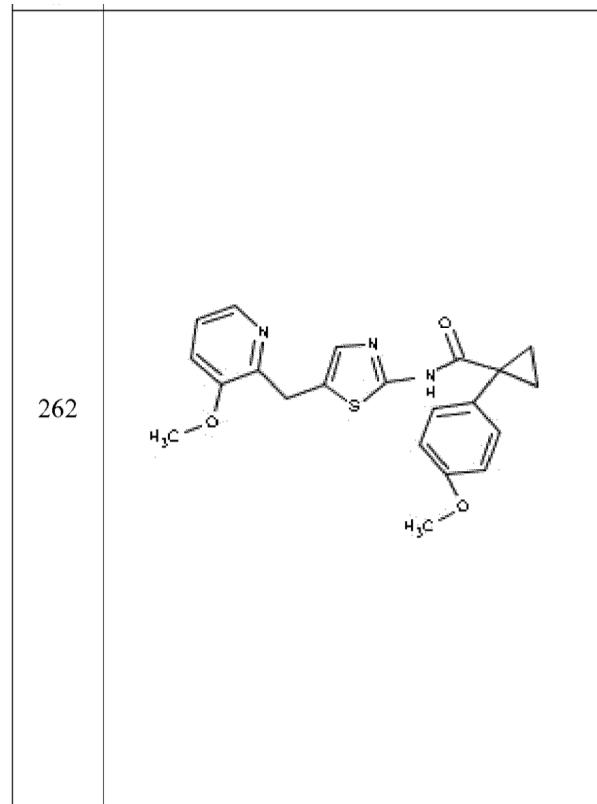
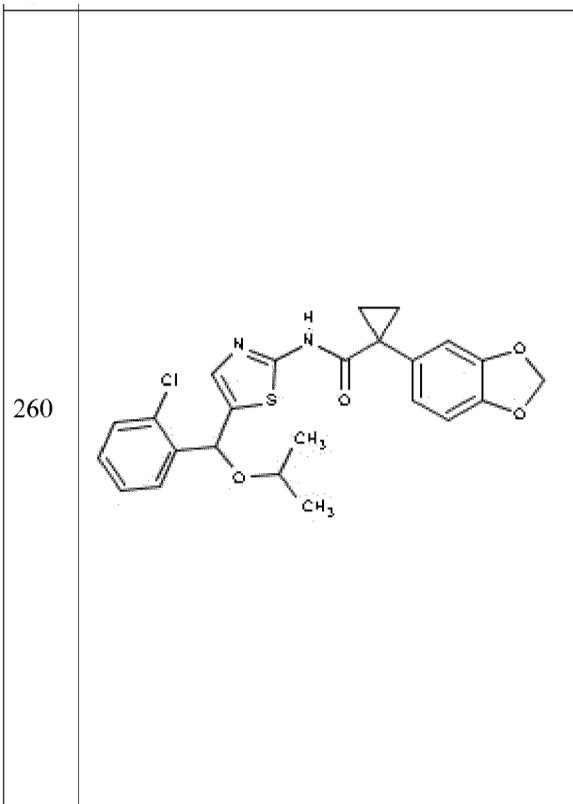


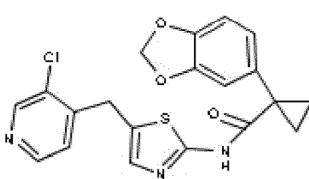
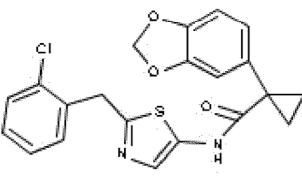
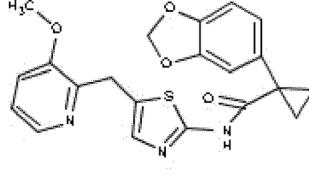
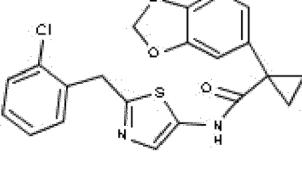




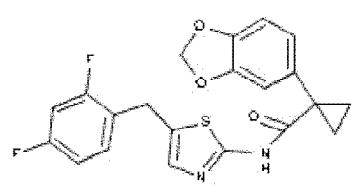




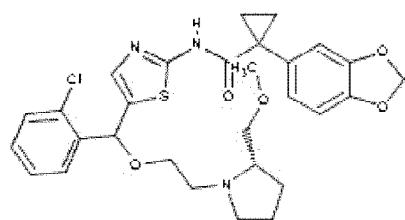


	264			266	
	265			267	

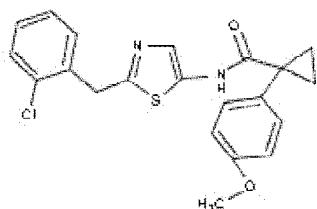
268



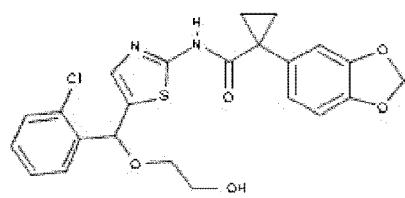
270

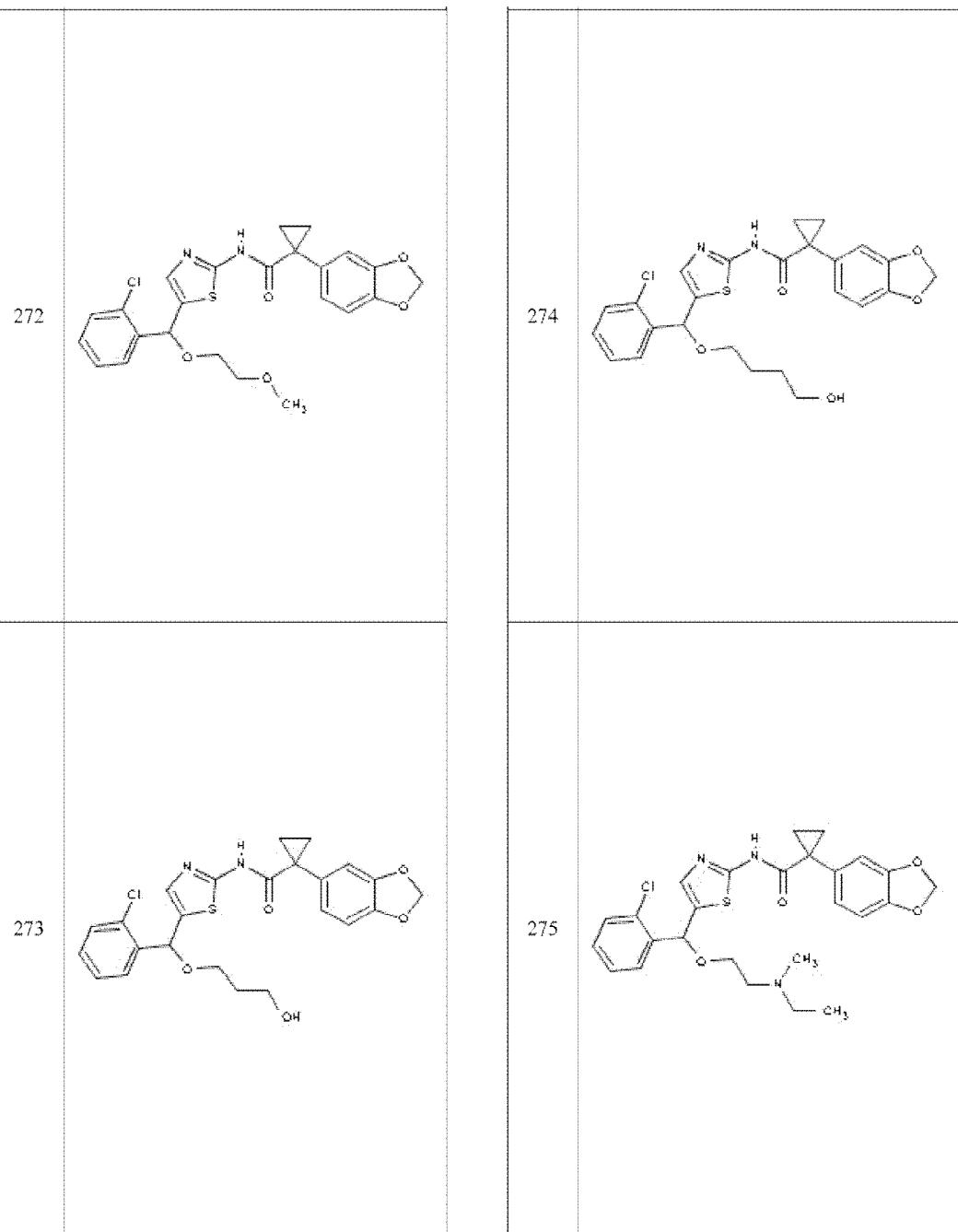


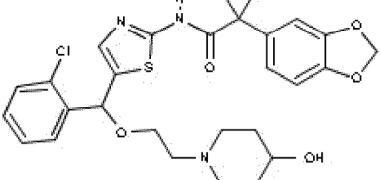
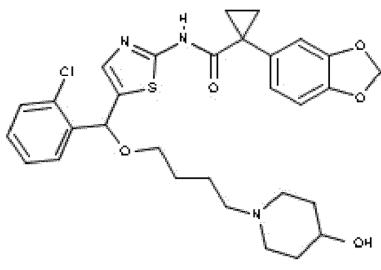
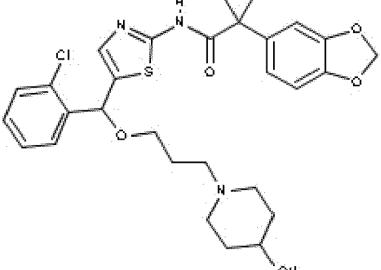
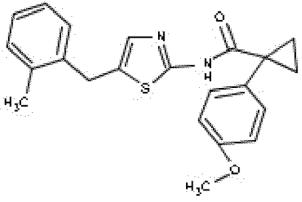
269



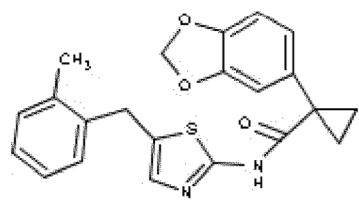
271



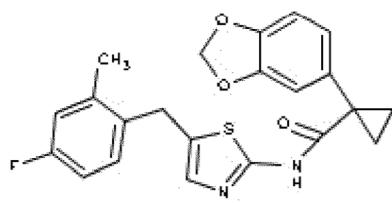


	 276	 278
	 277	 279

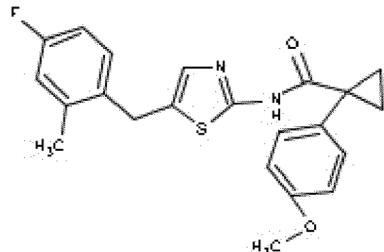
280



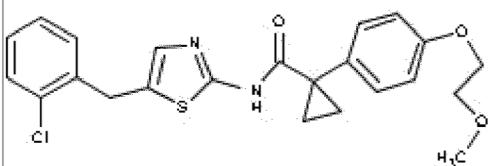
282

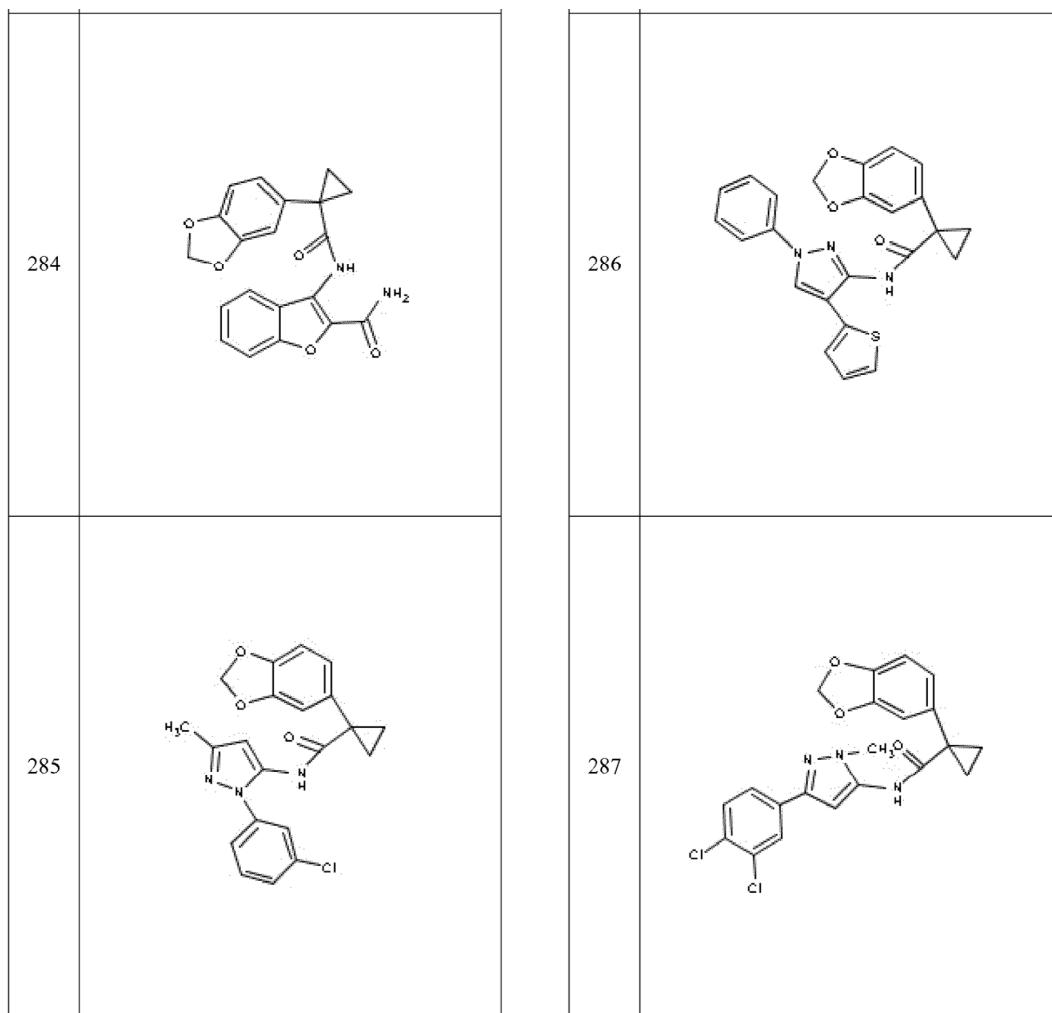


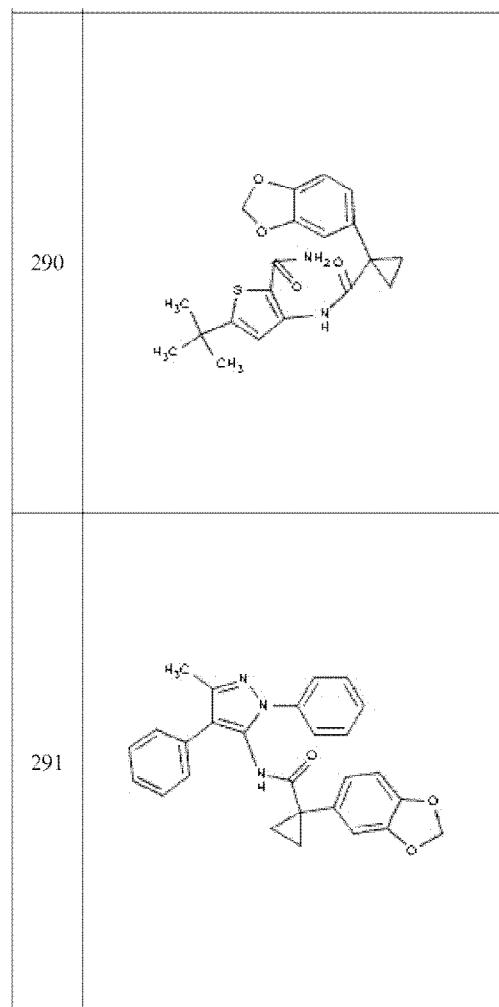
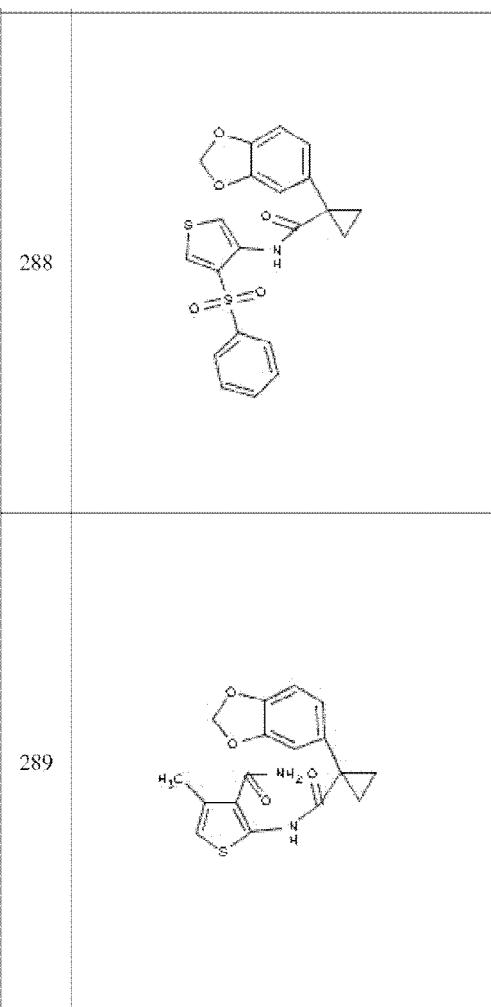
281

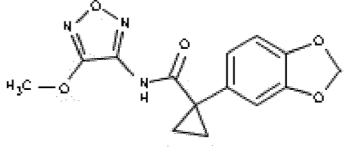
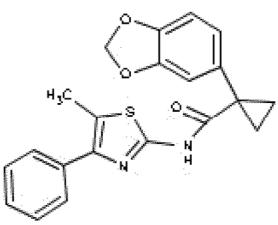
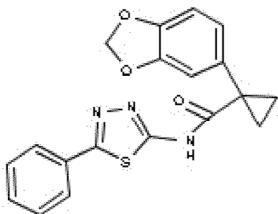
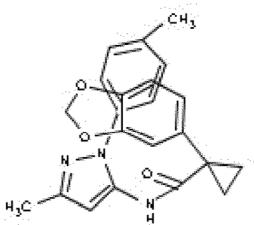


283

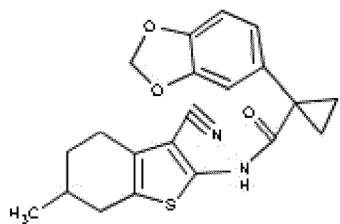




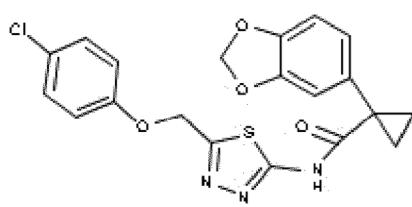


292		294	
293		295	

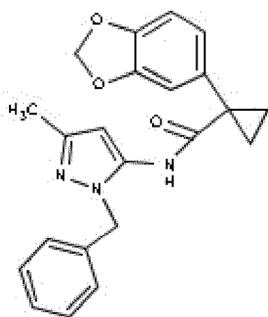
296



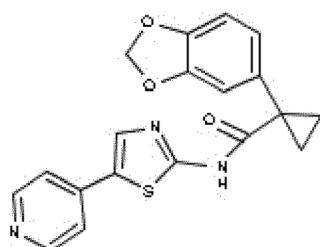
298

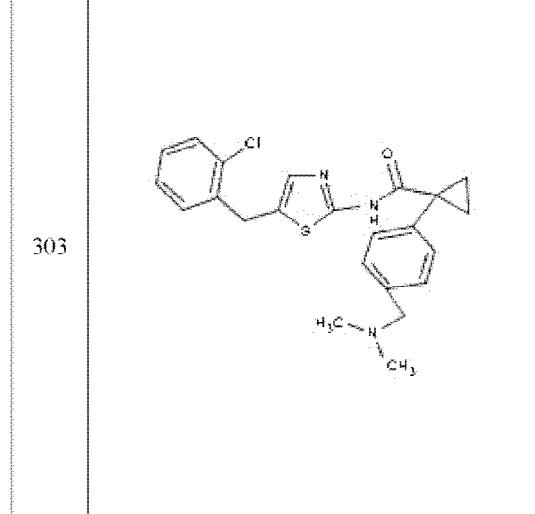
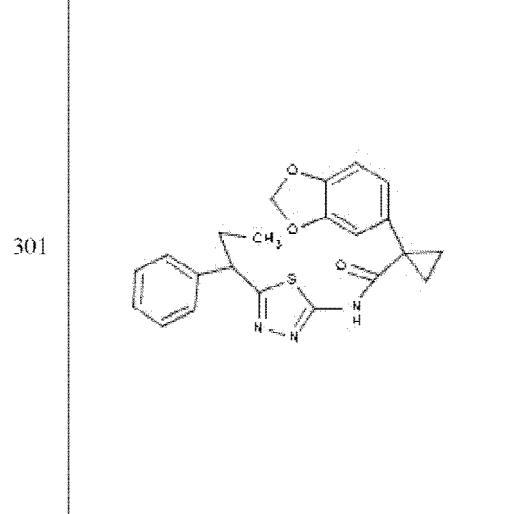
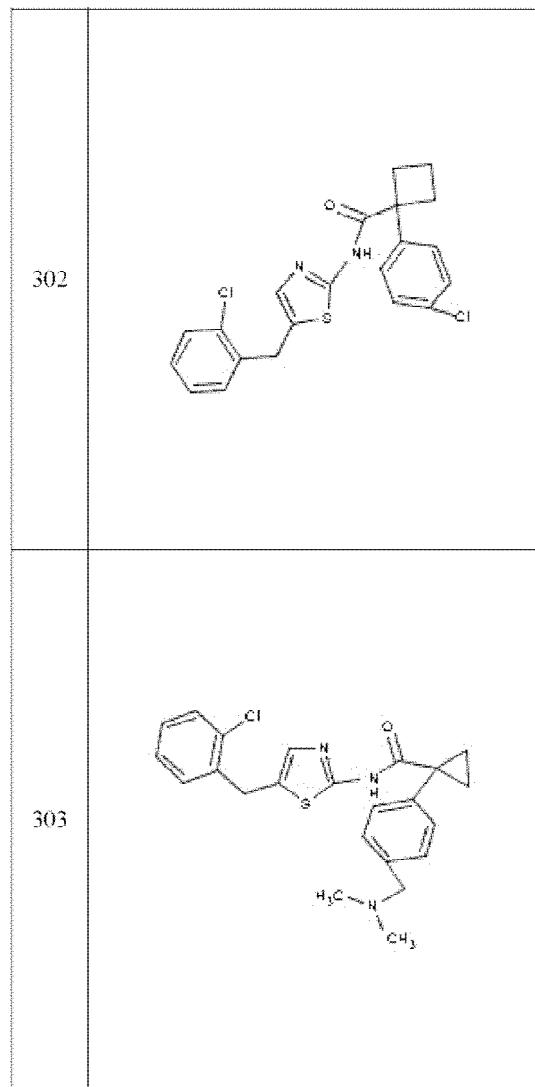
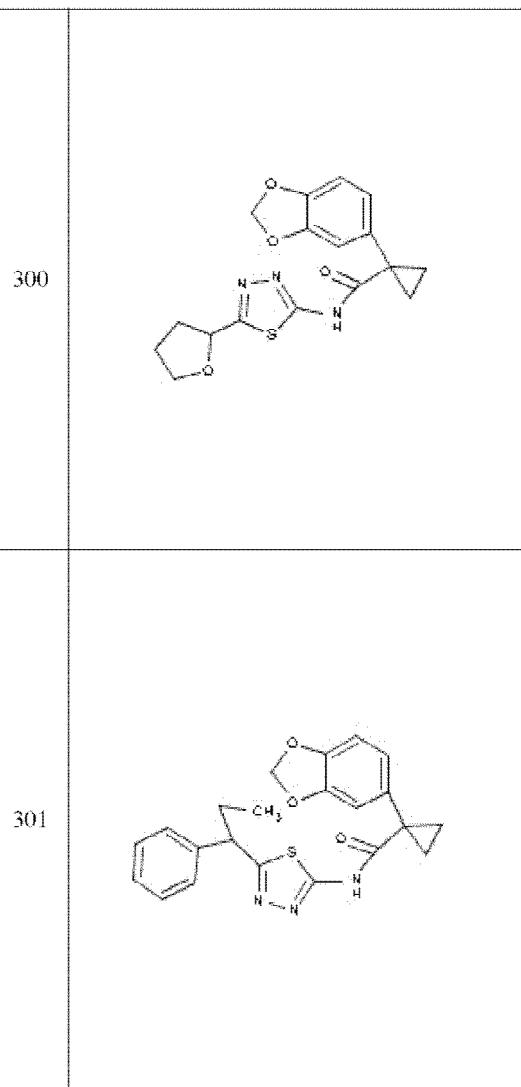


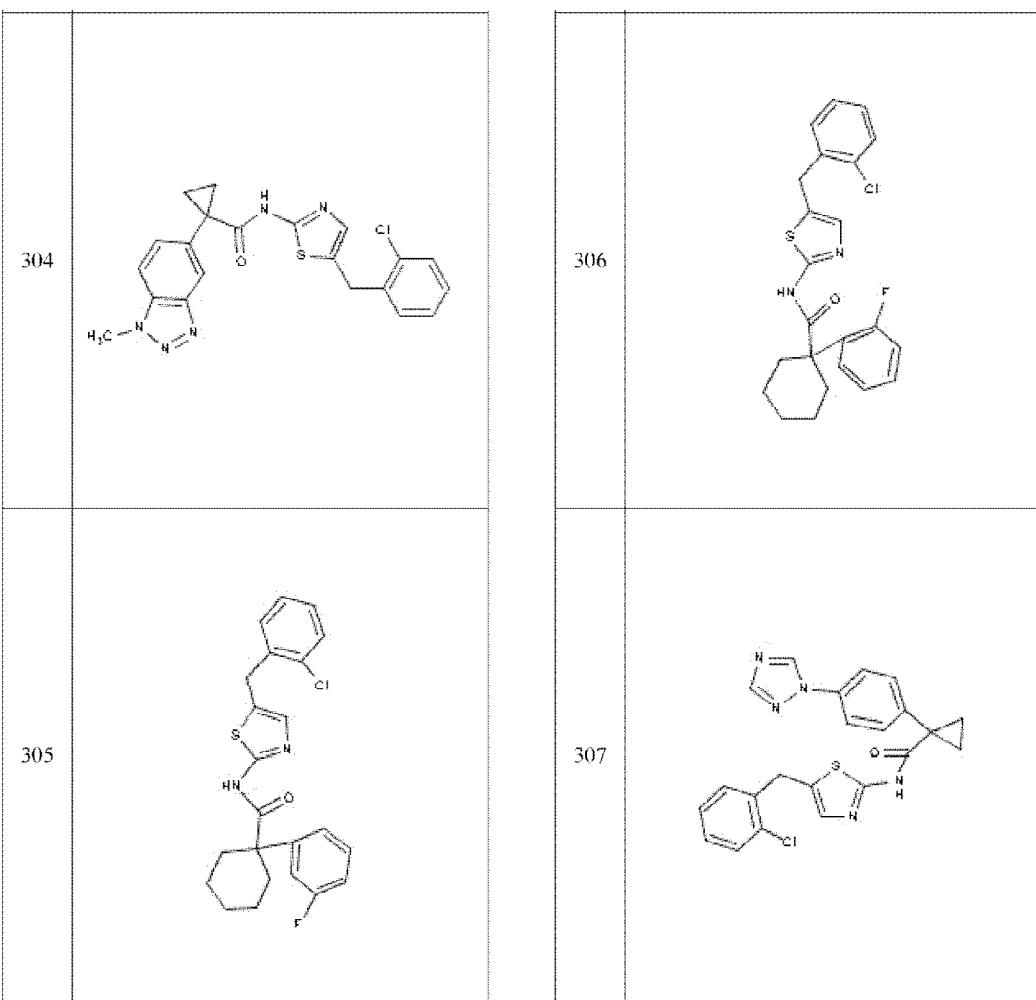
297

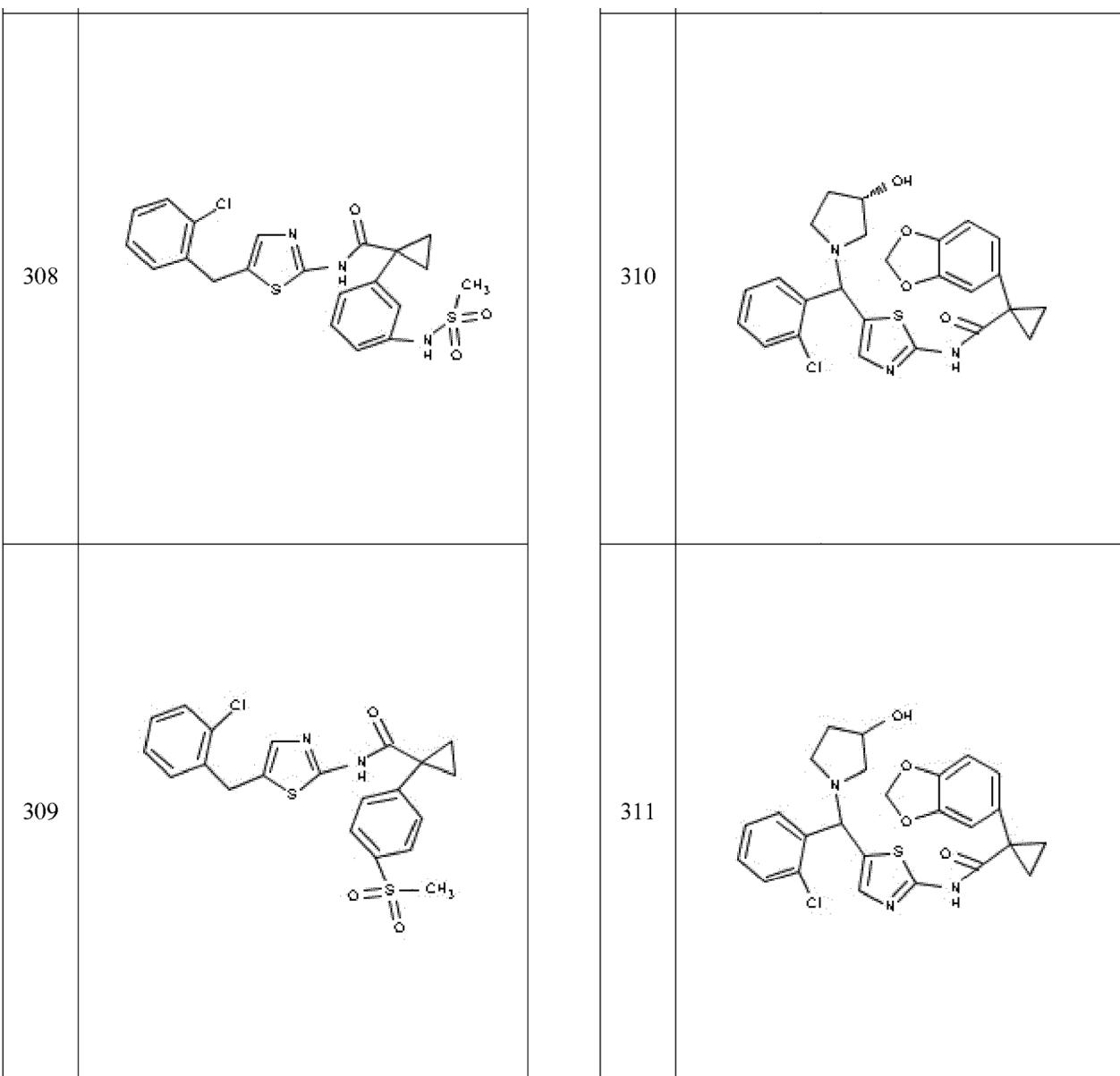


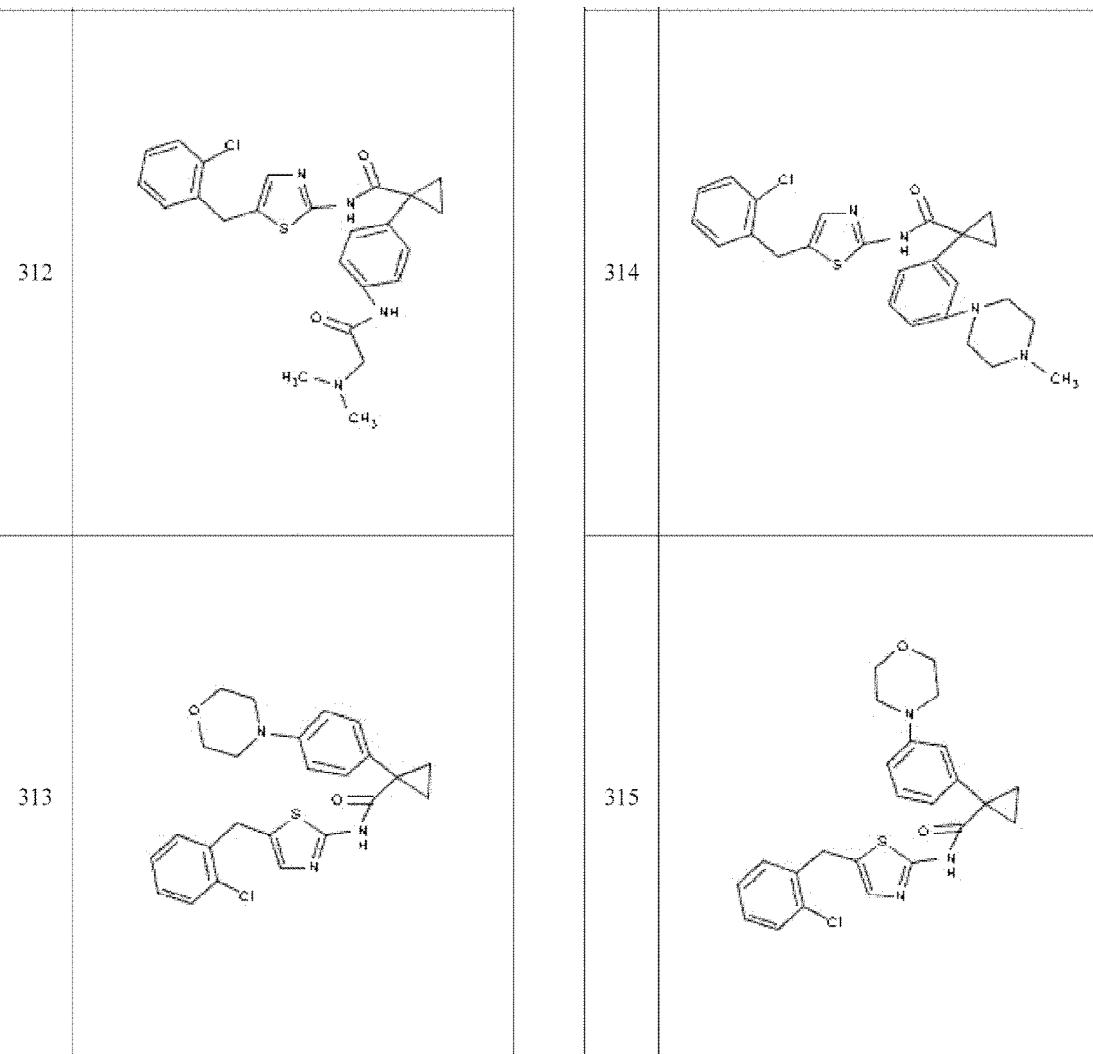
299

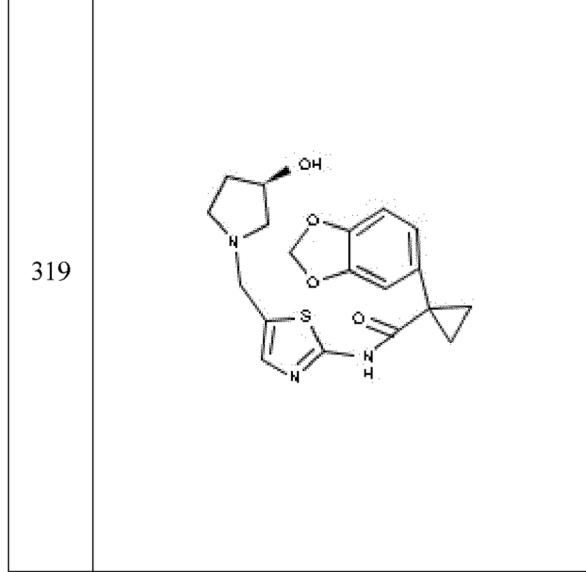
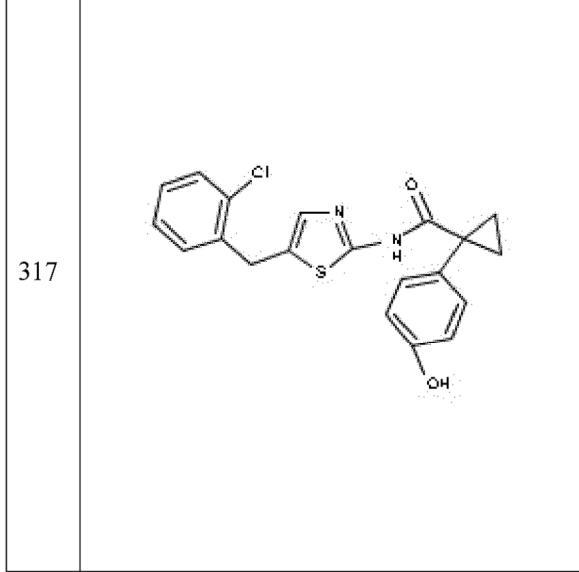
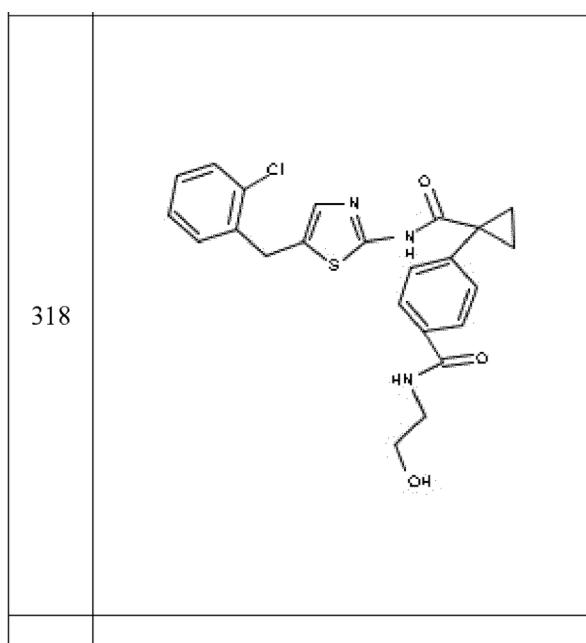
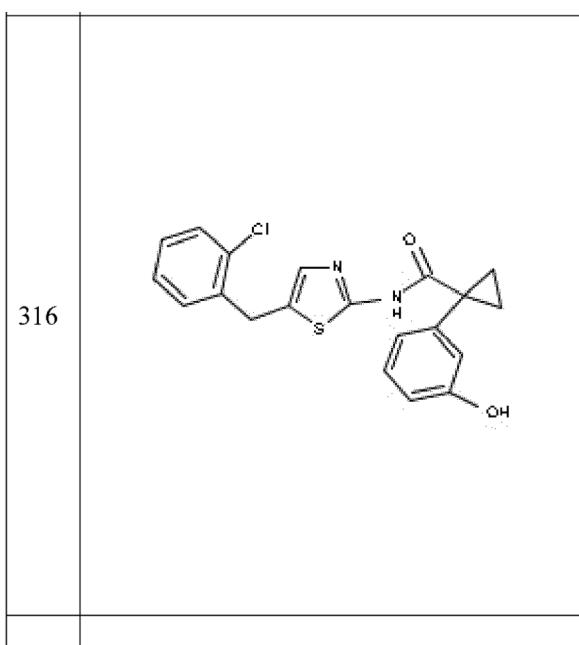












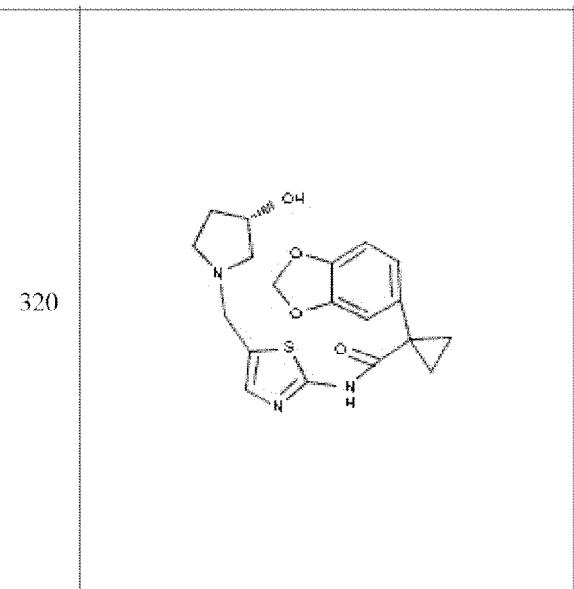
5

10

15

20

25



4. Esquemas de síntesis generales

30

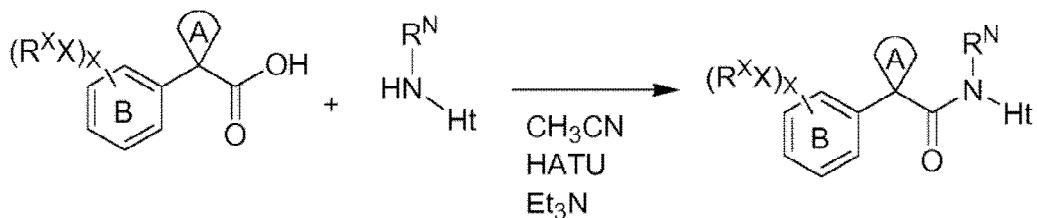
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica. A continuación se ilustran métodos ejemplares para la preparación de compuestos de fórmula I. El Esquema I siguiente ilustra un procedimiento sintético ejemplar para compuestos de fórmula I.

35

Esquema I

40

45



50

Procedimiento general: un equivalente del ácido carboxílico apropiado y un equivalente de la amina apropiada se disolvieron en acetonitrilo que contenía trietiloamina (3 equivalentes). Se añadió O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y se dejó la solución en agitación. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

55

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

60

Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de los transportadores ABC y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones tales como fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hiperecolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad I-célula/Pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhoff/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito,

osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), neurofiseal DI, nefrogénica DI, síndrome Charcot-Marie Tooth, enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como la enfermedad hereditaria Creutzfeldt-Jakob (debido a un defecto de procesamiento de la proteína del prión), enfermedad de Fabry y el síndrome de Straussler-Scheinker. [00174] En consecuencia, 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 un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de presente 15 invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limita a sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente en necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otra manera aquí, o un metabolito o residuo del mismo.

Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo como inhibidor o residuo del mismo. En la presente memoria, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un transportador de casete de unión a ATP.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 119. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas e orgánicas adecuadas. Ejemplos de farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácidos no tóxicos son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato de, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales $N^+(C_{1-4} \text{ alquilo})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en este documento. El agua o productos solubles en aceite o dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos de metal incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente, que, como se usa aquí, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o suspensión SIDA, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, de acuerdo con la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactuar de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, contemplándose su uso por estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, fosfato

potásico de hidrógeno, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque 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 de sodio, etilocelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y tampón de fosfato de soluciones, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilo de sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno implicado por la actividad del transportador ABC. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno implicado por una deficiencia de la actividad del transportador ABC, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto, preferiblemente un mamífero, en necesidad del mismo.

En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para uso en un método de tratamiento de la fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a al antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario Tipo-1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad 1-célula/pseudo-Hurler, mucopolisacardiosis (debido a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a 3-hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debido a UDP-glucuronilo-sialico-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroides), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento RE son glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a α 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debido a procolágeno Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debido a fibrinógeno), la deficiencia de ACT (debido a al antitripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisial (debida a vasopressin hormona/V2receptor), DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debido a β APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, espinocerebelar tipo ataxia I, espinal y bulbar atrofia muscular, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad de CreutzfeldtJakob hereditaria (debido a un defecto de procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry (debido a α -galactosidasa lisosomal A), el síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren, en el que dicho método comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una forma de realización preferida de la misma como se expuso anteriormente. La invención también se refiere al uso de un compuesto o una composición en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente.

De acuerdo con una realización preferida alternativa, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método de tratamiento de la fibrosis quística, en donde dicho método comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una composición que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una forma de realización preferida de la misma como se expuso anteriormente.

De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto de la composición farmacéuticamente aceptable es que la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a al antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad 1-célula/pseudo-Hurler, mucopolisacardiosis (debida a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a 3-hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debido a UDP-glucuronilo-sialico-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroides), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento RE son glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a α 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debido a procolágeno Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria

(debido a fibrinógeno), deficiencia de ACT (debido a al antitrombina), diabetes insípida (DI), DI neurofisial (debida a vasopressin hormona/V2-receptor), DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debido a β APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como la enfermedad de Creutzfeldt Jakob hereditaria (debido a un defecto de procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (debido a α -galactosidasa lisosomal A), el síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren.

Los compuestos y composiciones para su uso como se definió en la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario (debido a al antitripsina; variantes no PiZ), hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la fibrinólisis de coagulación, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad I-célula/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debido a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhoff/Tay-Sachs (debido a 3-hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debido a UDP-glucuroniilo-sialico-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroides), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento R^E son glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a un-1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debido al procolágeno Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debido al fibrinógeno), la deficiencia de ACT (debido a α -1-antitrombina), diabetes insípida (DI), DI neurofisial (debido a la 15 hormona vasopressin/receptor V2), DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (debido a β APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a un defecto de procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry (debido a α -galactosidasa lisosomal A), el síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren.

La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención son preferiblemente formulados en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La "forma de dosificación unitaria" expresión tal como se utiliza aquí se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la medicina. El término "paciente", tal como se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

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

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

- Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.
- Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacteria, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro estéril medio inyectable antes de su uso.
- Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es a menudo deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactidopoliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.-
- Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietiloenglicol o una cera de suppositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con excipiente o al menos un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes absorbentes tales como caolín y tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietiloenglicos sólidos, laurilo sulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.
- Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno suave y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietiloenglicos de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietiloenglicos de alto peso molecular y similares.
- Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

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

Tal como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores ABC. Así, sin desear estar vinculado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la hiperactividad o inactividad de los transportadores ABC está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador ABC está implicada en una enfermedad particular, afección o trastorno, la enfermedad, afección, o trastorno también pueden denominarse como un "enfermedad, afección o trastorno mediado por ABC".

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

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

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

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

Otro aspecto de la descripción se refiere a la modulación de la actividad del transportador ABC en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido a partir 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 ABC en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los transportadores ABC en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de transportadores ABC.

5 Descrito adicionalmente es un método de modular la actividad de un canal de aniones *in vitro* o *in vivo*, que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En casos preferidos, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otros casos preferidas, el canal de aniones es un canal de cloruro.

10 5 De acuerdo con una realización alternativa, la presente invención proporciona un método *in vitro* para aumentar el número de transportadores funcionales ABC en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula (I). El término "transportador ABC funcional" como se usa en este documento significa un transportador ABC que es capaz de actividad de transporte. En realizaciones preferidas, dicho transportador ABC funcional es CFTR.

15 10 De acuerdo con otra realización preferida, la actividad del transportador ABC se mide midiendo el potencial de voltaje transmembrana. Medios para medir el potencial de voltaje a través de una membrana en la muestra biológica puede emplear cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tales como ensayo de potencial de membrana óptica u otros métodos electrofisiológicos.

15 15 20 El ensayo de potencial de membrana óptica utiliza sensores FRET sensibles a voltaje descritos por González y Tsien (véase González, J.E. y R.Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69 (4): 1272-80, y González, J.E. y R.Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4 (4): 26977) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tal como la tensión/ Lector de Sonda de Iones (VIPR) (véase, González, J.E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4 (9): 431.439).

25 25 30 Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia resonante de energía fluorescente (FRET) entre el tinte sensible al voltaje de membrana soluble, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) provocan que el DiSBAC₂(3) cargado negativamente se redistribuya a través de la membrana plasmática y la cantidad de transferencia de energía de cambios CC2-DMPE en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia pueden monitorizarse usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos y detector fluorescente integrado diseñado para realizar ensayos a base de células en 96 o 384 pocillos de microtitulación de placas.

35 35 40 En otro aspecto la presente invención proporciona un kit para uso en la medición de la actividad de un transportador ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo* que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones anteriores; e (ii) instrucciones para a) poner en contacto la composición con la muestra biológica y b) medir la actividad de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo. En 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 ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c) comparar la actividad del transportador ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador ABC en presencia de una composición de fórmula (I). En realizaciones preferidas, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

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

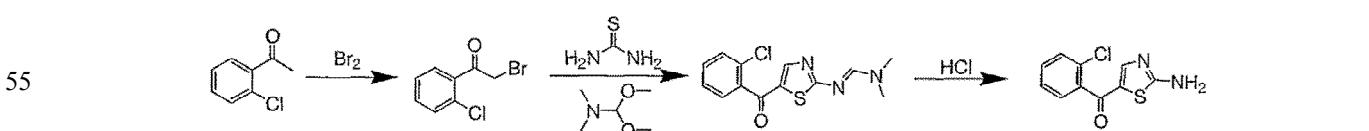
45

EJEMPLOS

Ejemplos 1-11, 14-21, 23, 25, 26, 28, 32 y 33 al menos parcialmente se mencionan aquí solamente a modo de ejemplo..

50

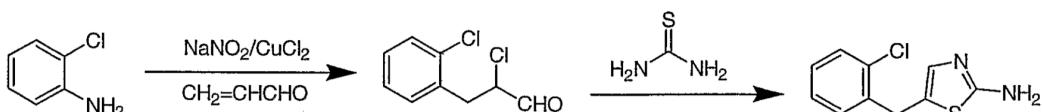
Ejemplo 1:



60 60 65 **2-Bromo-1 (cloro-fenilo)-etanona** bromo (3,8 ml, 65 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(2-clorofenilo)-etanona (10. g, 65 mmol) en ácido acético (75 ml) a 0° C. Despues, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. N-[5-(2-Chlorobenzoflo)thiazol-2-il]-N,N-dimethylformamidina. Una mezcla de tiourea (4,95 g, 65,0 mmol) y dimetoximetildimetilamina (23,2 g, 195 mmol) en metanol (80 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Despues de dejar que la mezcla se enfrié, se añadieron trietiloamina (19,8 g, 195 mmol) y una solución de 2-bromo-1-(cloro-fenilo)-etanona (en bruto de la ultima etapa) en metanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se usó directamente en la siguiente procedimiento.

(2-Amino-tiazol-5-ilo)-(2-clorofenilo)-metanona N'-[5-(2-cloro-benzoil)-tiazol-2-ilo]-N,N-dimetilo-formamidina cruda se disolvió en ácido clorhídrico al 10% (150 ml) y se calentó a 70° C durante 4 horas. El precipitado se filtró, se lavó con éter, y después se suspendió en una solución de carbonato de sodio al 10% (250 ml). La suspensión se agitó durante 1 hora y el precipitado se filtró, se lavó con éter, y se secó al aire para dar (2aminotiazol-5yl)(2-clorofenilo) metanona como un sólido marrón (8,5 g, 36 mmol, 55% a partir de 1-(etanona 2-clorofenilo)). ESI-MSm/z calc. 238,0, encontrado; 239,3 (M1) 1H N] VIR (DMSO):: 7,252 (s,-1-H), 7.4207.553 (m, 4 H), 8,345-(s, 2 H).

(2-Aminotiazol-5-ilo)-(2-metoxi-fenilo)-metanona (2-Aminotiazol-5-ilo)-(2-metoxi-fenilo)-metanona se preparó de una manera análoga a la de (2-Aminotiazol-5-ilo)-(2-clorofenilo)-metanona (92% de rendimiento). ESI-MS m/z calc. 234,1, encontrado; 235,1 (M+1) + ¹H RMN (CDCl₃): δ: 7,37-7,7,47 (m, 3 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 5,77 (br, 1 H), 3,82 (s, 3 H).



20 **2-Chloro-3-(2-chlorophenoxy)propanal** A una solución de 2-chloroanilina (12,7 g, 100. mmol) en ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 40 mL) se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (7,5 g, 110 mmol) en agua (20 mL) a 0 a 5° C. Después de agitarse durante 10 minutos se añadió gradualmente una solución enfriada de acrolina (15 g, 270 mmol) en acetona (100 mL) de óxido de calcio que contiene (2,0 g, 36 mmol) seguido de una solución de cloruro cuproso (1 g, 10 mmol) en acetona (10 mL) que contenía ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 2 mL). La mezcla se agitó a 0 a 30° C durante 3 horas y después se extrajo tres veces con diclorometano (100mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a sequedad para dar un aceite viscoso negro. El producto bruto se pasó a través de una columna de gel de sílice corta para dar 12 g de producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 **5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina** Una mezcla de 2-Chloro-3 propionaldehído (2-chlorofenilo)-(12 g, bruto de antes) y urea (6,0 g, 0,10 mol) en etanol (120 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (120 mL) y después se lavó con hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (solución acuosa al 5%, 120 mL). La capa acuosa combinada se ajustó con una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a un pH entre 9 y 10 y después se extrajo tres veces con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para producir un sólido amarillo. (5,2 g, 0,023 mol, 23% a partir de 2-chloroanilina). ESI-MS m/z calc. 224,0, encontrado 225,2 (M+1) ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,07 (s, 2H), 4,90 (bs, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,37-7,15-(m, 4H).

30 **5-(2-Metoxibencilo)-tioxazol-2-ilamina** 5-(2-metoxibencilo)-tioxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-chlorobencilo)tiazol-2-ilamina. ESI-MS m/z calc. 220,1, encontrado 221,2 (M+1) ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,267,19 (m, 111), 7,15 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,90-6,85 (m, 211), 6,79 (s, 1H), 4,77 (sa, 2H), 3,93 (s, 211), 3,84 (s, 311).

35 **5-(3-Chlorobencilo)-tioxazol-2-ilamina** 5-(3-Chlorobencilo)tioxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina. ESI-MS m/z calc. 224,0, encontrado 225,2 (M+1)⁺ ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,26-7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,82 (s ancho, 211), 3,93 (s, 2H).

40 **5-(4-Chlorobencilo)tioxazol-2-ilamina** 5-(4-Chlorobencilo)tioxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina. ESI-MSm/z calc. 224,0, encontrado 225,2 (M+1) ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,26 (d, J=8,4 Hz, 211), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 211), 6,79 (s, 1H), 4,85 (bs, 2H), 3,92 (s, 2H).

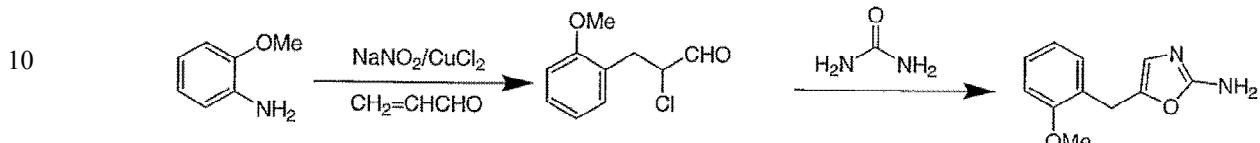
45 **5-(2-Cianobencilo)-tiazol-2-ilamina** 5-(2-Cianobencilo)-tiazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina (12 g, 56 mmol, 11% a partir de 2-Cianoanilina). ESI-MS m/z calc. 215,05, encontrado 216,16 (M+1) ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,64 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,89 (br, 2H), 4,19 (s, 2H).

50 **5-(2-Chloro-3-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina** 5-(2-Chloro-3-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina (4,0 g, 16 mmol, 12% a partir de 2-cloro-6-fluoroanilina). ESI-MS m/z calc. 242,07, encontrado 243,14 (M+1) ¹H RMN(CDCl₃): δ 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,86 (br, 2H), 4,09 (s, 2H).

55 **5-(2-cloro-4-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina** 5-(2-cloro-4-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina (11,5 g, 47,4 mmol, 30% a partir de 2-cloro-4-fluoroanilina). ESI-MS m/z calc. 242,01, que se encuentra 243,27 (M+1)⁺ ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,34 (br, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,24 (m,-1-H), 7,07 (s,-1-H), 4,04 (s, 2H).

5-(2-cloro-5fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina 5-(2-cloro-5-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de 5(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilamina (7,8 g, 32 mmol, 20% a partir de 2-cloro-5-fluoroanilina). ESI-MS m/z CAIC. 242,01, encontrado 243,36 (M1) ^1H RMN: (DMSO-d₆) 9,25 (s, 2H), 7,52 (q, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (dt, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,05 (s, 2H).

5

Ejemplo 2:

15 **2-Cloro-3-(2-metoxi-fenilo)-propionaldehido.** Una solución de 2metoxilanilina (24,6 g, 0,200 moles) en ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 80 mL) se añadió lentamente a una solución de nitrito sódico (15 g, 0,22 moles) en agua (40 mL) a 0 a 5° C. Después de agitarse durante se añadió gradualmente, y después de 10 minutos, una solución enfriada de acrolina (30 g, 0,56 mol) en acetona (200 mL) de óxido de calcio que contiene (4,0 g, 72 mmol) seguido de una solución de cloruro cuproso (2,0 g, 20 mmol) en acetona (20 mL) que contenía ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 4 mL). La mezcla se agitó a 0 a 30° C durante 3 horas, y después se extrajo con tres porciones de 150 mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un aceite viscoso negro. El producto bruto se pasó a través de una columna corta de sílice para dar 10 g de producto bruto, que se usó directamente en la siguiente procedimiento.

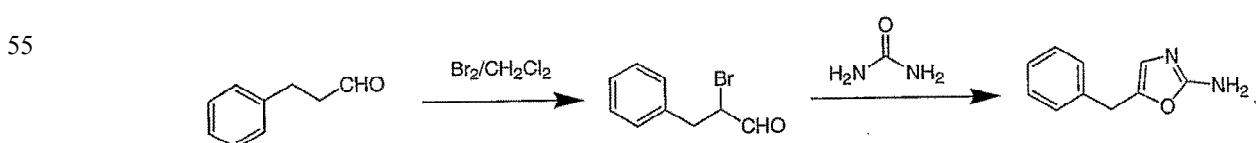
25

30 **5-(2-metoxibencilo)-oxazol-2-ilamina.** Una mezcla de 2-Cloro-3-(2metoxifeno)-propionaldehido (10 g, bruto de arriba) y urea (9,6 g, 0,16 mol) se disolvió en etanol (250 mL) y después se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (250 mL) y después se lavó con hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (solución acuosa al 5%, 250 mL). Las capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 9 a 10 con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y después se extrajo tres veces con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto sólido amarillo-rojo. (0,72 g, 0,35% de 2-metoxianilina). ESI-MS m/z calc. 204,1, encontrado; 205,1 (M+1)⁺ ^1H RMN (CDCl₃) δ 7,26-7,20 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 111), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,49 (bs, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

35 **5-(2-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina.** 5-(2-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de la preparación de 5-(2-metoxibencilo)-oxazol-2-ilamina para proporcionar el producto como un sólido amarillo. (3,5 g, 8,4% de 2-cloroanilina). ESI-MS m/z calc. 208,0, encontrado; 209,1 ^1H RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,18 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,66 (s ancho (M+1), 2H), 3,97 (s, 2H).

40 **5-(3-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina** 5-(3-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de la preparación de 5-(2-metoxibencilo)-oxazol-2-ilamina para proporcionar el producto como un sólido amarillo (1,2 g, 2,9% de 3-Cloroanilina). ESI-MS m/z calc. 208,0, encontrado; 209,2 ^1H RMN (CDCl₃) δ 7,26-7,22 (m, 311), 7,10 (d, J 6,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,73 (bs, 2H), 3,82 (s, 2H).

45 **5-(4-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina** 5-(4-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina se preparó de una manera análoga a la de la preparación de 5-(2-metoxibencilo)-oxazol-2-ilamina para dar el producto como un sólido amarillo (1,6 g, rendimiento=3,86% a partir de 4-Cloroanilina). ESI-MS m/z calc. 208,0, encontrado; 209,1 ^1H RMN(CDCl₃) δ 7,27 (d, J 8,4 Hz, 211), 7,17 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,66 (sa, 2H), 3,81 (s, 2H).

Ejemplo 3:

60

2-Bromo-3-fenilpropionaldehido Una solución de bromo (15,2 g, 95,1 inmol) en 30 mL de diclorometano se añadió a una solución de 3-fenilpropionaldehido (13,4 g, 100 mmol) en diclorometano (150 mL) a 0° C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas y se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (50 mL). Las

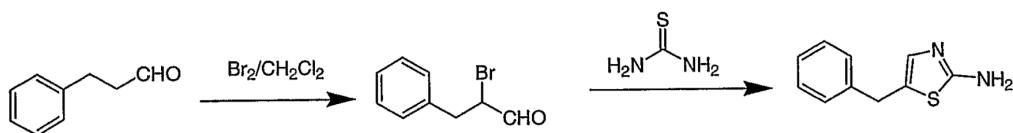
capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se evaporó a sequedad para dar un aceite naranja (14,2 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5-Bencilo-oxazol-2-ilamina Una mezcla de 2-bromo-3-fenilpropionaldehído (14,2 g, bruto de anteriormente) y urea (7,2 g, 0,12 mol) se calentaron a reflujo durante 15 horas en 200 mL de etanol. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano (250 mL) y después se lavó con hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (solución acuosa al 5%, 250 mL). Las capas acuosas combinadas se llevaron a pH 9 a 10 con una solución acuosa 10% de hidróxido sódico y después se extrajo tres veces con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta sequedad, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido de color amarillo pálido. (1,6 g, 9,2 mmol, 9,2% a partir de 3-fenilpropionaldehído). ESI-MS m/z calc. 174,1, encontrado; 175,1 ^1H RMN(CDCl₃) δ 7,32-7,22 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 4,72 (bs, 2H), 3,84 (s, 2H).

Ejemplo 4:

15

20



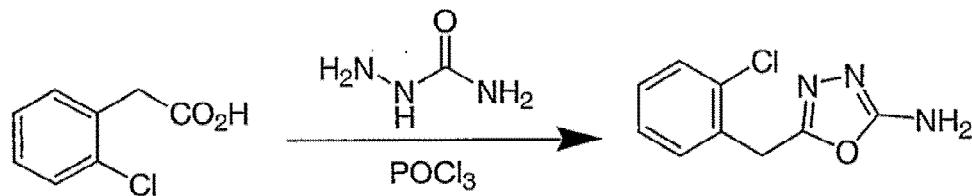
2-bromo-3-fenilpropionaldehído Una solución de bromo (15,2 g, 95,1 mmol) en 30 ml de diclorometano se añadió a una solución de 3-fenilpropionaldehído (13,4 g, 100 mmol) en diclorometano (150 mL) a 0° C durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se agitara durante 2 horas y después una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 mL) se añadió a la mezcla. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se evaporó a sequedad para dar un aceite naranja (14,2 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5-Bencilotioxazol-2-ilamina Una mezcla de 2-bromo-3-fenilpropionaldehído (14,2 g, crudo de anteriormente) y urea (7,2 g, 0,12 mol) se calentaron a reflujo durante 15 horas en 200 mL de etanol. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano (250 mL) y después se lavó con hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se extrajo tres veces con ácido clorhídrico (solución acuosa al 5%, 250 mL). Las capas acuosas combinadas se llevaron a pH 9 a 10 con una solución acuosa 10% de hidróxido sódico y después se extrajo tres veces con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta sequedad, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido de color amarillo pálido. (5,2 g, 27 mmol, 27% a partir de 3-fenilpropionaldehído). ESI-MS m/z calc. 190,1, encontrado; 191,2 ^1H RMN(CDCl₃) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,91 (bs, 2H), 3,95-(s, 2H).

Ejemplo 5:

45

50

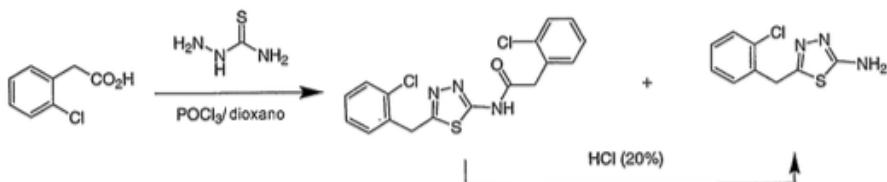


5-(2-Clorobencilo) [1,3,4]oxadiazol-2-ilamina Semicarbazida (9,0 g, 120 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido acético (2-clorofenilo)-(10. g, 60 mmol) en oxiciaruro de fósforo (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vertió en hielo triturado (500 g). Un sólido viscoso se decantó de la capa acuosa y después la capa acuosa se ajustó a pH 4 a 5 con hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%). El precipitado resultante se filtró y después se lavó con carbonato de sodio (solución acuosa al 10%, 100 mL) para dar el producto como un sólido blanco. (5,9 g, 28 mmol, 47%). ESI-MS m/z calc. 209,0, encontrado; 210,1 (M+1) ^1H RMN (DMSO) δ 7,44-7,30 (m, 411), 6,88 (s, 2H), 4,13 (s, 2H).

Ejemplo 6:

65

5



10

5-(2-Chlorobencilo)-{1,3,4}tiadiazol-2-ilamina. Se añadió una solución de oxioruro de fósforo (16,6 g, 108 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) durante un periodo de 30 minutos a una suspensión de (2-clorofenilo) acético (25,0 g, 147 mmol) y tiosemicarbazida (13,3 g, 147 mmol) en 1,4dioxano (350 mL) a 90° C. La mezcla se agitó a 90° C durante 1,5 horas y después el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se trató con agua (300 mL) y después se hizo fuertemente básico con hidróxido de sodio (solución acuosa al 30%). El sólido se filtró y después se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se evaporó para dar una mezcla de 5-(2-Chlorobencilo)[1,3, 4]tiadiazol-2-ilamina y N-[5-(2-Chlorobencilo)[1,3, 4]tiadiazol-2-ilo]-2-(2-clorofenilo)acetamida en forma de un amarillo pálido sólido (132 gramo). El sólido se sometió a refljo en una mezcla de ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 250 mL) y etanol (50 mL) durante 15 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado resultante y luego se lavó con carbonato de sodio (solución acuosa al 10%, 50 ml) para dar 5-(2-Chlorobencilo)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina como un sólido blanco (5,2 g, 23 mmol, 16%). ESI-MS m/z calc. 225,0, encontrado; 226,1 (${}^1\text{H}$ RMN (DMSO) δ 7,48-7,32 (m, 4H), 4,29 (s, 2H).

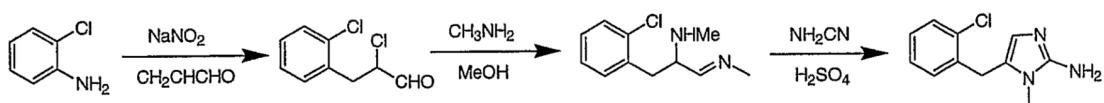
15

20

Ejemplo 7:

25

30



2-Chloro-3-(2-chlorofenilo)-propionaldehído. Una solución de nitrito de sodio (15 g, 0,22 mol) en agua (40 mL) se añadió lentamente a una solución de 2-chloroanilina (25,5 g, 0,200 mol) en ácido clorhídrico (solución al 20% acuoso, 100 mL) a 0 a 5°C. La mezcla se agitó durante diez minutos y después se vertió en una solución enfriada de acroleína (30 g, 0,56 mol) en acetona (200 mL) que contiene óxido de calcio (4,0 g, 72 mmol), seguido de una solución de cloruro cuproso (2,0 g, 20 mmol) en acetona (20 mL) que contenía ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 4 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y después se extrajo tres veces con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para dar un aceite viscoso negro que se usó directamente en la siguiente procedimiento.

35

40

45

50

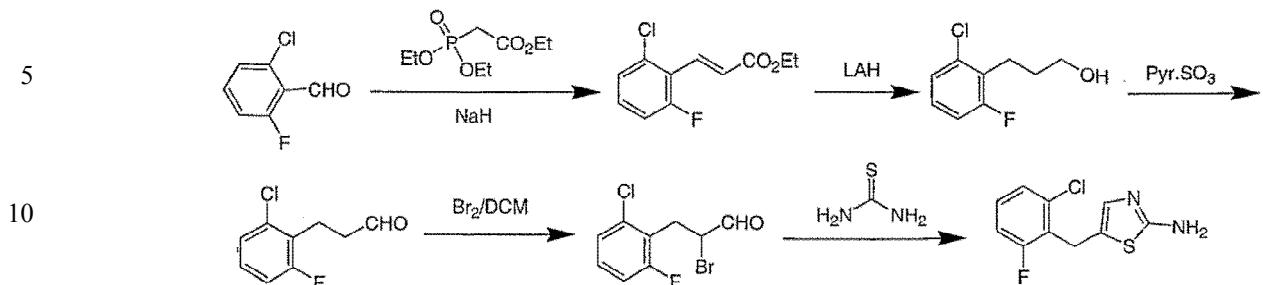
55

60

[2-(2-chlorofenilo)-1-metiliminometiletilo]-metiloamina. Una solución de metiloamina en metanol (27%, 69 g) se añadió lentamente a una solución de 2-Chloro-3-(2-Chlorofenilo)-propionaldehído en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas y luego se usa inmediatamente en la siguiente procedimiento.

5-(2-Chlorobencilo)-1-metilo-1H-imidazol-2-ilamina. Una solución de cianamida en agua (50%, 150 mL) se añadió a una solución en ebullición de metiloamina [1metiliminometiletilo 2-(2-chlorofenilo)] en metanol y diclorometano. El pH se llevó a 4,5 mediante la adición continua de una solución acuosa de ácido sulfúrico (9 M). La mezcla se calentó a refljo durante 2 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio en polvo. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron tres veces con ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 150 mL). La solución acuosa se ajustó a pH 10 con hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%) y se extrajo tres veces con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para dar un sólido negro que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto (5,0 g, 0,23 mmol, 11% de 2-cloro-anilina) como un sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 221,1, encontrado; 222,3 ($M+1$) ${}^1\text{H}$ RMN (CDCl_3): 7,30-7,37 (m, -1-H), 7,15-7,18 (m, 2 H), 7,03-7,06 (m, -1-H), 6,43 (s, -1-H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (br, 2H), 3,15-(s, 3 H).

Ejemplo 8:



15 **3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-éster etílico del ácido acético** Una solución de (dietetoxifosforilo) éster etílico del ácido acético (87 g, 0,39 mol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 15 g, 0,39 mol) en tetrahidrofurano (200 mL) a 0 °C. Después de agitarse durante 20 minutos, una solución de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (40 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (100 mL) mientras se mantiene la temperatura a 0 °C. La mezcla se calentó a 50° C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad para dar 3-(2-cloro-6-fluorofenilo) éster etílico acrílico, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,89 (d, -1-H, J =16,4 Hz), 7,26-7,06 (m, 2 H), 7,06-7,02-(m, -1-H), 6,72-(d, -1-H, J =16,4 Hz), 4,28 (q, 2 H, J =7,6 Hz), 1,34 (t, 3 H, J =7,6 Hz).

20

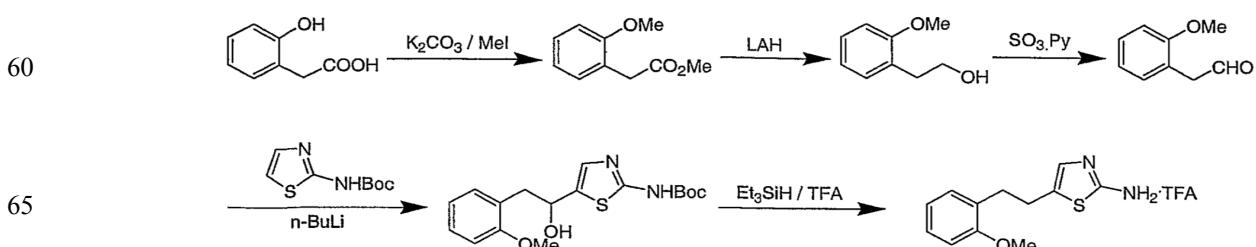
25 **3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propan-1-ol** Una solución de 3-(2-cloro-6-fluorofenilo) éster etílico del ácido acrílico en tetrahidrofurano seco (300 mL) se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (30 g, 0,78 mol) en tetrahidrofurano anhídrido (200 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (30 g) y una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (30 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con tetrahidrofurano, y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propan-1-ol (21 g, 0,11 mol, 43% a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído).

30 **3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propionaldehído** Una solución de complejo de piridina con trióxido de azufre (40,35 g, 0,225 mol) en dimetilosulfóxido (50 mL) se añadió lentamente a una solución de 3 propan-1-ol (2-cloro-6-fluorofenilo)-(20,6 g, 0,109 mol) y trietiloamina (25,8 g, 0,225 mol) en diclorometano (250 mL) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos, y luego se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propionaldehído (15 g, 80 mmol, 74%), ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,83 (s, 1 H), 7,24-7,00 (m, 2 H), 6,99-6,94 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 2 H).

35 **2-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propionaldehído** Una solución de bromo (11 g, 0,081 mol) en diclorometano (50 mL) se añadió lentamente a una solución de 3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propionaldehído (15 g, 0,081 mol) en diclorometano (250 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se eliminó el disolvente para dar el producto bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso.

40 **5-(2-cloro-6-fluorobencilo)-tiazol-2-ilamina.** Una mezcla de 2-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenilo)-propionaldehído (bruto de la última etapa) y tiourea (6,4 g, 0,084 mol) en etanol (250 mL) se calentó a refluo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió diclorometano (50 mL) al residuo. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a un pH entre 2 y 3. El sólido precipitado se filtró, y se lavó con diclorometano para dar la sal de hidrocloruro (7,7 g, 34,1%). ESI-MS m/z calc. 242,0, encontrado; 243,2-(M+1) ^1H RMN (CDCl_3): 8,62-(s, 2H), 7,37-7,36 (m, 2 H), 7,29-7,26 (m, -1-H), 6,98 (s, -1-H), 4,05-(s, 2 H).

45 **Ejemplo 9:**



(2-Metoxi-fenilo)-ester metílico del ácido acético Se trató una solución de yoduro de metilo (188 g, 1,33 mol) en acetonitrilo (200 mL) se añadió lentamente a una mezcla de (2-hidroxofenilo) ácido acético (80 g, 0,53 mol) y carbonato de potasio (254 g, 1,84 mol) en acetonitrilo (800 mL) bajo reflujo. La reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto bruto (90 g, 0,50 mol, 94%).

10 **(2-Metoxi-fenilo)-etanol** Se añadió hidruro de (2-metoxi-fenilo) de litio y aluminio 2 etanol (21 g, 0,55 mol) a una solución de éster metílico del ácido acético (90 g, 0,50 mol) en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) a 0°C. Despues de agitarse a 0°C durante 30 minutos, la mezcla se trató con hidróxido de sodio (solución acuosa al 5%, 180 g). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (400 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 2-(2-metoxi-fenilo) etanol (43 g, 0,28 mol, 57%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

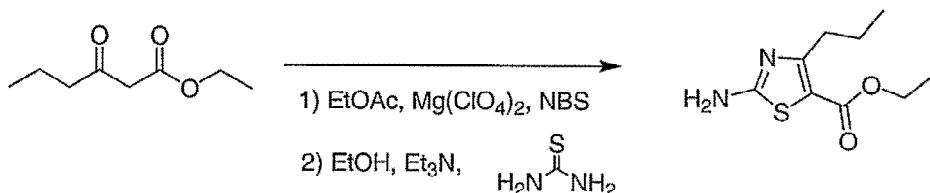
15 **(2-metoxi-fenilo)-acetaldehído** Una solución de complejo de piridina con trióxido de azufre (134 g, 0,842 mol) en dimetilosulfóxido (150 mL) se añadió lentamente a una solución de 2-(2-metoxi-fenilo)-etanol (43 g, 0,28 mol) y trietiloamina (86 g, 0,85 mol) en dlichloromethane (500 mL) a 0°C. Despues de ser agitada 30 mm, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar (2-metoxi-fenilo)-acetaldehído (36 g, 0,24 mol, 86%) que se usó en la siguiente etapa directamente.

20 **{5-[1-Hidroxo2-(2-metoxi-fenilo)etilo]-tiazol-2-ilo}-ácido carbámico terc-butilo ester** Una solución de litio n-butilo (2,5 M, 250 mL, 0,62 mol) se añadió a una solución de N-Boc-2-aminotiazole (56 g, 0,28 mol) en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) a 78°C. Despues de que se completó la adición, la mezcla se dejó en agitación a 78°C durante una hora. Una solución de acetaldehído (2-metoxi-fenilo)-(36 g, 0,24 mol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantiene una temperatura de 78°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.000 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro (28 g, 0,080 mol, 28%).

25 **5-[2-(2-metoxi-fenilo)etilo]-tiazol-2-ilamina** Una mezcla de {5-1-Hidroxo-2-(2-metoxifenilo)etilo]-tiazol-2-ilo}-ácido carbámico (28 g, 0,080 mol), trietilosilano (130 g, 1,12 mol) y ácido trifluoroacético (250 g, 2,24 mol) en diclorometano (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y después se agitó en agua. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar 5-[2-(2-metoxi-fenilo)etilo]-tiazol-2-ilamina como una sal de ácido trifluoroacético (11 g, 0,033 mol, rendimiento 42%). ESI-MS m/z cacl. 234,08, encontrado 235,16 (M1) ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,81 (br, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (t,-1H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (d, 2H), 2,80 (d, 2H).

30 **Ejemplo 10:**

40



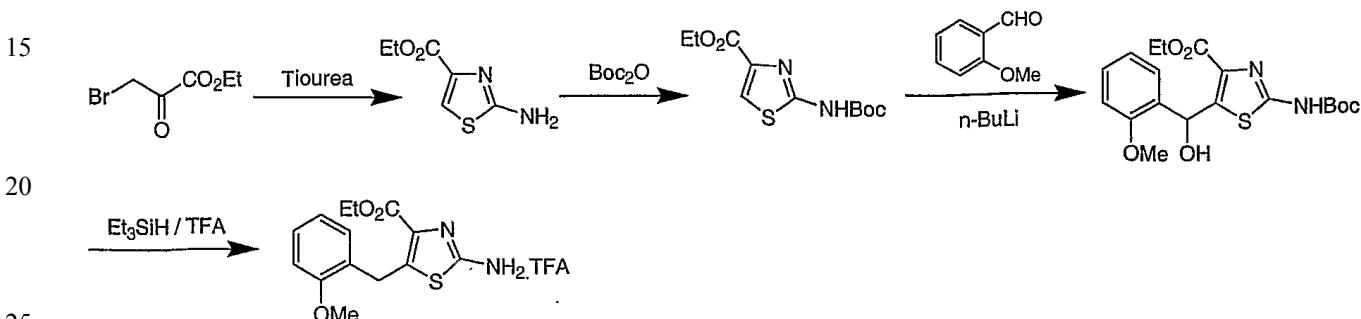
55 **2-Bromo-3-oxo-ácido hexanoico ester etílico** 3-Oxo-ácido hexanoic éster etílico (4,0 mL, 25 mmol) y perchlorate de magnesio (1,7 g, 7,6 mmol) se colocó en 500 mL de acetato de etilo y se dejó agitar durante 5 minutos. se añadió N-Bromosuccinimida (4,7 g, 26 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos, momento en el que capa fina de cromatografía (10% acetato de etilo en hexanos, SiO₂, 254 nm irradiación) indicó que la reacción era completa. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de éter etílico y se lavó tres veces con un volumen igual de cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó entonces la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

60

65 **2-Amino-4-propilo-tiazol-5-ácido carboxílico éster etílico** 2-bromo-3-oxo-ácido hexanoic éster etílico (5,9 g, 25 mmol), se disolvió en 60 mL de etanol que contenía trietiloamina (4,2 mL, 30 mmol) y tiourea (1,9 g, 25 mmol). La solución incolora se protegió de la luz y se dejó agitar durante 16 horas. La suspensión roja resultante se evaporó a sequedad y se disolvió en un mínimo de diclorometano. Esta solución se lavó tres veces con un volumen igual de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La

5 capa orgánica se separó y se filtró para eliminar un precipitado fino de color rojo que permaneció suspendido en la fase orgánica. El disolvente se retiró y después el sólido se disolvió en un mínimo de 50/50 (v/v) de acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con un volumen igual de acetato de etilo. Despues de desechar las fases orgánicas, se colocó la capa acuosa en un baño de hielo con un volumen igual de acetato de etilo. El hidróxido de sodio (1N) a continuación, se añadió lentamente con agitación vigorosa hasta que la fase acuosa era básica. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con un volumen igual de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido de una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó entonces la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para producir un sólido amarillo pálido (1,8 g, 8,4 mmol, 34%) ESI-MS m/z calc. 214,1, encontrado; 215,3 tiempo (M+1)⁺ Tiempo de retención 1,90 minutos.

10 Ejemplo 11:



2-Amino-tiazol-4-ácido carboxílico áster etílico Una mezcla de bromopiruvato de etilo (100 g, 80% de pureza, 0,41 mol), tiourea (31 g, 0,41 mol) y etanol (500 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con éter. El sólido se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mL) durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio para dar del 2-Amino-tiazol-4-ácido carboxílico éster etílico (45 g, 0,26 mol, 63%) como un sólido blanquecino.

30

35

2-terc-butoxicarbonilamino-tiazol-4-ácido carboxílico éster etílico del ácido Di-tercbutilo dicarbonato (57 g, 0,26 mol) en diclorometano (100 mL) se añadió lentamente a una solución de éster 2-Amino-tiazol-4-ácido carboxílico etílico del ácido (45 g, 0,26 moles) y dimetilpiridina-4-ilamina (1 g, 0,008 mol) en diclorometano (500 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar un producto bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto puro (43 g, 0,16 mol, 62%) como un sólido blanco.

40

45

2-terc-butoxicarbonilamino-5-[hidroxi-(2-metoxi-fenilo)metilo]-tiazole-4-éster etílico del ácido carboxílico Litio de butilo (2,5 M, 53 mL, 132 mmol) se añadió lentamente a una solución de éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-tiazol-4-ácido carboxílico(16,4 g, 60 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (250 mL) a 78° C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una solución de 2-metoxibenzaldehído (10,89 g, 79,99 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) gota a gota a 78° C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto crudo entonces se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro (12 g, 29 mmol, 48%).

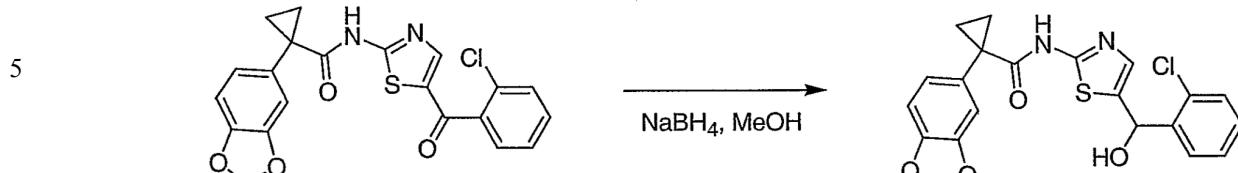
50

55

2-Amino-5-(2-metoxi-bencilo)-tiazol-4-éster etílico del ácido carboxílico Una mezcla de 2terc-butoxicarbonilamino-5-[hidroxi-(2-metoxi-fenilo)-metilo]-tiazol-4-éster etílico del ácido carboxílico (12 g, 29 mmol), trietilosilano (52 g, 45 mmol), y ácido trifluoroacético (100 g, 89,6 mmol) se agitó durante 15 horas en diclorometano (150 mL). La mezcla se evaporó a sequedad y después se diluyó con agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, éter dietílico y éter de petróleo para dar la molécula diana puro como una sal de ácido trifluoroacético (7,6 g, 19 mmol, 64%). ESI-MS m/z calc. 292,09, encontrado; 292,25-(M+1) ¹H RMN(CDCl₃) 7,7 (br, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,22-4,25 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

60 Ejemplo 12:

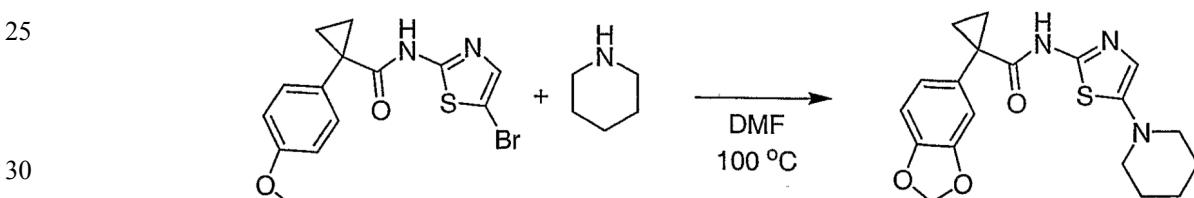
65



15 **1-Benzo[1,3] dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico {5-[(2-clorofenilo)-hidroxi-metilo]-tiazol-2-ilo}-amida** 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobenzoilo)-tiazol-2-ilo]-amida (1,0 g, 2,3 mmol) se suspendió en 150 mL de metanol anhidro. Se añadió lentamente borohidruro de sodio (1,3 g, 35 mmol) y se dejó que la solución de color amarillo pálido resultante en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el producto bruto a sequedad y después se disolvió en un mínimo de acetato de etilo. La orgánica se lavó tres veces con un volumen igual de ácido clorhídrico en, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar el producto como un sólido beige (0,64 g, 1,5 mmol, 63%) ESI-MS m/z calc. 428,1, encontrado; 429,5 (M+1)⁺ Tiempo de retención 3,17 minutos.-

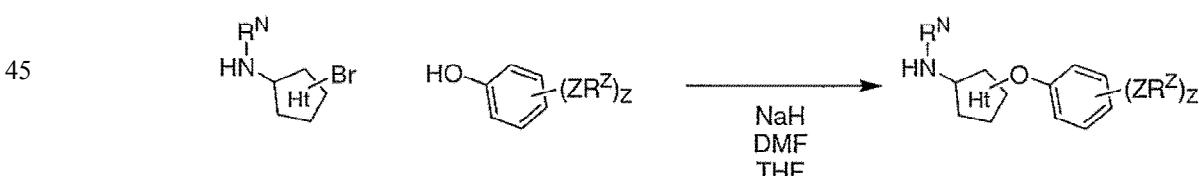
20

Ejemplo 13:



35 **1-Benzo[1,3]ácido dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (5-piperidina-1-ilo-tiazol-2-ilo)amida** 1-(4-metoxifenilo)ácido ciclopropanocarboxílico (5-bromotiazol-2-ilo)-amida (110,4 mg, 0,3125 mmol) se disolvió en 3 mL de N,N-dimetilformamida que contiene piperidina (148,2 µL, 1,500 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un tubo sellado y se sometió a irradiación de microondas durante 5 minutos a 100° C. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (3,44 mg, 0,00926 mmol, 2,96%) ESI-MS m/z calc. 371,1, encontrado; 372,3 (tiempo M+1 de retención 3,29 minutos).

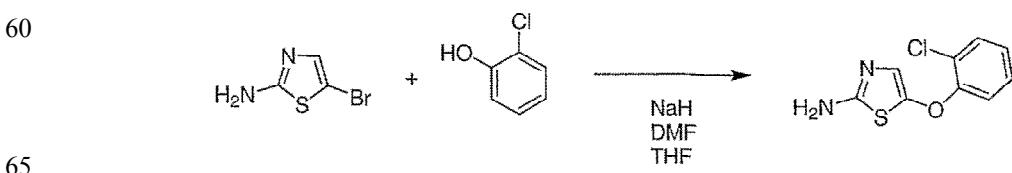
40 Ejemplo 14



Procedimiento general: El alcohol apropiado (2 equivalentes) se disolvió en una solución de 10% N,N-dimetilformamida (DMF) en tetrahidrofurano (THF). Se añadió hidruro sódico (2,1 equivalentes) y la reacción se agitó durante 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución del haluro apropiado (1 equivalente) en una solución de 10% DMF THF se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos y luego se añadió éter. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice para producir el producto puro.

55

Ejemplo específico:



5-(2-cloro-fenoxi)-tiazol-2-ilamina 2-Clorofenol (1,7 mL, 16,0 mmol) se disolvió en una mezcla de 36 mL de tetrahidrofurano (THF) y 4 mL de N,N-dimetilformamida (DMF). Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,700 g, 17,5 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 5-bromotiazol-2-ilamina hidrobromuro (2,1 g, 8,0 mmol) en 18 mL de THF y 2 mL de DMF se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos y después se añadió 100 mL de éter. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo 5,099% en hexanos para dar el producto como un sólido marrón (0,3546 g, 1,564 mmol, 19%)

10 Ejemplo 15:

15

20

25

30

35

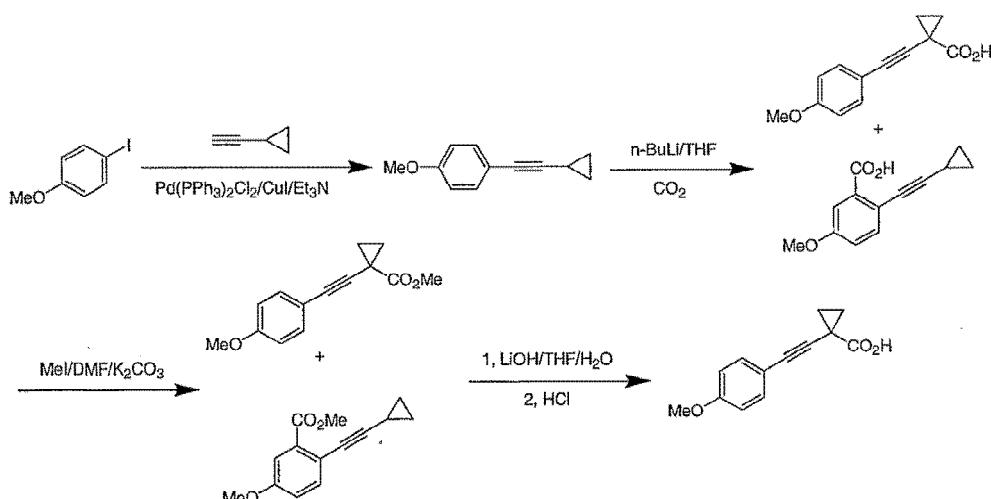
40

45

50

55

60



1-Ciclopropiloetinilo4-metoxibenceno Ciclopropiloetino (15 g, 0,22 mol) se añadió lentamente a una mezcla de 4-yodoanisol (30. g, 0,13 mol), cobre (I) yoduro (1.2 g, 0,0063 mol), y trietiloamina (30 g, 0,30 mol) en tetrahidrofurano (THF, 400 mL). Después de agitarse durante 4 horas, el precipitado resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado combinado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-Ciclopropiloetinilo-4-metoxibenceno como un aceite amarillo (15 g, 0,087 mol, 67%). ¹H RMN (CDCL₃): δ 7,31 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 1,43 (m,-1-H), 0,85-(m, 2 H), 0,78 (m, 2 H).

1-(4-metoxifeniloetinilo)-ácido ciclopropanocáboxílico y 2-Ciclopropiloetinilo-5-metoxi-ácido benzoico. A una solución de 1-Ciclopropiloetinilo-4-metoxibenceno (7,5 g, 0,043 mol) en TIM (250 mL) se añadió gota a gota n-butilo litio (*n*-BuLi, 21 mL, 0,052 mol) a 78° C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 15 minutos, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La solución se enfrió a 78° C y el dióxido de carbono gaseoso se introdujo en la solución durante-1-hora. La mezcla se calentó a 20° C y se inactivó con agua (100 mL). La solución se lavó con éter y la capa acuosa separada se acidificó a pH 4. La mezcla se extrajo con éter y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad para proporcionar una mezcla de 1-(4-metoxifeniloetinilo)ácido ciclopropanocáboxílico y ácido 2-ciclopropiloetinilo-5-metoxi-ácido benzoico como un sólido amarillo (5,0 g, 0,023 mmol).

1-(4-metoxifeniloetinilo)-ácido ciclopropanocáboxílico de éster metílico y 2-Ciclopropiloetinilo-5-ácido metoxi benzoico de éster metílico. Yodometano (3,6 g, 0,026 mol) se añadió lentamente a una mezcla de 1-(4-metoxifeniloetinilo)ácido ciclopropanocáboxílico y 2-ácido ciclopropiloetinilo-5-metoxi-ácido benzoico(5,0 g) y carbonato de potasio (4,8 g, 0,034 mol) en DMF (100 mL). Después de agitarse durante 4 horas, la mezcla se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con agua. La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir éster metílico 1-(4-metoxifeniloetinilo)-ácido ciclopropanocáboxílico de éster metílico como un aceite amarillo (2,2 g). ¹H RMN (CDCL₃): δ 7,36 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J=8,8 Hz 2H), 3,79 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H). 2-ciclopropiloetinilo-5-metoxi-ácido benzoico éster metílico (1,0 g). ¹H RMN (CDCL₃): δ 7,89 (d, J =2,4 Hz, 1-H), 7,46 (dd, *J*₁ =8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,8 (d, J=8,4 Hz,-1-H), 3,88 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 1,43 (m, 1H), 0,86 (m, 2 H), 0,78 (m, 2 H).

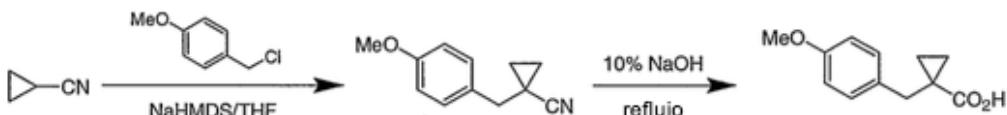
1-(4-metoxifeniloetinilo)-ácido ciclopropanocáboxílico Una mezcla de 1-(4-metoxifeniloetinilo) éster metílico del ácido ciclopropanocáboxílico (2,2 g, 9,4 mmol), hidróxido de litio (0,6 g, 14 mmol) en TFIIF (30 mL), y agua (30 mL) se agitó durante 6 horas. La solución se lavó con éter y la capa acuosa se acidificó a pH=4 y después se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a sequedad para producir 1-(4-metoxifeniloetiniloo)-ácido

ciclopropanocárcílico como un sólido blanco (2,0 g, 0,0092 mmol, 98%). ESI-MS m/z calc. 216,1, encontrado; 217,16 (M+1) ¹H RMN (CDCl₃): 7,35-(d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J 8,8 Hz 2 H), 3,79 (s, 3 H), 1,69 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H).

Ejemplo 16:

5

10



15

20

1-(4-metoxibencilo)-ciclopropanocarbonitrilo Sodio bis(trimetilosililo)amida (2 M en tetrahidrofurano (TIFF), 37,5 mL, 75,0 mmol) se añadió lentamente a una solución de ciclopropanocarbonitrilo (3,35 g, 49,9 mmol) en THF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió una solución 1-clorometilo-4-metoxibenceno (7,83 g, 50,0 mmol) en THF. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL). La capa acuosa separada se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar crudo-1-ciclopropanocarbonitrilo (4-metoxibencilo), que se usó directamente en la siguiente paso.

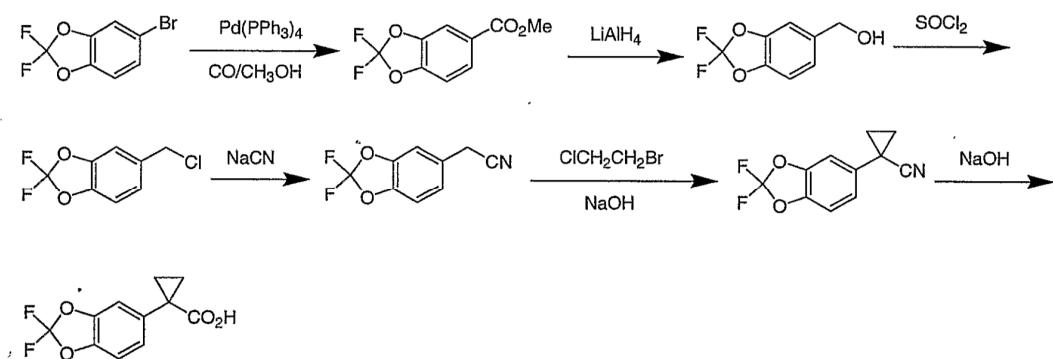
25

30

1-(4-metoxibencilo)ácido ciclopropanocárcílico El 1-(4-metoxibencilo)-ciclopropanocarbonitrilo crudo se sometió a reflujo en hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 30 mL) durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y después se lavó con éter étílico. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 5 y se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar el producto puro. (5,6 g, 54,4% a partir de ciclopropanocarbonitrilo). ESI-MS m/z calc. 206,1, encontrado; 206,9 (M+1) ¹H NMR (DMSO): δ: 12,15 (s, 1 H), 7,13 (d, J=8,4, 2 H), 6,80 (d, J = 8,4, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,78 (s, 2H), 1,07-1,04 (m, 2H), 0,76-0,74 (m, 2 H).

Ejemplo 17:

35



40

45

2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ácido carboxílico de ester metílico Una solución de 5-bromo-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol (11,8 g, 50,0 mmol) y tetraquis (trifenilofosfina) paladio (0) (Pd(PPh₃)₄, 5,78 g, 5,00 mmol) en metanol (20 mL) que contenía acetonitrilo (30 mL) y trietiloamina (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono (55 psi) a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,2-difluorobenzo crudo[1,3]éster metílico del ácido dioxol-5-ácido carboxílico(11,5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

50

55

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

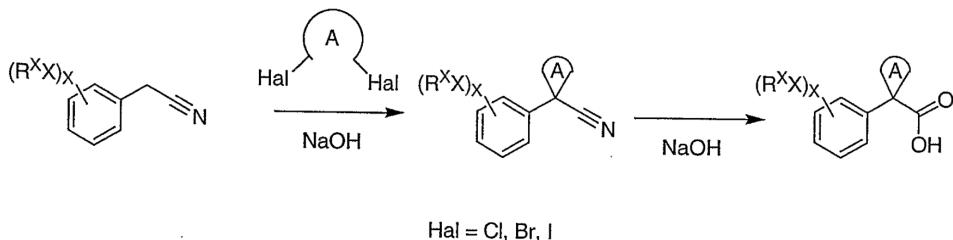
5-Clorometilo-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol cloruro de tionilo (45 g, 38 mmol) se añadió lentamente a una solución de (2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo)metanol (7,2 g, 38 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (100 mL) y diclorometano (100 mL). La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (150 mL) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 5-Clorometilo-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol crudo (4,4 g) que se usó directamente en la próxima paso.

(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo)-acetonitrilo Una mezcla de 5-clorometilo crudo-2,2-difluorobenzo [1,3dioxole (4,4 g) y cianuro de sodio (1,36 g, 27,8 mmol) en dimetilosulfóxido (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). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para dar (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo)-acetonitrilo crudo (3,3 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

1-(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo)-ciclopropanocarbonitrilo Hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%, 10 mL) se añadió lentamente a una mezcla de crudo (2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo) acetonitrilo, cloruro de benciltriamoniobromo (3,00 g, 15,3 mmol), y 1-bromo-2-cloro-ethane (4,9 g, 38 mmol) a 70° C. La mezcla se agitó durante la noche a 70° C y la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para dar crudo-1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo) ciclopropanocarbonitrilo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

1-(2,2-Difluorobenzo {1,3dioxol-5-ilo})ácido ciclopropanocarboxílico 1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo)-ciclopropanocarbonitrilo (crudo de la última etapa) se sometió a refluxo en hidróxido de 10% de sodio acuoso (50 mL) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó con éter (100 mL) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con 2M ácido clorhídrico. El sólido precipitado se filtró para dar 1-(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo)-ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 0,62 Minol, 1,6% en cuatro pasos). ESI-MS m/z calc. 242,04, encontrado 241,58 (M1) ¹H RMN (CDCL₃): δ 7,14-7,04 (m, 2 H), 6,98-6,96 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 1,26-1,08 (m, 2 H).

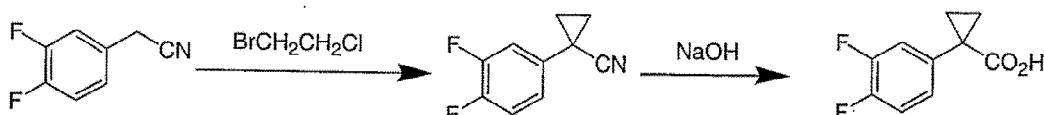
[00171] Ejemplo 18:



Procedimiento general: El hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%, 7,4 equivalentes) se añadió lentamente a una mezcla del acetonitrilo apropiado de fenilo, cloruro de benciltriamoniobromo (1,1 equivalentes), y el compuesto de dihalo apropiado (2,3 equivalentes) a 70° C. La mezcla se agitó durante la noche a 70° C y la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar el ciclopropanocarbonitrilo bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

El ciclopropanocarbonitrilo bruto se sometió a refluxo en hidróxido de sodio acuoso al 10% (7,4 equivalentes) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó con éter (100 mL) y la fase acuosa se acidificó a pH 12 con ácido clorhídrico 2M. El sólido precipitado se filtró para dar el ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido blanco.

Ejemplo específico:

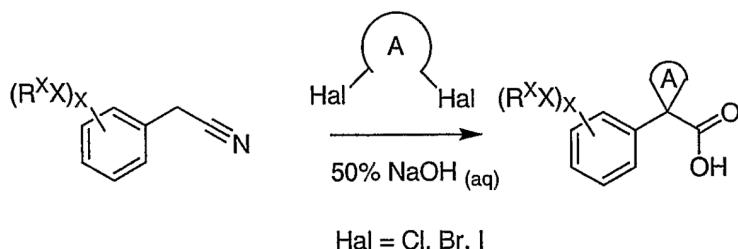


1-(3,4-Difluorofenilo)-ciclopropanocarbonitrilo Una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (18 g, 46 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de acetonitrilo (3,4-Difluorofenilo)-(7,1 g, 46 mmol), cloruro de benciltriamoniobromo (0,26

g, 1,2 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (15 g, 105 mmol) a 70° C. La mezcla se agitó durante la noche a 70° C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad para dar 1-(3,4-difluorofenilo)-ciclopropanocarbonitrilo bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,18-7,03 (m, 3 H), 1,79-1,69 (m, 2 H), 1,43-1,38 (m, 2 H).

1-(3,4-Difluorofenilo)-ácido ciclopropanocáboxílico. El 1-(3,4-Difluorofenilo)-ciclopropanocarbonitrilo bruto (4,9 g en bruto de la última etapa) se sometió a refljo en hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%, 100 mL) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se lavó dos veces con éter etílico (100 mL). La fase acuosa se enfrió a 0° C y se llevó a pH entre 2 y 3 con ácido clorhídrico concentrado. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco (4,0 g, 20 mmol, 43,5%, dos etapas). ESI-MS m/z calc. 198,05, encontrado 197,05 ($\text{M}-\text{H}^+$) ^1H RMN (CDCl_3): 10,9 (br s, -1-H), 7,16-7,02-(m, 3 H), 1,66-1,60 (m, 2 H), 1,27-1,21(m, 2 H).

15 **Ejemplo 19:**

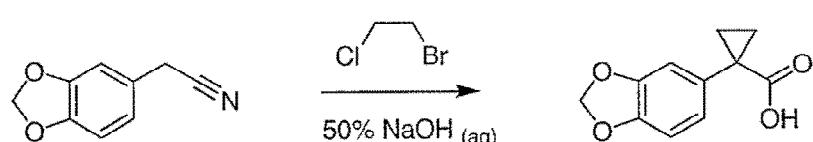


30 **Procedimiento general:** Cloruro de benciltetiloamonio (0,025 equivalentes) y el compuesto de dihalo apropiado (2,5 equivalentes) se añadió a un acetonitrilo fenilo sustituido. La mezcla se calentó a 70° C y después se añadió hidróxido de sodio al 50% (10 equivalentes) gota a gota. La reacción se agitó a 70° C durante 12-24 horas para asegurar la formación completa del resto de ciclopropilo y después se calentó a 150° C durante 24-48 horas para asegurar la conversión completa a partir del nitrilo en el ácido carboxílico. La mezcla de reacción de color marrón oscuro/negro se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano tres veces para eliminar los productos secundarios. La solución acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH menor que uno y el precipitado que se empezó a formar a un pH de 4 se filtró y se lavó con ácido clorhídrico 1 M dos veces. El material sólido se disolvió en diclorometano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico-1-M y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar el ácido ciclopropanocáboxílico un sólido blanco. Los rendimientos y purezas eran típicamente mayores que 90%.

35

40

Ejemplo específico:

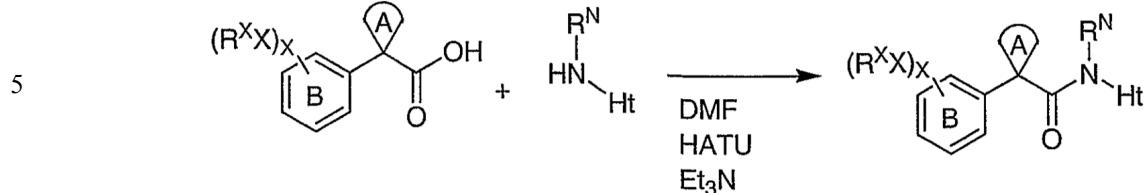


50 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocáboxílico. Una mezcla de benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrilo (5,10g 31,7 mmol), 1-bromo-2-cloro-etano (9,000 mL 108,6 Minol), y cloruro de benciltetiloamonio (0,181 g 0,795 mmol) se calentó a 70° C y luego 50% (peso/peso) de hidróxido de sodio acuoso (26 mL se añadió lentamente). La reacción se agitó a 70° C durante 88 horas y después se calentó a 130° C durante 24 horas. La mezcla de reacción de color marrón oscuro/negro se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo dos veces con volúmenes iguales de acetato de etilo y diclorometano. La solución acuosa básica se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH menor que 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 sodio de cloruro. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar un color blanco a ligeramente sólido blanquecino (5,23 g, 25,4, 80,1%. ESI-MS m/z calc. 206,06, encontrado 207,1-($\text{M}+1$). Tiempo de retención de 2,37 minutos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

55

60

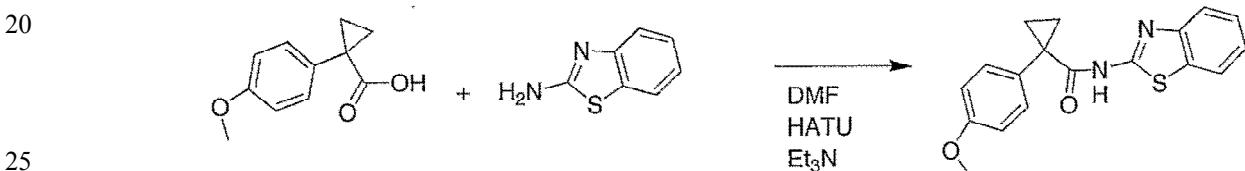
65 **Ejemplo 20:**



Procedimiento general: Un equivalente del ácido carboxílico apropiado y un equivalente de la amina apropiada se disolvieron en N,N-dimetiloformamida (DMF) que contiene trietiloamina (3 equivalentes). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N,N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU) Se añadió y se dejó la solución en agitación. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

15

Ejemplos específicos:

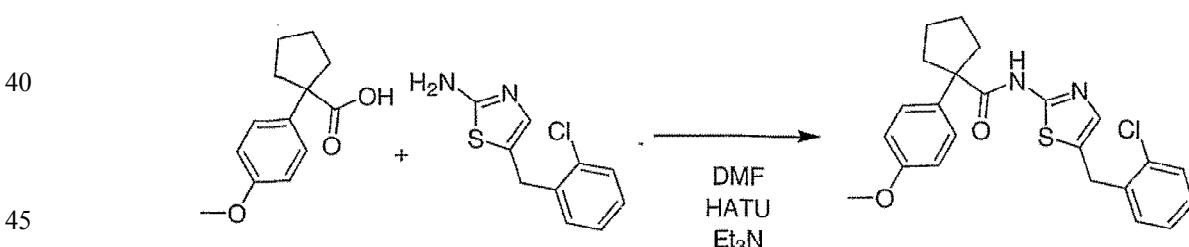


30

1-(4-Metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico benzotiazol-2-ilamina Benzotiazol-2-ilamina (30. mg, 0,20 mmol) y 1-(4-metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico (38 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en N,N-dimetiloformamida (DMF, 1 mL) que contenía trietiloamina (84 μ L, 0,60 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N,N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 80 mg, 0,21 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (17 mg, 0,052 mmol, 26%). ESI-MS m/z calc. 324,1, encontrado 325,0 ($M+1$). tiempo de retención de 3,48 minutos.

35

Ejemplo 21

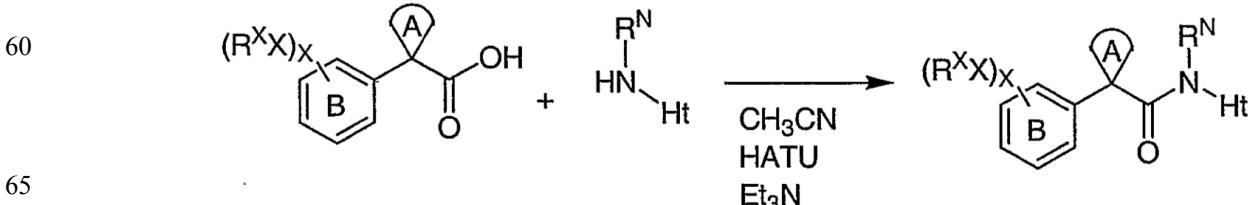


50

1-(4-Metoxifenilo)-ácido ciclopentanocarboxílico [5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-il]amida. 5-(2-Chlorobencilo)-tiazol-2-ilamina (45 mg, 0,20 mmol) y 1-(4-metoxifenilo)-ácido ciclopentanocarboxílico (44 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en N,N-dimetiloformamida (2 mL) que contiene trietiloamina (84,1 μ L, 0,600 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N,N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 84 mg, 0,22 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa. ESI-MS m/z calc. 426,1, encontrado; 427,2 tiempo (M1) de retención 3,97 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,62-1,84 (m, 4H), 1,95-2,17 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,22(s, 2H), 6,90 (d, J 8,8 Hz, 2H), 7,03-7,49 (m, 7H).

55

Ejemplo 22:

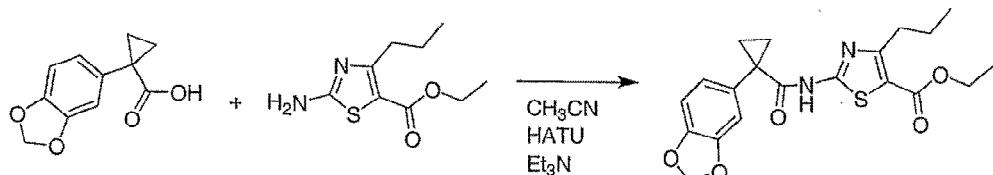


Procedimiento general: Un equivalente de la Identificación del ácido carboxílico apropiado y un equivalente de la amina apropiada se disolvieron en acetonitrilo que contenía trietiloamina (3 equivalentes). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU) se añadió y se dejó la solución en agitación. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

5

Ejemplos específicos:

10



15

20

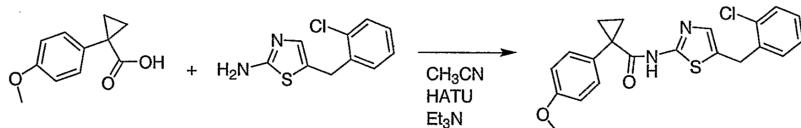
25

2 [(1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ciclopropanocarbonilo)amino]-4-propilo-tiazol-5-ácido carboxílico de ester etílico 2-Amino-4-propilo-tiazol-5-ácido carboxílico de ester etílico (0,50 g, 2,3 mmol) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (0,48 g, 2,3 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (15 mL) que contiene trietiloamina (0,66 mL, 4,7 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 0,89 g, 2,3 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación a 65° C durante cuatro horas. El producto bruto se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo 1,099% en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco (0,58 g, 1,4 mmol, 61%). ESI-MS m/z calc. 402,1, encontrado 403,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención de 3,78 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,25-1,35-(m, 5H), 1,50-1,68 (m, 4H), 2,91-(t, J=7,5 Hz, 2H), 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,81-(d, J=7,7 Hz, -1H), 6,956.98 (m, 2H), 9,22-(s, 1H).

Ejemplo 23

30

35



40

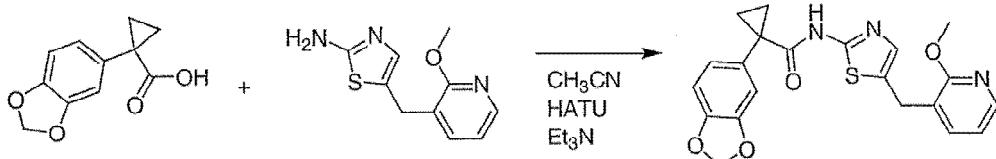
45

1-(4-Metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilo]amida 5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilamina (0,250 g, 1,11 mmol) y 1-(4-metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico (0,213 g, 1,11 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 mL) que contiene trietiloamina (0,28 mL, 2,0 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 0,494 g, 1,3 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto bruto se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 5-40% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco (0,2408 g, 0,6036 mmol, 54,4%). ESI-MS m/z calc. 398,1, encontrado 399,0 (M+1)⁺. Tiempo de retención de 3,77 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) d 1,21-(q, J=3,6 Hz, 211), 1,59 (q, J=3,6 Hz, -2H), 3,78 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,23-7,46 (m, 611).

Ejemplo 24

50

55



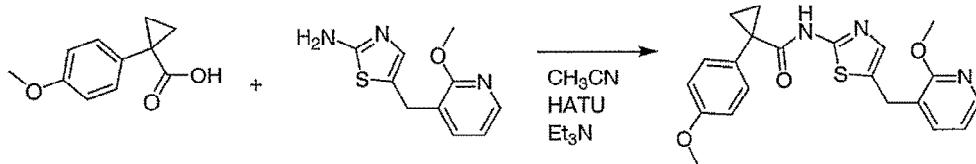
60

65

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-metoxi-piridina-3-ilmetilo)-tiazol-2-ilo]-amida. 5-(2-metoxipiridina-3-ilmetilo)-tiazol-2-ilamina (221 mg, 1,00 mmol) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (206 g, 1,00 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) que contenía trietiloamina (0,421 mL, 3,00 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 760 mg, 2,0 mmol) se añadió y la solución se permite para agitación a 78° C durante 12 horas. Una parte alícuota del producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa. ESI-MS m/z calc. 409,1, encontrado; 410,3 tiempo (M+1)⁺ de retención 3,23 minutos.

Ejemplo 25:

5



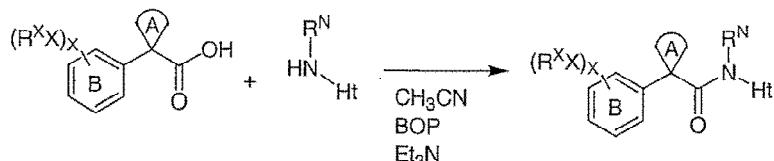
10

1-(3-Metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-metoxipiridina-3-ilmetilo)-tiazol-2-il]amida. 5-(2-metoxipiridina-3-ilmetilo)-tiazol-2-ilamina (221 mg, 1,00 mmol) y 1-(4-metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico (192 g, 1,00 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) que contenía trietilamina (0,421 m1,3,00 mmol). O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo) N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametilouronio (HATU, 760 mg, 2,0 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación a 78° C durante 12 horas. Una parte alícuota del producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa. ESI-MS m/z calc. 395,1, encontrado; 396,3 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,27 minutos.

20

Ejemplo 26:

25

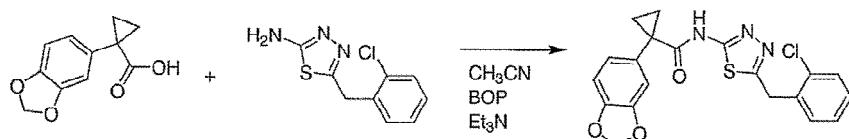


30

Procedimiento general: Un equivalente del ácido carboxílico apropiado y un equivalente de la amina apropiada se disolvieron en acetonitrilo que contenía trietiloamina (3 equivalentes). Se añadió benzotriazol-1-ilo oxitris(dimetiloamino)hexafluorofosfato de fosfonio (BOP) y la solución se dejó en agitación. El producto en bruto se purificó por cromatografía de líquida preparativa reversa para dar el producto puro

35

40

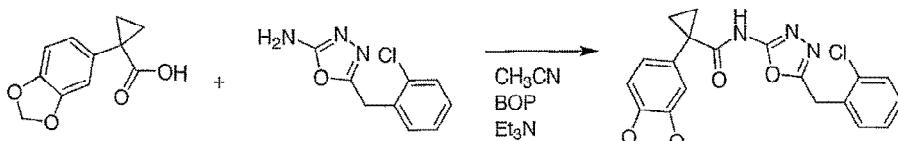


45

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Chlorobencilo)-{1,3,4}oxadiazol-2-il]amida 5-(2-Chlorobencilo)-{1,3,4}tiadiazol-2-ilamina (23 mg, 0,10 mmol) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (21 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,5 mL) que contiene trietiloamina (42 L, 0,30 mmol). Se añadió benzotriazol-1-ilo oxitris(dimetiloamino)fosfonio (BOP, 49 mg, 0,11 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase reversa para dar el producto puro (5,7 mg, 0,014 mmol, 14%). ESI-MS m/z calc. 413,1, encontrado; 414,3 tiempo (M+1)⁺ Tiempo de retención 3,38 minutos.

55

60



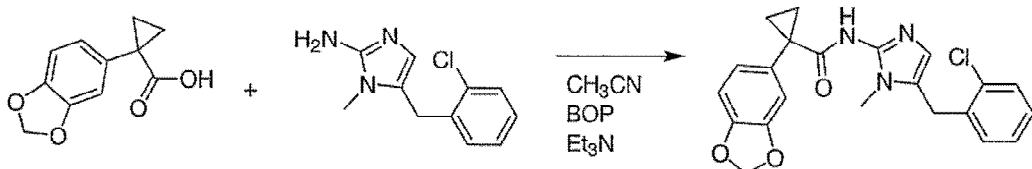
65

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Chlorobencilo)-{1,3,4}oxadiazol-2-il]amida 5-(2-Chlorobencilo)-{1,3,4}oxadiazol-2-ilamina (21 mg, 0,10 mmol) y 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (21 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,5 mL) de trietiloamina que contiene (42 L, 0,30 mmol). Benzotriazol-1-

iloxritis(dimetiloamino)hexafluorofosfato de fosfonio (BOP, 49 mg, 0,11 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (6,0 mg, 0,015 mmol, 15%). ESI-MS m/z calc. 397,1, encontrado; 398,3 tiempo (M+1)⁺ Tiempo de retención 2,96 minutos.---

5

10



15

20

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-1-metilo-1H-imidazol-2-ilo]-amida 5-(2-Clorobencilo)-1-metilo-1H-imidazol-2-ilamina (21 mg, 0,10 mmol) y 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico (22 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,5 mL) de trietiloamina que contiene (42 □ L, 0,30 mmol). Benzotriazol-1-iloxoxtoris(dimetiloamino)hexafluorofosfato de fosfonio (BOP, 49 mg, 0,11 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro como una sal de ácido trifluoroacético (11 mg, 0,022 mmol, 22%). ESI-MS m/z calc. 409,1, encontrado; 410,1 (M+1)⁺ Tiempo de retención 2,40 minutos.

25

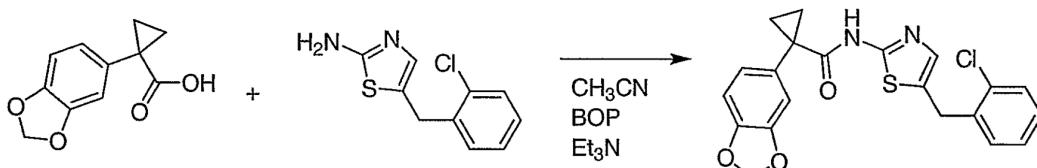
30

35

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-oxazol-2-ilo]-amida 5-(2-Clorobencilo)-oxazol-2-ilamina (21 mg, 0,10 mmol) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico (22 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,5 mL) que contiene trietilamina (42 □ L, 0,30 mmol). Benzotriazol-1-iloxoxtoris(dimetiloamino)hexafluorofosfato de fosfonio (BOP, 49 mg, 0,11 mmol) se añadió y se dejó que la solución en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (15 mg, 0,037 mmol, 37%). ESI-MS m/z calc. 396,1, encontrado; 396,6 tiempo (M+1)⁺ tiempo de retención 3,17 minutos.

40

45



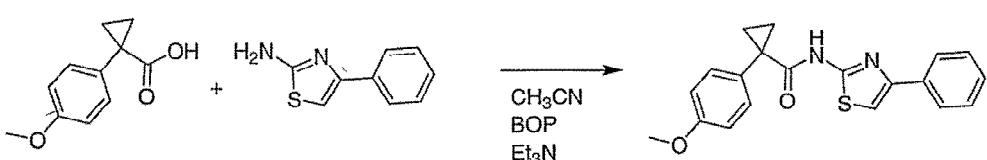
50

55

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilo]-amida. 5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-iloamina (22 mg, 0,10 mmol) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-áido ciclopropanocarboxílico (22 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1,5 mL) que contenía trietiloamina (42 □ L, 0,30 mmol). Benzotriazol-1-iloxoxtoris(dimetiloamino)hexafluorofosfato de fosfonio (BOP, 49 mg, 0,11 mmol) se añadió y la solución se dejó en agitación durante 16 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (4,1 mg, 0,0098 mmol, 9,8%). ESI-MS m/z calc. 412,1, encontrado; 413,3 tiempo (M+1)⁺ de retención 3,12 minutos.

60

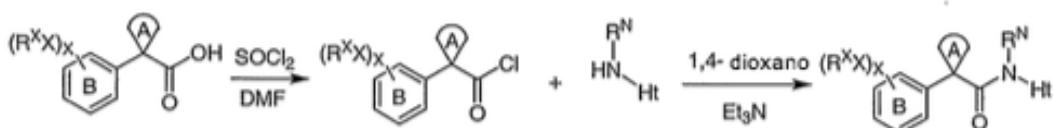
65



5 **1-(4-Metoxifenilo)ácido ciclopropanocarboxílico (4-fenilo-tiazol-2-ilo)-amida 1-(4-Metoxifenilo)-**
 ciclopropanocarboxílico (2,18 g, 11,4 mmol) y 4-fenilo-tiazol-2-ilamina (2,00 g, 11,4 mmol) se disolvieron en acetonitrilo
 (50 mL) que contenía trietilamina (3,17 mL, 22,8 mmol). Benzotriazol 1-ilioxi tris(dimetiloamino)-hexafluorofosfato de
 fosfonio (BOP, 4,95 g, 11,4 mmol) se añadió y la solución se dejó agitar durante 64 horas. La mezcla de reacción se
 evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de
 etilo 520% en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco (1,9
 10 g, 5,43 mmol, 47,5%). ESI-MS m/z calc. 350,1, encontrado 351,1-(M1)⁺. tiempo de retención de 3,68 minutos. 1H RMN
 (400 MHz, CD₃CN) δ 1,27 (q, J=3,6 Hz, 211), 1,66 (q, J=3,6 Hz, 211), 3,87 (s, 311), 7,04 (M, 2H), 7,40 (m, 611), 7,82-
 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 27:

15

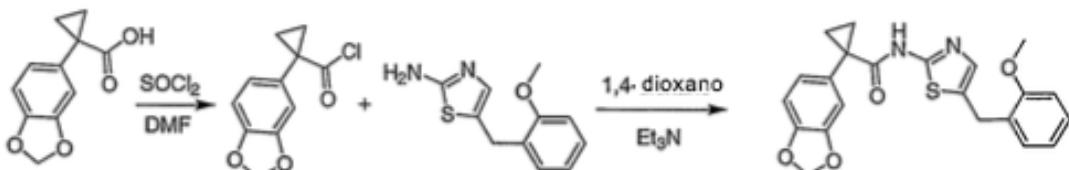


20

25 **Procedimiento general:** Un equivalente del ácido carboxílico apropiado se colocó en una matraz secada al horno bajo nitrógeno. Se añadió un mínimo de cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de y N,N-dimetiloformamida y la solución se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a vacío y el sólido resultante se suspendió en un mínimo de 1,4dioxano anhidro. Esta solución se añadió lentamente a una solución agitada de un equivalente del amino-heterociclo apropiado disuelto en un mínimo de 1,4dioxano anhidro que contiene tres equivalentes de trietiloamina. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se filtró, se evaporó hasta sequedad, y después se purificó por cromatografía en columna.

30

35



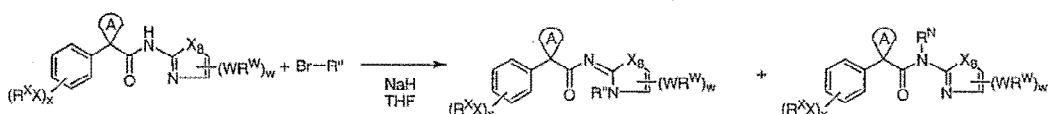
40

45 **1-Benzo[1,3]ácido dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-metoxibencilo)-tiazol-2-ilo]-amida** 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico (1,87 g, 9,08 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (5mL) en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una cantidad catalítica de N,N-dimetiloformamida se añadió y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó y el residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL). Esta solución se añadió lentamente bajo nitrógeno a 5-(2-metoxibencilo)-tiazol-2-ilamina (2,00g, 9,08 mmol) se disolvió en 1,4 dioxano (20 mL) que contiene trietiloamina (3,5 mL, 25 mmol). La solución se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, el precipitado se lavó tres veces con 1,4-dioxano (20 mL), y el filtrado combinado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo 030% en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para producir un sólido blanquecino. El producto se recristalizó dos veces en acetato de etilo / hexanos para dar el producto puro (2,01 g, 4,92 mmol, 54,2%). ESI-MS m/z calc. 408,11, encontrado 409,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención de 3,48 minutos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-(m, 2H), 1,43 (m, 2H), 3,80 (s, 311), 3,97 (s, 2H), 6,01-(s, 2H), 6,87 (m, 311), 6,98 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,22 (M, 1H), 10,76 (s, 1H).

55

Ejemplo 28:

60



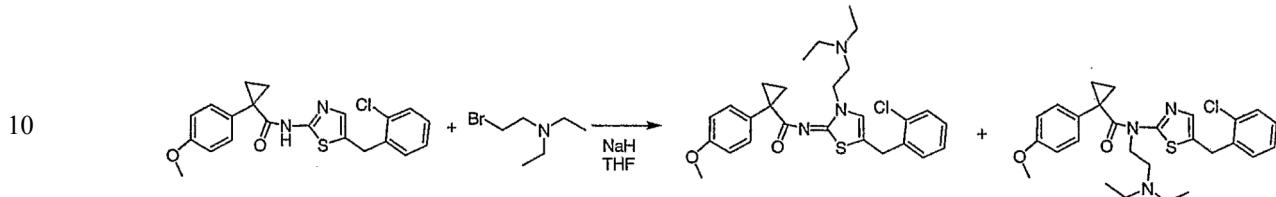
65

Procedimiento general: Un equivalente del haluro apropiado se mezcla con un equivalente de nitrógeno apropiado que contiene amida heterocíclico con un equivalente de hidruro de sodio en tetrahidrofurano anhidro (THF). Después, la

mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 10 minutos a 100° C. El disolvente se evaporó a sequedad y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.-

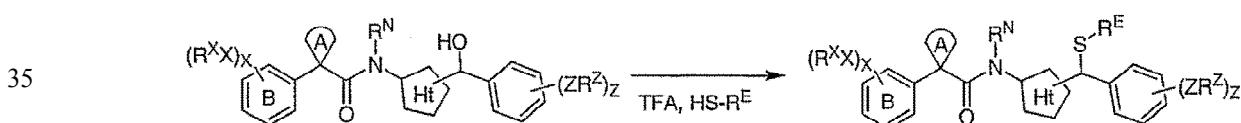
Ejemplo específico:

5



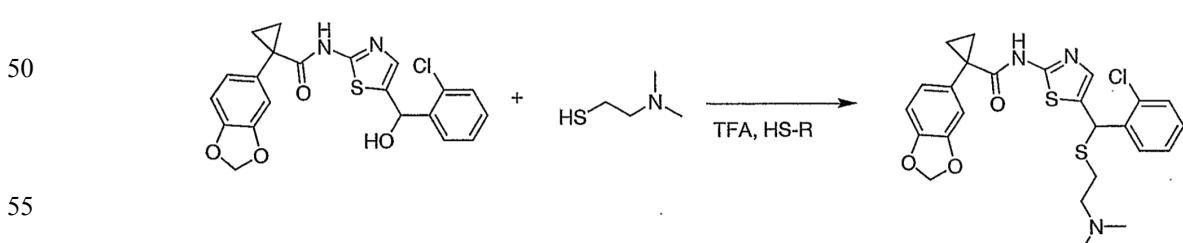
15 **1-(4-metoxifenilo)-ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)3-(2-dietiloaminoetilo)-3H-tiazol-2-iloideno]-amida y 1-(4-metoxifenilo)-ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilo]-(2dietiloaminoetilo)-amida** 1-(4-metoxifenilo)-ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilo]-amida (39,9 mg, 0,100 mmol) y (2-bromoetilo) hidrobrómida dietiloamina (26,1 mg, 0,100 mmol) se disolvieron en 1-ml de tetrahidrofurano. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 8,8 mg, 0,22 mmol) y la reacción se sometió a irradiación de microondas durante 10 minutos a 100° C. El disolvente se evaporó a sequedad y la mezcla bruta se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para rendir 1-(4-metoxifenilo)-ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)3-(2dietiloaminoetilo)-3H-tiazol-2-iloideno]-amida (10 mg, 0,020 mmol, 20%) EM-ESI m/z calc. 497,2, encontrado 498,3 (M+I). tiempo de retención de 2,64 minutos. ¹H {V_m} (400 MHz, CD₃CN) δ 1,07-1,17 (m, 8 ss), 1,54-1,59 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 411), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,24 (t, J=6,4 Hz, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,26-7,47 (m, 6H) y L (4-metoxifenilo)-ciclopropanocarboxílico [5-(2-Clorobencilo)-tiazol-2-ilo]-(2dietiloaminoetilo)-amida (14 mg, 0,028 mmol, 28%) ESI-MS m/z calc. 497,2, encontrado 498,3 (M+1)⁺. tiempo de retención de 2,65 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 1,08-1,17 (m, 611), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,51-1,57 (M, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 3,00-3,05-(m, 4 ss), 3,79 (s, 311), 4,26 (s, 2H), 4,42 (t, J 3,0 Hz, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,27-7,50 (m, 5H).

20 30 **Ejemplo 29:**



40 **Procedimiento general:** El alcohol apropiado (un equivalente) se colocó en un mínimo de ácido trifluoroacético. Se añadió un equivalente del tiol apropiado y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para producir el producto puro.

45 **Ejemplo específico:**



60 **1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-[2-clorofenilo)-(2-dimetiloaminoetilosulfanilo)metilo]-tiazol-2-ilo]-amida** 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5 [(2-clorofenilo)-hidroximetilo]-tiazol-2-ilo]-amida (42 mg, 0,10 mmol) se colocó en 1 ml de ácido trifluoroacético. Se añadió hidrocloruro de 2-Dimetiloaminoetanol (14 mg, 0,10 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa de fase inversa para dar el producto puro como la sal de ácido trifluoroacético (35 mg, 0,056 mol, 56%). ESI-MS M/z calc. 515,1, encontrado; 516,3 tiempo (M+1)⁺ de retención 2,81 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN)₃ 1,21-1,25 (m, 2H), 1,57-1,61 (m, 2H), 2,74

(s, 6.11), 2.86 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3.15-3.31-(m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6.93-6.97 (M, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7.41-(t, J=6,9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 30:

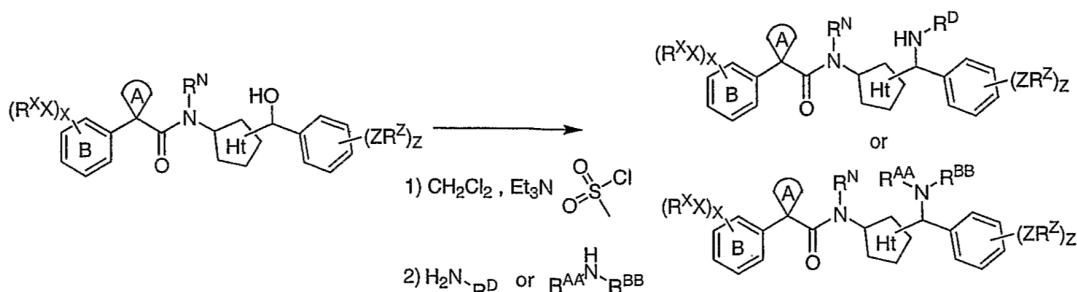
5

10

15

20

25



Procedimiento general: El alcohol apropiado (un equivalente) se colocó en un mínimo de diclorometano que contiene trietiloamina anhídrica (2 equivalentes). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (un equivalente) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió la amina apropiada (5 equivalentes) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después la solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

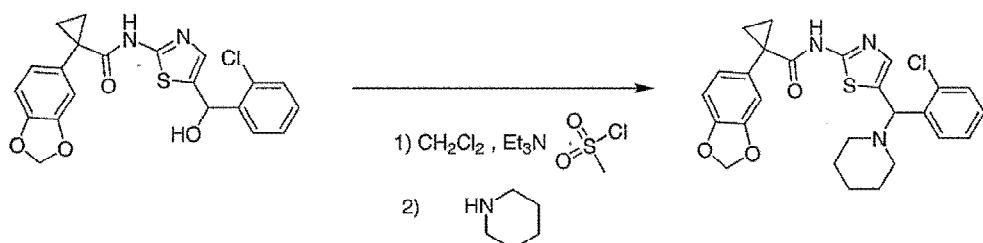
Ejemplo específico:

30

35

40

45



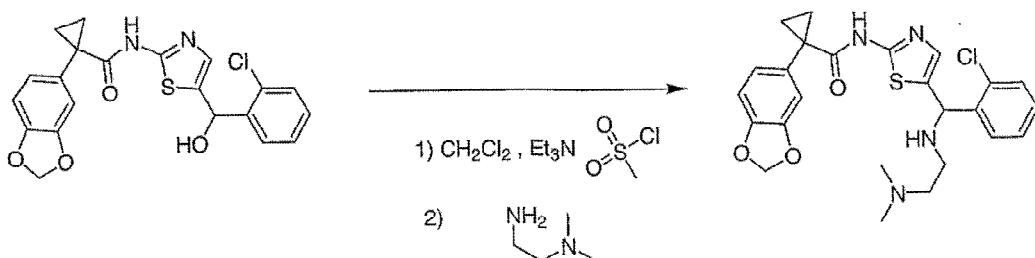
1-Benzodioxol-5-ácido ilociclopropanocarboxílico {5-[(2-clorofenilo)-piperidina-1ilmetilo]tiazol-2-ilo}-amida
1-Benzodioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico [5-[(2-clorofenilo)-hidroximetilo]-tiazol-2-ilo]-amida (43 mg, 0,10 mmol) se colocó en 1 ml de anhidro diclorometano que contiene trietiloamina (28 mL, 0,20 mmol). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11 mg, 0,10 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió piperidina (43 mg, 0,50 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después la solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro como la sal de ácido trifluoroacético (11 mg, 0,018 mol, 18%). ESI-MS m/z calc. 495,1, encontrado: 496,3 (M+1)⁺ Tiempo de retención 2,52 minutos.

50

55

60

65



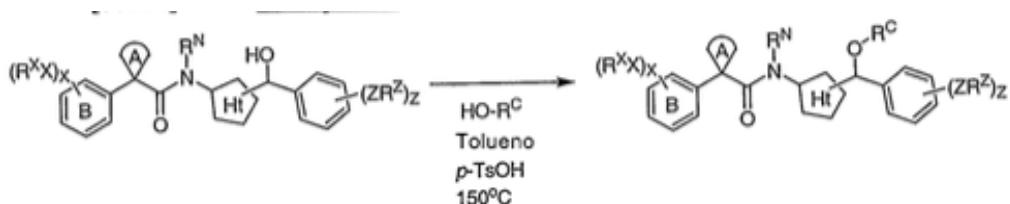
1-Benzodioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico {5-[(2-clorofenilo)-(2-dimetiloaminoetiloamino)metilo]tiazol-2-ilo}-amida
1-Benzodioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocarboxílico {5-[(2-clorofenilo)-hidroximetilo]-tiazol-2-ilo}-amida (43 mg, 0,10 mmol) se colocó en 1 mL de diclorometano anhídrico que contenía trietiloamina (28 mL, 0,20 mmol). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11 mg, 0,10 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió N,N-dimetiloetano-1,2-diamina (44 mg, 0,50 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después la solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa

reversa para dar el producto puro como la sal de ácido trifluoroacético (20 mg, 0,040 mol, 40%). ESI-MS m/z calc. 498,2, encontrado; 499,3 tiempo ($M+1$)⁺ de retención 2,43 minutos.

Ejemplo 31:

5

10



15

Procedimiento general: El alcohol apropiado (un equivalente) se colocó en un mínimo de tolueno que contiene ácido *p*-toluenosulfónico (1,2 equivalentes). Se añadió el alcohol apropiado (1,3 equivalentes) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas durante 5 minutos a 150° C. Después la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

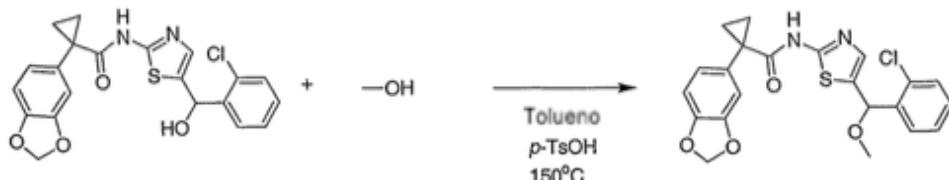
20

Ejemplo específico:

25

30

35



40

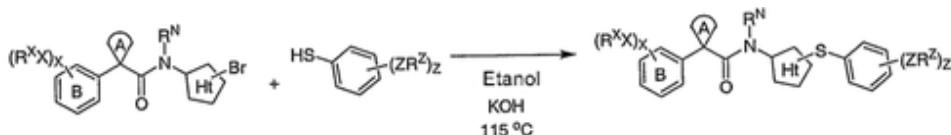
1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-ácido ciclopropanocáboxílico {5-[(2-clorofenilo)-metoximetilo]-tiazol-2-ilo}amida 1-Benzo [1,3]dioxol-5-ilo-ciclopropanocáboxílico [5-[(2-clorofenilo)-hidroximetilo]tiazol-2-ilo]-amida (25 mg, 0,058 mmol) se puso en 1 mL de tolueno con ácido *p*-toluenosulfónico (14 mg, 0,073 mmol). Se añadió metanol (3,0 LIL, 0,075 mmol) y la solución se sometió a irradiación de microondas durante 5 minutos a 150° C. Después la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro. (6,0 mg, 0,013 mol, 22%). ESI-MS m/z calc. 515,1, encontrado; 443,3 tiempo ($M+1$)⁺ de retención 3,72 minutos. 1H NMR (400 MHz, CD₃CN) 1,23-1,30 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 3,38 (s, 311), 5,88 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,84 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,337.38 (m, 1H), 7,417.48 (m, 2H), 7,62-7,71-(m, 1H).

45

Ejemplo 32:

50

55

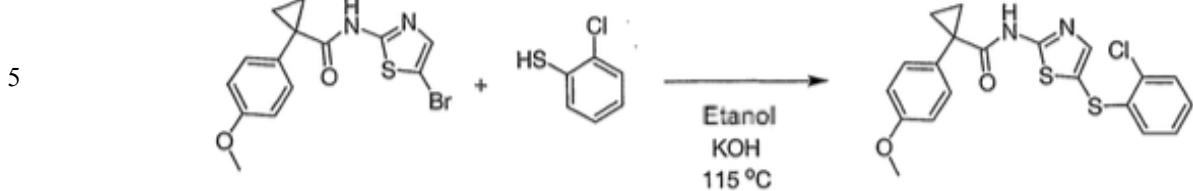


60

Procedimiento general: El haluro de arilo apropiado (1 equivalente) se disolvió en un mínimo de etanol que contenía hidróxido de potasio (2 equivalentes). El tiol apropiado (1 equivalente) se añadió y la mezcla se somete a irradiación de microondas durante 15 minutos a 115° C. Después, la mezcla de reacción bruta se separó mediante cromatografía de líquida preparativa reversa para dar el producto puro.

Ejemplo específico:

65



ES 2 631 362 T3

La mezcla se calentó a 85° C durante 1 hora. Se añadió éter (1,5 mL) y agua (1,5 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad. Después, la mezcla de reacción en bruto se separó por cromatografía líquida preparativa reversa para dar el producto puro (19,7 mg, 0,0439 mmol, 36,6%). IEN-EM/n/z calc. 448,0, encontrado; 449,1 (M+1) tiempo de retención 3,53 minutos. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 1,23-1,35 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,54-7,68 (m, 311), 8,03-8,10 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 1H), 9,32 (s, 1H).

Se proporcionan datos analíticos para compuestos de la invención y se describe además compuestos de la Tabla 1 en la Tabla 2 a continuación.

10

Tabla 2

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)	Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)	Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
1	322.10	2.16	56	439.30	2.71	108	403.10	3.94
2	350.00	2.58	57	425.30	2.78	109	390.90	3.93
3	321.20	1.98	58	409.30	2.95	110	433.10	4.09
4	399.20	3.74	59	434.30	2.48	111	394.90	3.84
5	349.20	3.71	60	420.30	2.58	112	425.10	3.80
6	397.20	3.95	61	404.50	2.75	113	395.10	3.77
7	293.00	2.96	62	396.10	2.34	114	399.10	4.04
8	427.20	3.97	63	289.30	2.88	115	409.10	3.77
9	441.10	4.12	64	399.00	3.42	116	433.10	4.25
10	325.00	3.48	65	399.00	3.47	117	434.10	3.87
11	383.00	3.20	66	395.00	3.25	118	443.30	3.38
12	399.00	3.80	67	390.00	3.00	119	436.10	2.79
13	399.00	3.79	68	390.00	3.05	120	381.30	3.89
14	364.80	3.57	69	395.00		121	381.30	3.85
15	394.80	3.55	70	413.30	3.59	122	385.10	4.14
16	351.20	4.69	71	471.30	3.60	123	419.10	4.34
17	351.20	4.59	72	498.30	2.64	124	429.10	3.40
18	385.10	3.84	73	498.30	2.64	125	433.10	4.05
19	437.10	3.80	74	498.30	2.80	126	392.90	3.82
20	427.30	3.94	75	408.00	2.83	127	425.10	3.60
21	431.30	4.07	76	365.10	3.62	128	419.10	4.19
22	411.10	3.77	77	385.10	3.70	129	394.90	3.64
23	415.30	3.94	78	381.30	3.37	130	517.30	3.44
24	411.10	3.75	79	365.10	3.32	131	517.30	3.34
25	415.30	3.92	80	399.10	3.50	132	546.30	2.57
26	423.10	3.69	81	379.30	3.53	133	517.10	3.66
27	411.10	3.64	82	399.10	3.63	134	503.30	3.27
28	415.30	3.82	83	395.30	3.30	135	427.30	3.46
29	407.10	3.85	84	302.90	2.58	136	429.50	3.17
30	411.30	4.02	85	365.10	3.32	137	544.30	2.95
31	399.10	3.69	86	429.30	3.00	138	516.30	2.81
32	403.50	3.85	87	445.10	3.20	139	532.10	2.75
33	378.90	3.69	88	417.30	3.70	140	488.20	2.87
34	383.10	3.89	89	417.30	3.73	141	530.10	3.16
35	417.10	4.03	90	336.10	2.74	142	497.30	2.53
36	417.30	4.10	91	332.30	2.57	143	456.30	2.43
37	417.30	4.11	92	415.30	3.72	144	511.50	2.87
38	413.30	3.76	93	411.30	3.43	145	503.10	3.37
42	390.30	3.82	94	398.30	3.17	146	439.10	3.29
43	413.00	3.83	95	398.30	2.38	147	375.10	2.87
44	415.00	3.85	96	427.30	3.05	148	361.10	2.90
45	403.30	3.10	97	412.10	3.12	149	417.30	3.77
46	359.10	3.82	98	427.30	3.45	150	349.10	3.00
47	359.10	3.74	99	412.30	2.36	151	417.30	3.75
48	355.10	3.47	100	441.30	2.88	152	383.30	3.20
49	339.30	3.75	101	431.30	3.84	153	400.30	3.40
50	433.30	3.34	102	431.30	3.82	154	383.30	3.23
51	449.10	3.53	103	427.10	3.20	155	379.10	3.05
52	401.30	3.83	104	397.10	3.77	156	379.10	3.52
53	443.30	2.90	105	441.30	3.25	157	413.30	3.72
54	429.30	3.02	106	344.90	3.21	158	431.30	3.72
55	413.30	3.12	107	403.10	3.97	159	413.30	3.71

65

ES 2 631 362 T3

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
160	431.50	3.74
161	363.30	2.98
162	431.50	3.69
163	396.90	3.17
164	431.30	3.69
165	397.30	3.18
166	414.30	3.38
167	397.10	3.20
168	392.90	3.03
169	410.10	2.40
170	398.30	2.96
171	449.00	3.80
172	411.00	3.69
173	453.00	3.98
174	415.00	3.90
175	396.30	3.27
176	410.30	3.23
177	395.00	3.58
178	413.00	3.64
179	395.00	3.54
180	409.00	3.54
181	427.00	3.60
182	409.00	3.48
183	389.30	3.94
184	496.30	2.52
185	510.50	2.62
186	499.30	2.43
187	541.50	2.41
188	382.30	2.47
189	357.30	2.86
190	375.00	3.07
191	402.00	3.11
192	413.30	3.62
193	409.50	3.67
194	467.30	3.84
195	427.10	3.58
196	423.10	3.64
197	401.10	3.60
198	405.10	3.75
199	409.30	3.47
200	413.30	3.63
201	481.00	3.78
202	498.30	2.92
203	418.10	2.63
204	430.10	3.30
205	445.30	2.28
206	487.50	2.29
207	366.70	2.71
208	381.10	2.68
209	422.90	3.63
210	496.30	2.60
211	496.30	2.60

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
212	541.30	2.50
213	486.30	2.68
214	482.30	2.76
215	372.30	3.29
216	526.10	3.57
217	482.30	3.00
218	526.30	3.03
219	516.30	2.71
220	526.30	2.88
221	470.30	2.85
222	526.30	2.83
223	512.30	2.78
224	539.30	3.22
225	526.10	3.07
226	498.10	2.76
227	554.30	3.05
228	512.10	2.81
229	512.30	2.81
230	525.30	2.86
231	510.30	3.02
232	498.10	3.05
233	526.30	2.97
234	539.50	2.86
235	555.30	2.61
236	485.30	2.76
237	555.30	2.81
238	537.50	2.90
239	457.30	3.86
240	478.90	2.55
241	395.90	2.21
242	420.90	3.69
243	410.30	2.19
244	435.30	3.67
245	417.30	3.50
246	542.00	2.73
249	556.20	2.90
250	469.20	4.09
251	471.20	4.25
252	540.40	2.81
253	500.00	2.71
254	526.30	2.76
255	526.30	3.30
256	526.30	3.08
257	513.10	4.00
258	513.30	4.09
259	443.30	3.72
260	471.30	4.02
261	400.30	3.02
262	396.30	2.40
263	401.30	3.63
264	414.30	2.96
265	410.30	2.38

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
266	413.10	3.33
267	413.10	3.33
268	415.30	3.58
269	399.10	3.32
270	570.30	2.82
271	473.10	3.19
272	487.30	3.62
273	487.30	3.27
274	501.30	3.34
275	514.10	2.66
276	556.30	2.54
277	570.10	2.61
278	584.30	2.67
279	379.10	3.72
280	393.10	3.65
281	397.30	3.74
282	411.10	3.70
283	443.00	3.66
Nº de Comp.	LC-MS M ⁺	LC-RT min
284	364.11	2.65
285	395.10	2.81
286	429.11	2.98
287	429.06	3.26
288	427.05	3.16
289	344.08	2.72
290	386.13	3.12
291	437.17	2.69
292	303.09	2.37
293	365.08	2.73
294	378.10	2.92
295	375.16	2.66
296	380.12	3.06
297	375.16	2.49
298	429.10	3.15
299	365.08	2.15
300	359.10	2.66
301	407.10	3.11
302	416.05	3.01
303	425.10	1.36
304	423.09	2.33
305	423.11	3.13
306	423.11	3.06
307	435.09	2.33
308	461.06	2.37
309	446.05	2.37
310	498.30	2.33
311	498.30	2.35
312	468.14	1.40
313	453.13	2.75
314	466.16	1.46
315	453.13	2.76

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
316	384.07	2.44
317	384.07	2.42

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
318	455.30	1.95
319	388.30	1.90

Nº de Comp.	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
320	388.30	1.92

Ejemplo 34:

- 10 B) Ensayos para la detección y medición de Corrección ΔF508-CFTR Propiedades de los compuestos
 I) Métodos ópticos potenciales de membrana para ensayar ΔF508-CFTR propiedades de modulación de los compuestos
 15 El potencial de membrana de ensayo óptico utilizado sensores FRET sensibles al voltaje descritos por González y Tsien (Lee Gonzalez, JE y RY Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69 (4): 1272-80, y González, J.E. y RY Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4 (4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tal como la Voltaje/Lector de Sonda de iones (VIPR) (véase González, J.B., K. Oades, et al 20 (1999) "Cell-based assays and insrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4 (9): 431-439).

25 Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia resonante de energía de fluorescencia (FRET) entre el tinte sensible al voltaje de membrana soluble, DiSBAC₂-3(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la hoja externa de la membrana plasmática y actúa como donador de FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) provocan que el DiSBAC₂ cargado negativamente (3) se redistribuya a través de la membrana plasmática y la cantidad de transferencia de energía de cambios CC2-DMPE en consecuencia. Los cambios en la emisión de fluorescencia se controlaron usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos integrado y detector fluorescente diseñado para llevar a cabo sondas a base de células en 96 o 384 pocillos placas de microtitulación.

30 Identificación de compuestos de corrección

Para identificar pequeñas moléculas que corrigen el defecto tráfico asociado con ΔF508-CFTR; Se desarrolló un formato de ensayo de única adición HTS. Las células se incubaron en medio exento de suero durante 16 horas a 37° C en presencia o ausencia (control negativo) de compuesto de ensayo. Como control positivo, se incubaron células cultivadas en placas en 384 pocillos placas durante 16 horas a 27° C a "temperatura correcta" ΔF508-CFTR. Las células se aclilaron posteriormente 3X con solución de Krebs Ringers y se cargaron con los tintes sensibles al voltaje. Para activar F508-CFTR, 10 μM forskolina y el potenciador de CFTR, genisteína (20 pM), se añadieron junto con medio libre de Cl⁻ a cada pocillo. La adición de medio libre de Cl⁻ promovió flujo de salida Cl⁻ en respuesta a activación de ΔF508-CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló ópticamente usando los tintes sensibles al voltaje a base de FRET.

Identificación de Compuestos Potenciadores

Para identificar potenciadores de ΔF508-CFTR, se desarrolló un formato de ensayo HTS de doble adición. Durante la primera adición, se añadió un medio libre de Cl⁻ con o sin compuesto de ensayo a cada pocillo. Después de 22 seg, se añadió una segunda adición de medio libre de Cl⁻ que contiene 2 - 10 μM forskolina para activar ΔF508-CFTR. La concentración FQ extracelular después de ambas adiciones era de 28 mM, que promovió flujo de salida Cl⁻ en respuesta a activación ΔF508-CFTR y la despolarización de la membrana resultante se controló ópticamente usando los tintes sensibles a voltaje a base de FRET.

50 Soluciones

Solución de baño # 1: (en mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂, 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Solución baño libre de cloruro: Las sales de cloruro en solución del baño nº 1 están sustituidas con sales de gluconato.

55 CC2-DMPE: Se preparó como una solución madre 10 mM en DMSO y se almacena a 20° C.

DiSBAC₂-3(3): preparado como una solución madre 10 mM en DMSO y se almacena a 20° C.

Cultivo celular

60 Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente ΔF508-CFTR se utilizan para mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantuvieron a 37° C en 5% de CO₂ y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 1-X NEAA, β-ME,-1-X pen/strep, y HEPES 25 mM en 175 cm² frascos de cultivo. Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a 30.000/pocillo en 384 pocillos placas revestidas de matrigel y se cultivaron durante 2 h a 37° C antes de cultivarse a 27° C durante 24 h. para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27° C o 37° C

con y sin compuestos durante 16-24 horas B) Los ensayos electrofisiológicos para el ensayo de propiedades de modulación Δ F508-CFTR de compuestos

1. Ensayo de Cámara de Ussing

Experiments en cámara Ussing se realizaron en células epiteliales polarizadas expresando Δ F508-CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores Δ F508-CFTR identificados en los ensayos ópticos. Células epiteliales FRT $^{\Delta$ F508-CFTR cultivadas en insertos de cultivo celular Costar Snapwell se montaron en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y las monocapas se cortocircuitados de forma continua utilizando un sistema de pinza de voltaje (Departamento de Bioingeniería de la Universidad de Iowa, IA, y Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Resistencia transepitelial se midió mediante la aplicación de un pulso de 2 mV. En estas condiciones, los epitelios de FRT demostraron resistencias de 4 K/cm² o más. Las soluciones se mantuvieron a 27° C y se burbujearon con aire. El potencial compensación de electrodo de la resistencia líquida se corrigieron usando un inserto libre de células. En estas condiciones, la corriente refleja el flujo de FQ a través de Δ F508-CFTR expresada en la membrana apical. El I_{sc} se adquirió digitalmente usando una interfaz de MP100A-CE y software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Bárbara, CA).

La identificación de compuestos de corrección

El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración Cl⁻ de membrana basolateral a apical. Para configurar este gradiente, se usó timbre normal sobre la membrana basolateral, mientras que NaCl apical fue reemplazado por gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de Cl⁻ a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar completamente Δ F508-CFTR, forskolina (10 μ M) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 μ M), se aplicaron seguido de la adición del potenciador de CFTR, genisteína (50 μ M).

Como se observa en otros tipos de células, la incubación a bajas temperaturas de células FRT que expresan de forma estable Δ F508-CFTR aumenta la densidad funcional de CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la actividad de los compuestos de corrección, las células se incubaron con 10 μ M del compuesto de ensayo durante 24 horas a 37° C y se lavaron posteriormente 3 veces antes de la grabación. El I_{sc} mediado por AMPc y genisteína en células tratadas con compuesto se normalizó a controles 27° C y 37° C y se expresaron como porcentaje de actividad. La preincubación de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente el I_{sc} mediado por cAMP y genisteína en comparación con los 37° C controles.

Identificación de Compuestos Potenciadores

El protocolo típico utilizaba un gradiente de concentración basolateral a membrana apical Cl⁻. Para configurar este gradiente, timbres normal se utilizan en la membrana basolateral y se permeabilizaron con nistatina (360 g/ml), mientras que el NaCl apical se sustituyó por gluconato sódico equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) para dar un gran gradiente de concentración de FQ a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 mm después de permeabilización de nistatina. Los compuestos de forskolina (10 μ M) y todos de ensayo se añadieron a ambos lados de los insertos de cultivo celular. La eficacia de los potenciadores Δ F508-CFTR putativos se comparó con la del potenciador conocido, genisteína.

Soluciones

Soluciones basolaterales (en mM): NaCl (135), CaCl₂-(1.2), MgCl₂-(1.2), K₂HPO₄ (2,4), KHPO₄ (0,6), N-2-hidroxietilopiperazina-N'-2-ácido etanosulfónica (HEPES)-(10) y dextrosa (10). La solución se tituló a pH 7,4 con NaOH. solución apical (en N3M): Igual que la solución basolateral con NaCl reemplazado con Na_v Gluconato (135).

Cultivo celular

Células Fisher epiteliales de rata (FRT) que expresan Δ F508-CPTTR (FRT $^{\Delta$ F508-CPTTR}) se utilizaron para experimentos de cámara de Ussing para los moduladores Δ F508-CPTTR putativos identificados a partir de nuestros ensayos ópticos. Las células se cultivaron en insertos de cultivo de células Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37° C y 5% de CO₂ en medio F12 de Ham modificado de Coon complementado con 5% de suero fetal de ternero, 100 U/ml de penicilina, y 100 mg/ml de estreptomicina. Antes de su uso para la caracterización de la actividad potenciadora de los compuestos, las células se incubaron a 27° C durante 16-48 horas para corregir el Δ F508-CFTR. Para determinar la actividad de los compuestos de correcciones, las células se incubaron a 27° C o 37° C con y sin los compuestos durante 24 horas.

2. Registros de células completas

La corriente macroscópica Δ F508-CFTR (I_{Δ F508>) de células NTH3T3 corregidas por compuesto de ensayo que expresan de forma estable Δ F508-CFTR se controlaron usando el parche perforado, grabación de células completas. En pocas palabras, grabaciones de pinza de voltaje Δ F508-CFTR se realizaron a temperatura ambiente usando un amplificador de pinza de parche Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se adquirieron a una

frecuencia de muestreo de 10 kHz y paso bajo filtrado a-1 kHz. Pipetas tenían una resistencia de 5 - 6 M Ω cuando se llena con la solución intracelular. Bajo estas condiciones de grabación, el potencial de inversión calculado para Cl⁻ (E_{Cl}) a temperatura ambiente era de 28 mV. Todas las grabaciones tenían una resistencia de sellado > 20 G Ω y una resistencia en serie <15 M Ω . La generación de pulsos, la adquisición de datos, y el análisis se realizaron usando un PC equipado con una interfaz Digidata 1320 A/D junto con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contenía <250 μ l de solución salina y se perfusión continuamente a una velocidad de 2 mL/min usando un sistema de perfusión impulsado por la gravedad.

Identificación de compuestos de corrección

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

Identificación de Compuestos Potenciadores

La capacidad de potenciadores Δ F508-CFTR para aumentar la corriente macroscópica Cl⁻ $I_{\Delta F508}$ en células NIH3T3 que expresan establemente Δ F508-CFTR también se investigó utilizando técnicas de registro de parche perforado. Los potenciadores identificados a partir de los ensayos ópticos evocaron un aumento dependiente de la dosis en $I_{\Delta F508}$ con potencia y eficacia similares observadas en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial inverso antes y durante la aplicación potenciadora era de alrededor de 30 mV, que es el E_{Cl} calculado (-28 mV).

Soluciones

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

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

Cultivo celular

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente Δ F508-CFTR se utilizan para registros de células completas. Las células se mantuvieron a 37° C en 5% de CO₂ y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, -1-X NEAA, β -ME, -1-X pen/strep, y HEPES 25 mM en 175 cm² frascos de cultivo. Para los registros de células completas, 2.500 - 5.000 células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio poli-L-lisina revestido y se cultivaron durante 24-48 horas a 27° C antes de su uso para probar la actividad de los potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37° C para medir la actividad de los correctores.

3. Registros de canal único

Las actividades de canal único de temperatura corregida Δ F508-CFTR que expresan de manera estable en células NIH3T3 y se observaron actividades de los compuestos potenciadores usando parche de membrana extirpado a la inversa. Brevemente, los registros de pinza de voltaje de actividad de canal único se realizaron a temperatura ambiente con un amplificador de pinza de parche Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y de paso bajo filtrado a 400 Hz. Pipetas de parche se fabricaron a partir de Coming Kovar Sealing #7052 vidrio (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tenían una resistencia de 5 - 8 M Ω cuando se llena con la solución extracelular. El Δ F508-CFTR se activó después de la escisión, añadiendo 1-mM Mg-ATP, y 75 nM de la quinasa de proteína dependiente de cAMP, subunidad catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Después de estabilizarse la actividad del canal, el parche se perfusión usando un sistema de microprefusión impulsado por la gravedad. El flujo de entrada se puso adyacente al parche, dando como resultado el intercambio de solución completa dentro de 1-2 seg. Para mantener la actividad F508-CFTR durante la rápida perfusión, se añadió el inhibidor de la fosfatasa no específica F (10 mM NaF) a la solución del baño. Bajo estas condiciones de grabación, la actividad del canal permaneció constante durante toda la duración del registro de parche (hasta 60 mm). Las corrientes producidas por la carga positiva en movimiento de las soluciones intra a extracelulares (aniones que se mueven en la dirección opuesta) se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

La actividad del canal se analizó a partir de parches de membrana que contienen 2 canales activos. El número máximo de aberturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de corriente de canal único, los datos registrados de 120 s de actividad $\Delta F508-CFTR$ se filtró "fuera de línea" a 100 Hz y después se utilizan para construir histogramas de amplitud Allpoint que fueron equipados con funciones multigaussianas utilizando software de análisis BioPatch (Biologic Comp. Francia). La corriente microscópica total y probabilidad acierta (P_0) se determinaron a partir de 120 seg de la actividad del canal. El P_0 se determinó utilizando el software BioPatch o desde la relación $P_0 = I/i(N)$, donde I =corriente media, i = amplitud de corriente de canal único, y N =número de canales activos en el parche.-

5

10

Soluciones

La solución extracelular (en mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ -5(5), $MgCl_2$ -2(2), y HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con base Tris). solución intracelular (en mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ -2(2), EGTA (5), TES (10), y la base de Tris (14) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

15

Cultivo celular

20

Fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente $\Delta F508-CFTR$ se utilizan para registros de pinza de parche de membrana extirpada. Las células se mantuvieron a 37° C en 5% de CO_2 y 90% de humedad en medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, -1-X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, y HEPES 25 mM en 175 cm^2 frascos de cultivo. Para los registros de canales individuales, 2.500 5.000 células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio poli-L-lisina revestido y se cultivaron durante 24-48 horas a 27° C antes de su uso.

25

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores de casete de unión a ATP. **Tabla 3** a continuación ilustra la EC50 y la eficacia relativa de las realizaciones ejemplares de la presente invención Z y compuestos descritos a continuación.

30

En la **Tabla 3**, se aplican los siguientes significados:

EC50: "+++" significa <10 uM; "++" significa entre 10uM a 25 uM; "+" significa entre 25 uM a 60uM.
 % de eficacia: "+" significa <25%; "++" significa entre 25% a 100%; "+++" significa > 100%.

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
1	++	++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	++
6	+++	+++
7	+++	++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	++
23	+++	+++
24	+++	++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	++
36	+++	++
37	+++	+++
38	+++	+++

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	++
48	+++	+++
49	+++	++
50	+++	+++
51	+++	++
52	+++	++
53	+++	++
54	+++	++
55	+++	+++
56	+++	++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	++
60	+++	++
61	+++	+++
62	++	++
63	+++	+++
64	+++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+	++
68	+++	++
69	+++	+++
70	+++	++
71	++	++
72	+	++
73	+	+
74	+	++
75	+	++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
80	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	++
91	++	++
92	+++	++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	++
96	+++	++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	++
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+	++
104	+++	+++
105	+++	+++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	+++
112	++	+
113	+++	+++
114	+++	+++
115	+++	++
116	+++	+++
117	++	++

ES 2 631 362 T3

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
118	+++	++
119	+++	++
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+	++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	++
130	+++	+++
131	+++	++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	++
135	+++	++
136	+++	+++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	+++
140	+++	++
141	+++	+++
142	+++	++
143	+++	+++
144	+++	+++
145	+++	+++
146	+++	+++
147	+++	++
148	+++	++
149	+++	+++
150	+++	++
151	+++	++
152	+++	++
153	+++	++
154	+++	++
155	+++	++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	++
168	+++	+++
169	+++	++

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
170	+++	+++
171	+++	+++
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	+++	+++
177	+++	++
178	+++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	++
187	+++	+++
188	+++	++
189	+++	+++
190	++	+
191	+++	++
192	+++	+++
193	+++	+++
194	+++	++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	++
202	+++	+++
203	+++	++
204	+++	++
205	+++	++
206	+++	++
207	+	++
208	+++	++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	+++	+++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++

Nº de Comp.	EC50 (uM)	% de actividad
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	+++	+++
234	+++	+++
235	+++	++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	+++	+++
241	+++	++
242	+++	+++
243	+++	+++
244	+++	+++
245	+++	+++
246	+++	+++
249	+++	++
250	+++	+++
251	+++	+++
252	+++	++
253	+++	++
254	+++	++
255	+++	+++
256	+++	+++
257	+++	+++
258	+++	+++
259	+++	+++
260	+++	+++
261	+++	+++
262	+++	+++
263	+++	+++
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++
267	+++	+++
268	+++	+++
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	+++
272	+++	+++
273	+++	+++
274	+++	+++
275	+++	+

ES 2 631 362 T3

Nº de Comp.	EC50 (µM)	% de actividad
276	+++	++
277	+++	++
278	+++	++
279	+++	+++

Nº de Comp.	EC50 (µM)	% de actividad
280	+++	+++
281	+++	+++
282	+++	++
283	+++	++

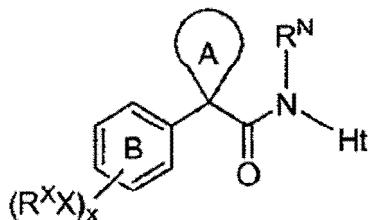
Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

5

10

15

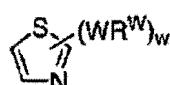


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ht es

20



1-d

en donde el anillo Ht está vinculado al resto de la molécula a través de un átomo de anillo de carbono; R^N es H;

el anillo A es el anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros;

el anillo B está fusionado a un anillo heterocílico de 5 miembros;

x, es independientemente 0-5; w es 0 o 1;

cada -X-R^X, y -W-R^W es independientemente R';

R' es independientemente R^1, R^2, R^3, R^4, o R^5;

R^1 es oxo, R^6 o ((C1-C4)alifático) Y;

n es 0 o 1;

35

Y es halo, CN, NO_2, CF_3, OCF_3, OH, NH_2, NHR^6, -N(R^6)_2, NR^6R^8, COOH, COOR^6 o OR^6; o

dos R^1 en átomos adyacentes del anillo, tomados juntos, forman 1,2-metiloenedioxi o 1,2-etilenedioxi;

R^2 es alifático, en el que cada uno R^2 opcionalmente comprende hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^1, R^4, o

40

R^3 es un, arilo, heterocíclico, o un anillo heteroarilo cicloalifático que comprende opcionalmente hasta 3

sustituyentes, seleccionados independientemente de R^1, R^2, R^4 o R^5;

R^4 es OR^5, OR', 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),

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', C(O)R^6, C(O) 0R^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^5, C(NOR) R^6, C(NOR^5) R^5, -N(R^6)_2, -N(R^5)_2, -N(R^5R^6), NR^5C(O)R^5, NR^6C(O)R^6, NR^6C(O)R^5,

NR^5C(O)R^6, NR^6C(O)OR^6, NRC(O)OR^6, NR^6C(O)OR', NR^5C(O)OR^5, NR^6C(O)N(R^6)_2, NR^6C(O)NR^5R^6,

45

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, NR^5SO_2NR^5R^6, NR^5SO_2N(R^5)_2, N(OR^6) R^6, N(OR^6)

R^5, N(OR^5) R^5, o N(OR^5) R^6.-

50

R^5 es un anillo cicloalifático, arilo, heterocíclico, o heteroarilo, que comprende opcionalmente hasta 3

sustituyentes R';

R^6 es H o alifático, en el que R^6 comprende opcionalmente un sustituyente R^7;

R^7 es un, arilo, heterocíclico, o un anillo heteroarilo cicloalifático, y cada uno opcionalmente R^7 comprende hasta 2 sustituyentes elegidos independientemente entre H, (C1C 6)alquilo lineal o ramificado, (C26) lineal o alquenilo o alquinilo ramificado, 1,2-metiloenedioxi, 1,2-etilenedioxi, o Z (CH_2);

55

Z se selecciona de 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, NW, COOH, C(O)O(alifático), o O-alifático; y

R^8 es un grupo protector amino;

60

"Alifático" significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o cadena de hidrocarburo sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referidos como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula;-

65

"Cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3C_8 o hidrocarburo bicíclico C_8-C_12 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 donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros;

5

"Heteroalifático" significa grupo alifático en el que uno o dos átomos de carbono son sustituidos independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, y puede estar sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, e incluyen grupos "heterocíclico" "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", "heterociclo", "heterociclico", "heterociclicoalifático", o "heterocíclico" significa no aromático, monocíclico, bicíclico, o sistema de anillos tricíclico en el que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente;

10

"Ariilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, y tricíclico que tiene un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo;

15

"Heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y sistema de anillo tricíclico que tiene un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo;

20

Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo están seleccionados de halógeno; R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilenedioxi; 1,2-etilenedioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituidos con -R°; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R°; (CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R°; CH=CH (Ph), opcionalmente sustituido con R°; NO₂; -CN; -N(R)₂; NR°C(O)R°; NR°C(O)N(R°)₂; NRCO₂R°; NR°NR°C(O)R°; NR°NR°C(O)N(R°)₂; NR°NR°CO₂R°; C(O)C(O)R°; C(O)CH₂C(O)R°; CO₂R°; C(O)R°; C(O)N(R°)₂; OC(O)N(R°)₂; S(O)₂R°; SO₂N(R°)₂; S(O)R°; NR°SO₂N(R°)₂; NR°SO₂R°; C(=S)N(R°)₂; C(=NH)N(R°)₂; o -(CH₂)₀. ²NHC(O)R° en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, opcionalmente sustituido C alifático, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros o anillo heterocíclico, fenilo, -O(Ph), o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo a la que cada R° grupo está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclico, arilo, o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R° se seleccionan de NH₂, NH(C₁₋₄alifático), N(C₁₋₄alifático)₂, halógeno, C₁₋₄alifático, OH, O(C₁₋₄alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂-C₁₋₄alifático), O(haloalquilo 14 alifático), o haloC₁₋₄alifático, en el que cada uno de los grupos anteriores C₁₋₄alifático de R° no está sustituido;

25

Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de entre los enumerados anteriormente para el carbono insaturado 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*, donde cada R* se selecciona independientemente de hidrógeno o un C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; sustituyentesopcionales en el grupo alifático de R° se seleccionan de NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂-C₁₋₄ alifático), O(halo C₁₋₄ alifático), o halo(C₁₋₄ alifático), en el que cada uno de los grupos C₁₋₄alifático anteriores de R* está sin sustituir;

30

sustituyentesopcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de R, -N(R)₂, C(O)R, CO₂R, C(O)C(O)R, C(O)CH₂C(O)R, SO₂R, SO₂N(R, C(=S)N(R)₂, C(=NH)N(R)₂, o NRSO₂R; o en la que R° es hidrógeno, un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido (Ph), opcionalmente sustituido -CH₂(Ph), opcionalmente sustituido O(CH₂)₁₋₂(Ph)Opcionalmente sustituido CHCH (Ph); o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido o un heterocíclico que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo al que está enlazado cada grupo R°, forman un anillo heterociclico, arilo, cicloalquilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; sustituyentesopcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R° se seleccionan de NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂-C₁₋₄ alifático), O(halo C₁₋₄ alifático), o halo(C₁₋₄ alifático), en el que cada uno de los grupos C₁₋₄ alifático anteriores de R° no está sustituido.

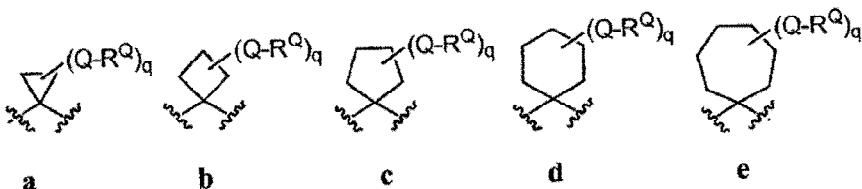
35

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁C₈, un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillo de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado bicíclico que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o dos apariciones de R* se tomados juntos con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

40

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona de:

45



10

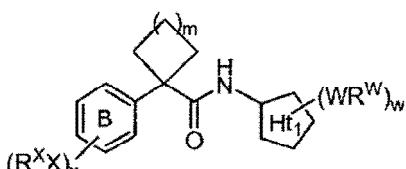
donde q es 0.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo B se fusiona con un anillo de cinco miembros con 2 átomos de anillo de oxígeno.

15

5. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIA:

20

**IIA**

25

donde:

30

Ht, es

**1-d**

35

en la que el Ht, el anillo está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de anillo de carbono; el anillo B está fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros; y en el que m es 0; 1; 2; 3; o 4.

40

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que w es 1.

55

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, donde X es 0-3; o en el que x es 0-2.

45

8. Una composición farmacéutica que comprende:

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

50

9. La composición de la reivindicación 8, opcionalmente que comprende además un agente adicional seleccionado entre un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, corrector CFTR, o un agente nutricional.

55

10. Un método *in vitro* para aumentar el número de transportadores de ABC funcionales en una membrana de una célula, que comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición de la reivindicación 8.

60

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

65

12. Un kit para uso en la medición de la actividad de un transportador ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo*, que comprende:

- (i) una primera composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones-1-7; y
- (ii) instrucciones para:

65

a) poner en contacto la composición con la muestra biológica;

b) la actividad de medición de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo.

13. El kit según la reivindicación 12, que comprende además instrucciones para

- 5 a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica;
- b) medir la actividad de dicho transportador ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y
- c) comparar la actividad del transportador ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador ABC en la presencia de dicha primera composición.

10 14. El kit de la reivindicación 12, en el que el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17, o una composición según la reivindicación 8, para uso en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en un paciente implicado por la actividad del transportador ABC.

20 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno seleccionado de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de coagulación-fibrinolisis, tales como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario Tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad 1célula/Pseudo-Hurler, mucopolisacardiosis, Hof Sand/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome Charcot-Marie Tooth, enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como 30 encefalopatías espongiformes, tales como hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debido a defecto Prion en el procesamiento de proteínas), la enfermedad de Fabry, la enfermedad Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar de obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, o el síndrome de Sjogren.

35 17. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno seleccionado de entre fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinolisis, como la deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, el deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomales, tales como enfermedad 1célula/Pseudo-Hurler, mucopolisacardiosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, Poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), neurofiseal DI, DI nefrogénica, síndrome Charcot-Marie Tooth, Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, 40 parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, distrofia de palidoluisiana dentatorubal y miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como la enfermedad hereditaria Creutzfeldt-Jakob (debido a un defecto de procesamiento de la proteína del prion), enfermedad de Fabry, la enfermedad Straussler-Scheinker, diarrea secretora, enfermedad renal poliquística, enfermedad pulmonar obstrutiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, o 45 el síndrome de Sjogren.