

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 157**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/US2015/054254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16057522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15849360 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3204007**

54 Título: **Compuestos de triazolopiridina y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística**

30 Prioridad:

**06.10.2014 US 201462060311 P**

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

**03.06.2024**

73 Titular/es:

**APM THERAPEUTICS 1, INC. (100.0%)  
5750 Centre Avenue, Suite 270  
Pittsburgh, PA 15206, US**

72 Inventor/es:

**COLE, BRIDGET M.;  
NUGENT, RICHARD A. y  
SMITH, PAUL T.**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 971 157 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

Compuestos de triazolopiridina y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística

## 5 Antecedentes

La fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética recesiva letal que afecta a alrededor de 1 de cada 2500 nacidos vivos entre los caucásicos. (Cohen-Cyberknoh, M. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1463-1471, 2011; Boat et al., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6ª ed., págs. 2649-2680, McGraw Hill, NY (1989). Alrededor de 1 de cada 25 personas son portadoras de la enfermedad. Los síntomas principales de la fibrosis quística incluyen enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina y concentraciones elevadas de electrolitos en el sudor. Los síntomas son consistentes con que la fibrosis quística es un trastorno exocrino. (Hantash, F: Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20060057593).

15

El gen CF codifica para un canal iónico de cloruro de membrana dependiente de AMPc/PKA, que requiere ATP, que se encuentra generalmente en las membranas apicales de muchos epitelios secretores y se conoce como CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística). Actualmente hay más de 1900 mutaciones conocidas que afectan a CFTR, muchas de las cuales dan lugar a un fenotipo de enfermedad. Cerca del 75% de los alelos CF contienen la mutación  $\Delta F508$  en la que se ha perdido un codón de triplete, lo que conduce a una ausencia de fenilalanina en la posición 508 en la proteína. Esta proteína alterada no puede ser transportada a la ubicación correcta en la célula y generalmente es destruida por el proteasoma. La pequeña cantidad que no alcanza la ubicación correcta funciona mal. (Cuthbert AW, *British Journal of Pharmacology*, 163(1), 173-183, 2011).

25

Las mutaciones en el gen CFTR dan como resultado la ausencia o disfunción de la proteína que regula el transporte de iones a través de la membrana apical en la superficie de ciertos epitelios. Aunque el CFTR funciona principalmente como un canal de cloruro, tiene muchas otras funciones, incluyendo la inhibición del transporte de sodio a través del canal de sodio epitelial, la regulación del canal de cloruro rectificador hacia fuera, los canales de ATP, el transporte de vesículas intracelulares, y la inhibición de los canales de cloruro activados por calcio endógeno. El CFTR también participa en el intercambio bicarbonato-cloruro. Una deficiencia en la secreción de bicarbonato conduce a una mala solubilidad y agregación de mucinas luminales. La obstrucción de los conductos intrapancreáticos con secreciones espesadas provoca la autólisis del tejido pancreático con sustitución del cuerpo del páncreas por grasa, lo que conduce a insuficiencia pancreática con desnutrición posterior. En los pulmones, la disfunción de CFTR conduce a un agotamiento del líquido de la superficie de las vías respiratorias (ASL, por sus siglas en inglés) y a una mucosidad espesa y viscosa que se adhiere a las superficies de las vías respiratorias. El resultado es una disminución del barrido mucociliar (MCC, por sus siglas en inglés) y el deterioro de las defensas del huésped. Las secreciones deshidratadas y engrosadas conducen a la infección endobronquial con un espectro limitado de bacterias distintivas, principalmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, y una respuesta inflamatoria exagerada que conduce al desarrollo de bronquiectasias y enfermedad obstructiva progresiva de las vías respiratorias. La insuficiencia pulmonar es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con la CF. (Cohen-Cyberknoh, M et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1463-1471, 2011).

30

35

40

45

La Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. número US2010/0184739 se refiere a moduladores de transportadores de casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de estos, incluyendo regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística. Los compuestos explicados en esta comprenden un motivo de 4-oxo-quinolina. El pronóstico para el tratamiento de la CF ha mejorado en los últimos 40 años. Esto se logró mejorando los suplementos de enzimas pancreáticas, los fármacos diseñados para tratar la infección pulmonar, reducir la inflamación y mejorar el barrido mucociliar. Actualmente los desafíos terapéuticos son corregir el defecto bioquímico de la CF e identificar tratamientos efectivos para la infección respiratoria crónica. (Frerichs C. et al., *Expert Opin Pharmacother.* 10(7), 1191-202, 2009).

50

## Compendio

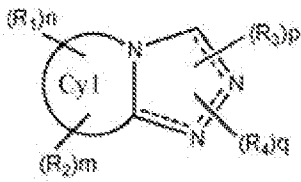
55

La presente invención, en un aspecto, proporciona compuestos y composiciones como se define en las reivindicaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR (regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística), en particular, fibrosis quística como se expone en las reivindicaciones.

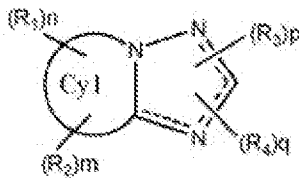
60

Se explican en la presente compuestos de Fórmula I o IA y métodos para tratar enfermedades mediadas por CFTR (regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística), en particular, fibrosis quística, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o IA a un paciente que lo necesite:

65



Fórmula I



Fórmula IA

o un profármaco o un éster de sal farmacéuticamente aceptables de estos;

5 en donde representa un enlace sencillo o doble;

cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

Cy<sub>1</sub> se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

10

cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> o un grupo R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene puede formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, de manera adicional opcionalmente sustituido; alternativamente, dos grupos R<sub>3</sub> o dos grupos R<sub>4</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido; y

15

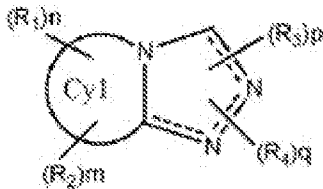
20

cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

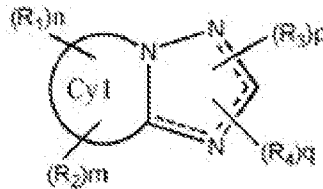
Descripción detallada

25

Se explican en la presente compuestos de Fórmula I o IA y métodos para tratar fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o IA a un paciente que lo necesite:



Fórmula I



Fórmula IA

30

o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

35 en donde representa un enlace sencillo o doble;

cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

Cy<sub>1</sub> se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

40

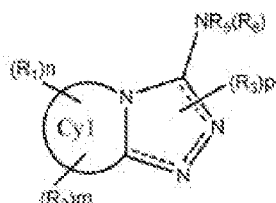
cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> o un R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene puede formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, de manera adicional opcionalmente sustituido; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub>, dos grupos R<sub>2</sub>, dos grupos R<sub>3</sub> o dos grupos R<sub>4</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido; y

45

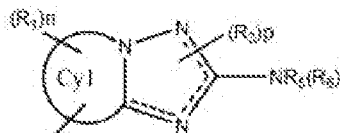
50

cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

Se explican también compuestos de Fórmula II o IIA y métodos para tratar la fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II o IIA a un paciente que lo necesite:



5 Fórmula II



Fórmula IIA

o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde  $\text{-----}$  representa un enlace sencillo o doble;

cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

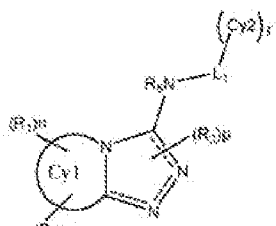
Cy1 se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

cada R1, R2 y R3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR100, -NR100R101, -C(O)R100, -C(O)OR100, -C(O)NR100R101, -N(R100)C(O)R101, -S(O)2R100, -S(O)R100, -SR100, -S(O)2N(R100)R101, -CF3, -CN, -NOz, -N3; alternativamente dos grupos R1 y R2 o dos grupos R3 o un R100 y un grupo R101 junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene puede formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, de manera adicional opcionalmente sustituido;

cada R5 y R6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido; alternativamente, grupos R5 y R6 junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo que interviene pueden formar un anillo adicional opcionalmente sustituido de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; alternativamente, dos grupos R1 o dos R2 pueden formar juntos un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido; y

cada R100 y R101 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

También se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula III o IIIA y métodos para tratar la fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula III o IIIA a un paciente que lo necesite:



Fórmula III



Fórmula IIIA

o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde  $\text{-----}$  representa un enlace sencillo o doble;

cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

r es 1, 2 o 3;

Cy1 se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

Cy2 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico

sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

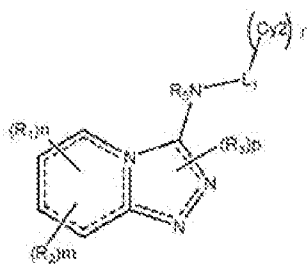
L<sub>1</sub> es un ligador ausente o un ligador; preferiblemente un alquilo o alquilo sustituido;

5 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> o un R<sub>100</sub> y un R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene puede formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicionales opcionalmente sustituidos; alternativamente dos grupos R<sub>1</sub> o dos grupos R<sub>2</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido;

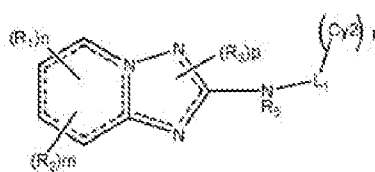
15 R<sub>5</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido;

20 cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

La explicación se refiere a un compuesto de Fórmula IV o IVA y métodos para tratar fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula IV o IVA a un paciente que lo necesite:



Fórmula IV



Fórmula IVA

25 o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde  representa un enlace sencillo o doble;

30 cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

r es 1, 2 o 3;

35 Cy<sub>2</sub> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

L<sub>1</sub> es un ligador ausente o un ligador; preferiblemente un alquilo o alquilo sustituido;

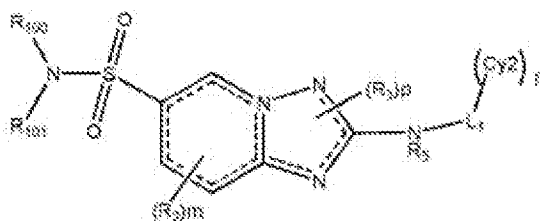
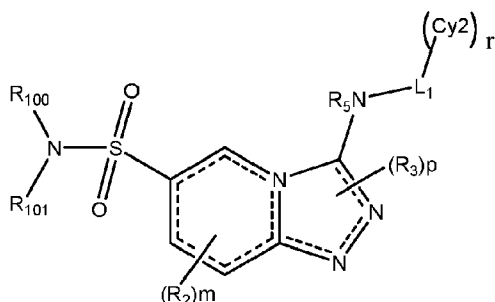
40 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> o un grupo R<sub>100</sub> y un R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicionales opcionalmente sustituidos; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub> o dos grupos R<sub>2</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido;

45 R<sub>5</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido;

50 cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

55 En un aspecto preferido, la explicación se refiere a un compuesto de Fórmula V o VA y métodos para tratar fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de Fórmula V o VA a un paciente que lo necesite:



5 Fórmula V

Fórmula VA

o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde  representa un enlace sencillo o doble;

10

cada n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

r es 1, 2 o 3;

15

Cy2 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

L1 es un ligador ausente o un ligador; preferiblemente un alquilo o alquilo sustituido;

20

cada R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente, dos grupos R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> o un R<sub>100</sub> y un grupo R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicionalmente sustituidos; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub> o dos grupos R<sub>2</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido;

25

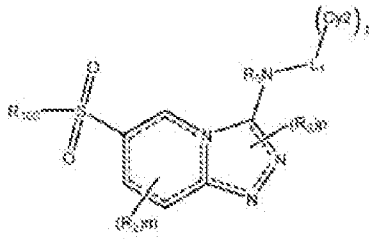
R<sub>5</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido;

30

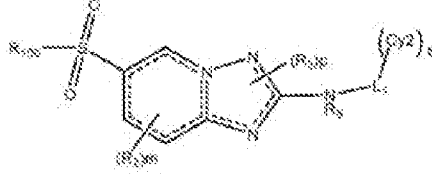
y cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

35

En un aspecto preferido, la explicación se refiere a un compuesto de Fórmula VI o VIA y métodos para tratar fibrosis quística que comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula VI o VIA a un paciente que lo necesite:



Fórmula VI



Fórmula VIA

o un profármaco, un éster o una sal farmacéuticamente aceptables de estos;

5 en donde - - - - - representa un enlace sencillo o doble;

cada z, n, m, p y q se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

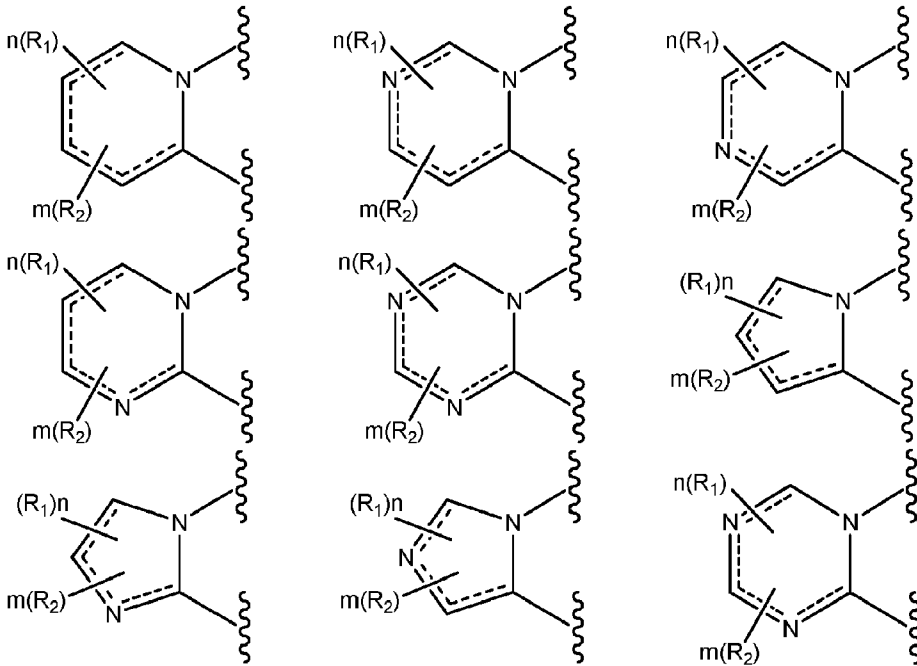
10 Cy3 se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

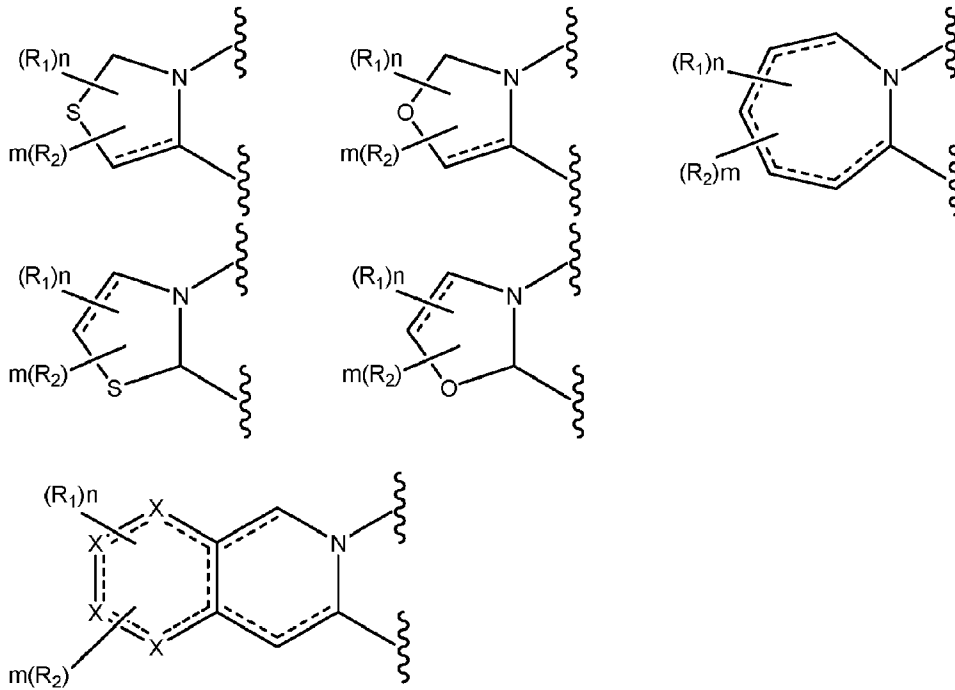
15 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>3</sub> o dos grupos R<sub>7</sub> o un R<sub>100</sub> y un grupo R<sub>101</sub> junto con los átomos a que están unidos y cualquier átomo que interviene pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicionales opcionalmente sustituidos; alternativamente, dos grupos R<sub>1</sub> o dos grupos R<sub>2</sub> o dos grupos R<sub>7</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido; y

20

cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido; preferiblemente, R<sub>100</sub> es fenilo o fenilo sustituido.

25 En un aspecto preferido, la explicación se refiere a un compuesto en donde Cy1 se selecciona de:





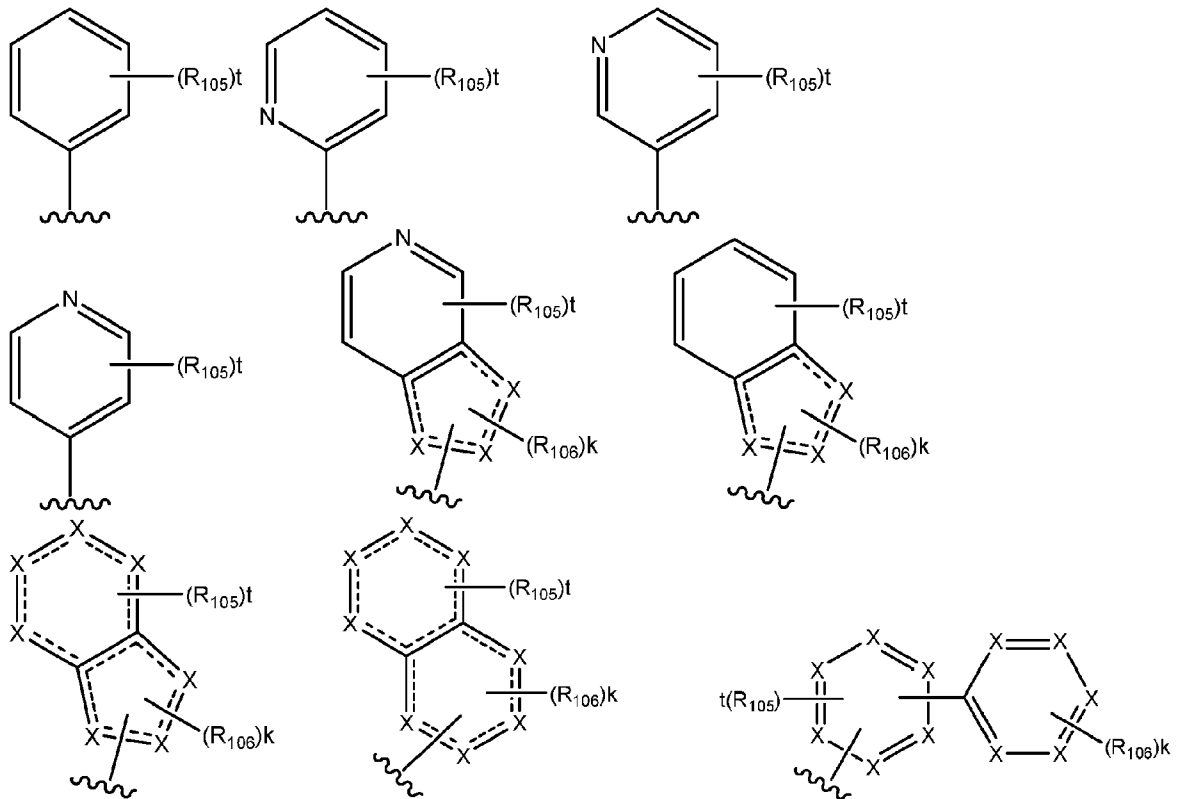
5

en donde cada X es independientemente  $-C(R_{103})(R_{104})-$ ,  $-N(R_{103})-$ ,  $-S-$  o  $-O-$ ;

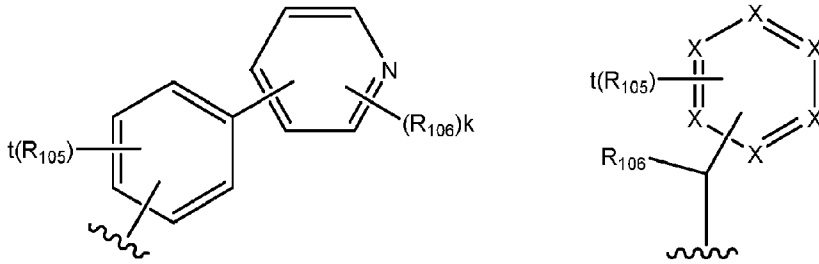
10

cada  $R_{103}$  y  $R_{104}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido.

En un aspecto preferido, la explicación se refiere a un compuesto en donde Cy2 se selecciona de:



15



en donde t es 1, 2, 3, 4 o 5;

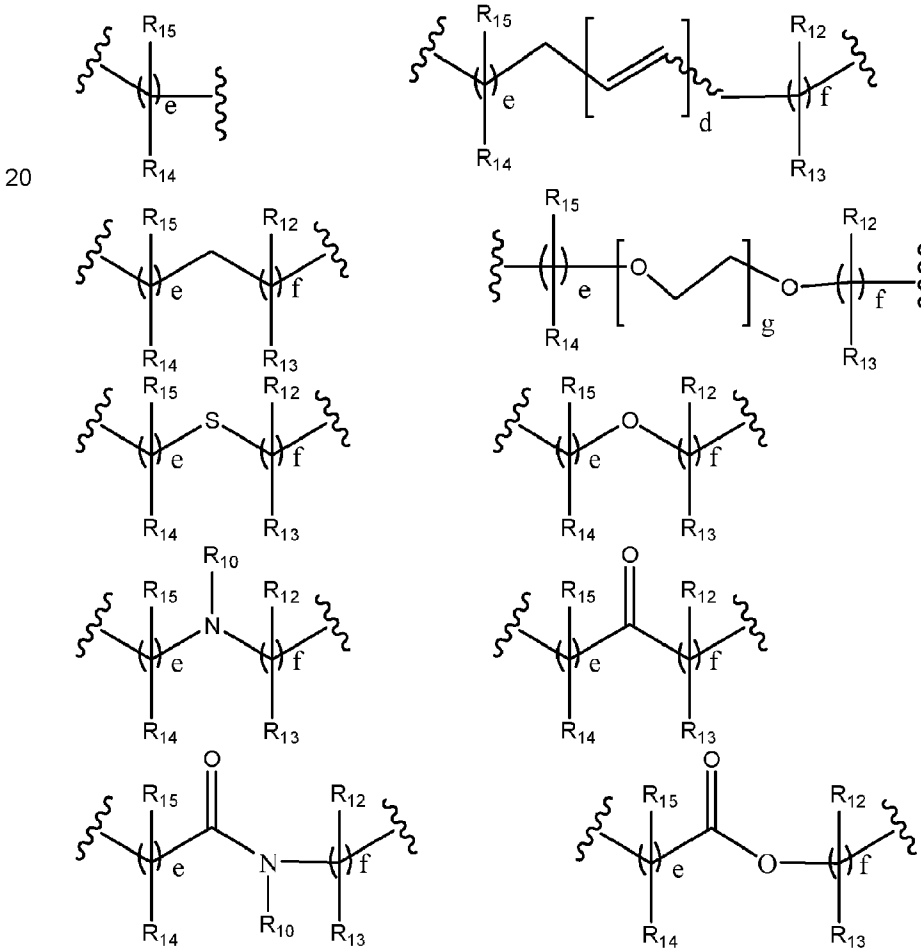
5 k es 1, 2, 3, 4 o 5;

cada X es independientemente -C(R<sub>103</sub>)(R<sub>104</sub>)-, -N(R<sub>103</sub>)-, -S- o -O-;

10 en donde cada R<sub>103</sub> y R<sub>104</sub> se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido;

15 cada R<sub>105</sub> y R<sub>106</sub> se selecciona independientemente de ausente, hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo y arilo sustituido; alternatively, dos grupos R<sub>105</sub> o dos grupos R<sub>106</sub> juntos pueden formar un grupo oxo, vinilo o vinilo sustituido.

En un aspecto preferido de la explicación, L<sub>1</sub> se selecciona de:



en donde

g es un número entero entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000, preferiblemente entre 1 y 100,

## ES 2 971 157 T3

preferiblemente entre 1 y 10;

e y f se selecciona independientemente de 0, 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 y 30;

5

d es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

10 cada R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, y R<sub>16</sub> se selecciona independientemente de ausente, hidrógeno, halógeno, -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -C(O)OR<sub>20</sub>, -C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, acilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; alternativamente dos R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, y R<sub>16</sub> junto con los átomos a que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos; y

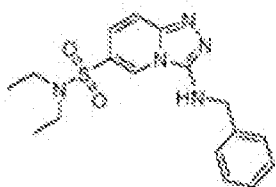

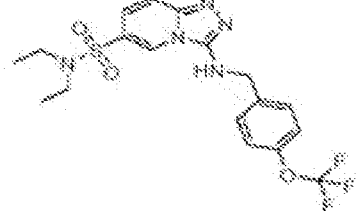
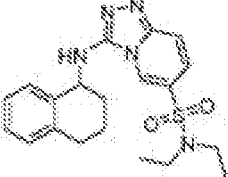
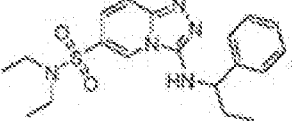



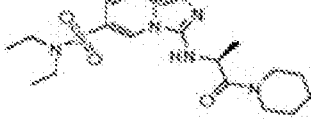


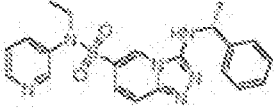


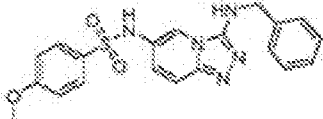
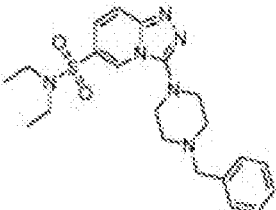


15

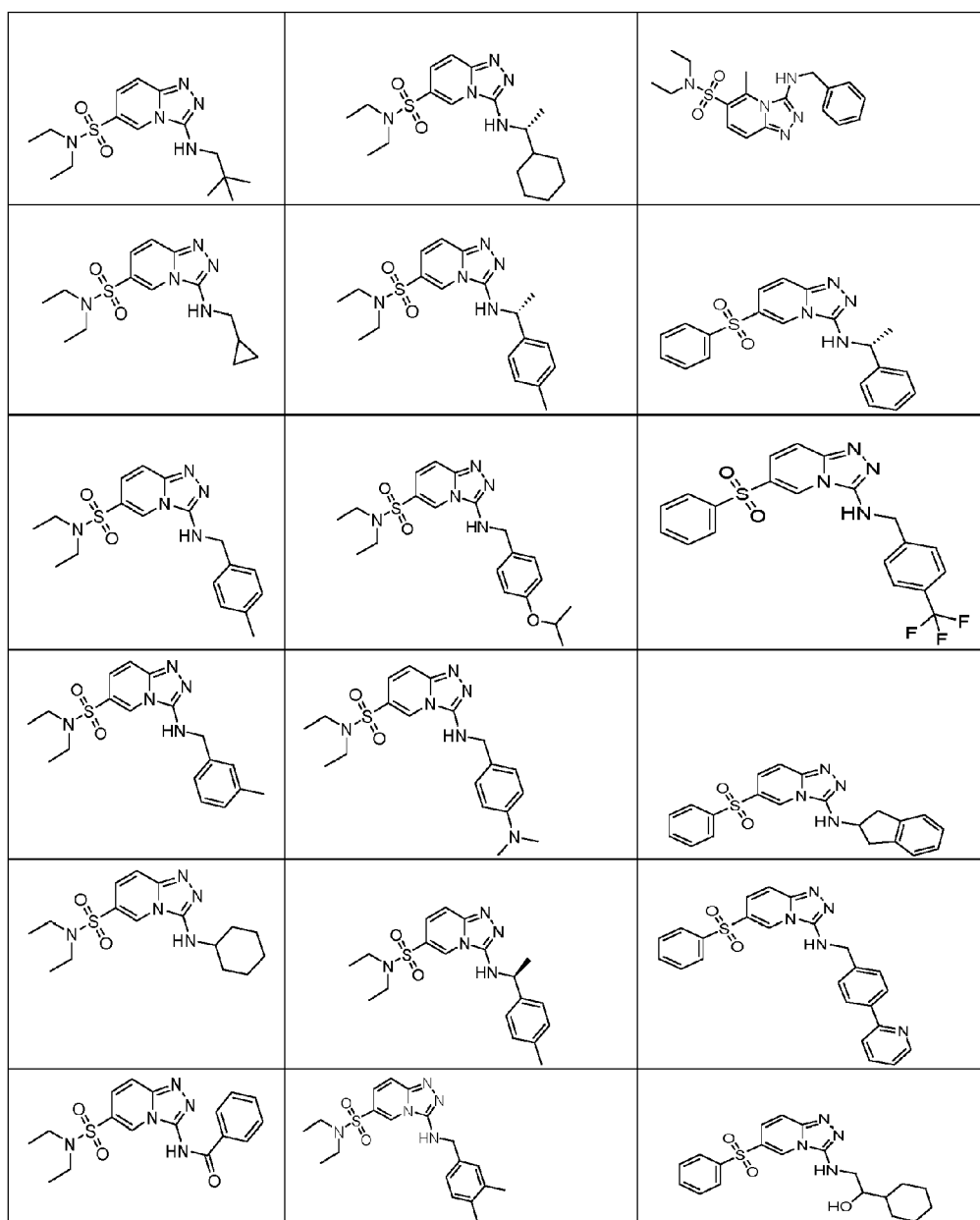
cada R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido.

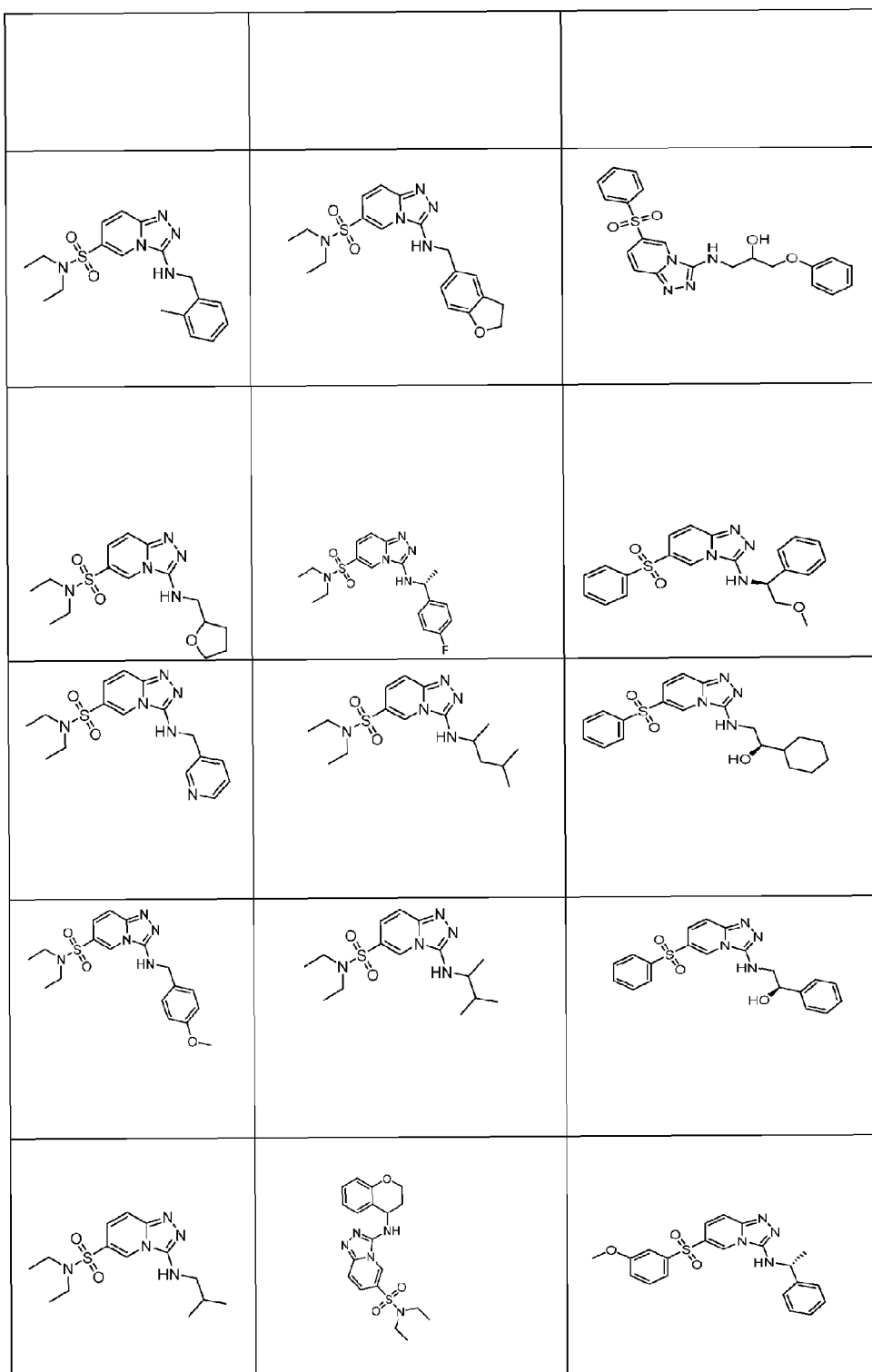
En una realización más preferida, un compuesto de fórmula I se selecciona de la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

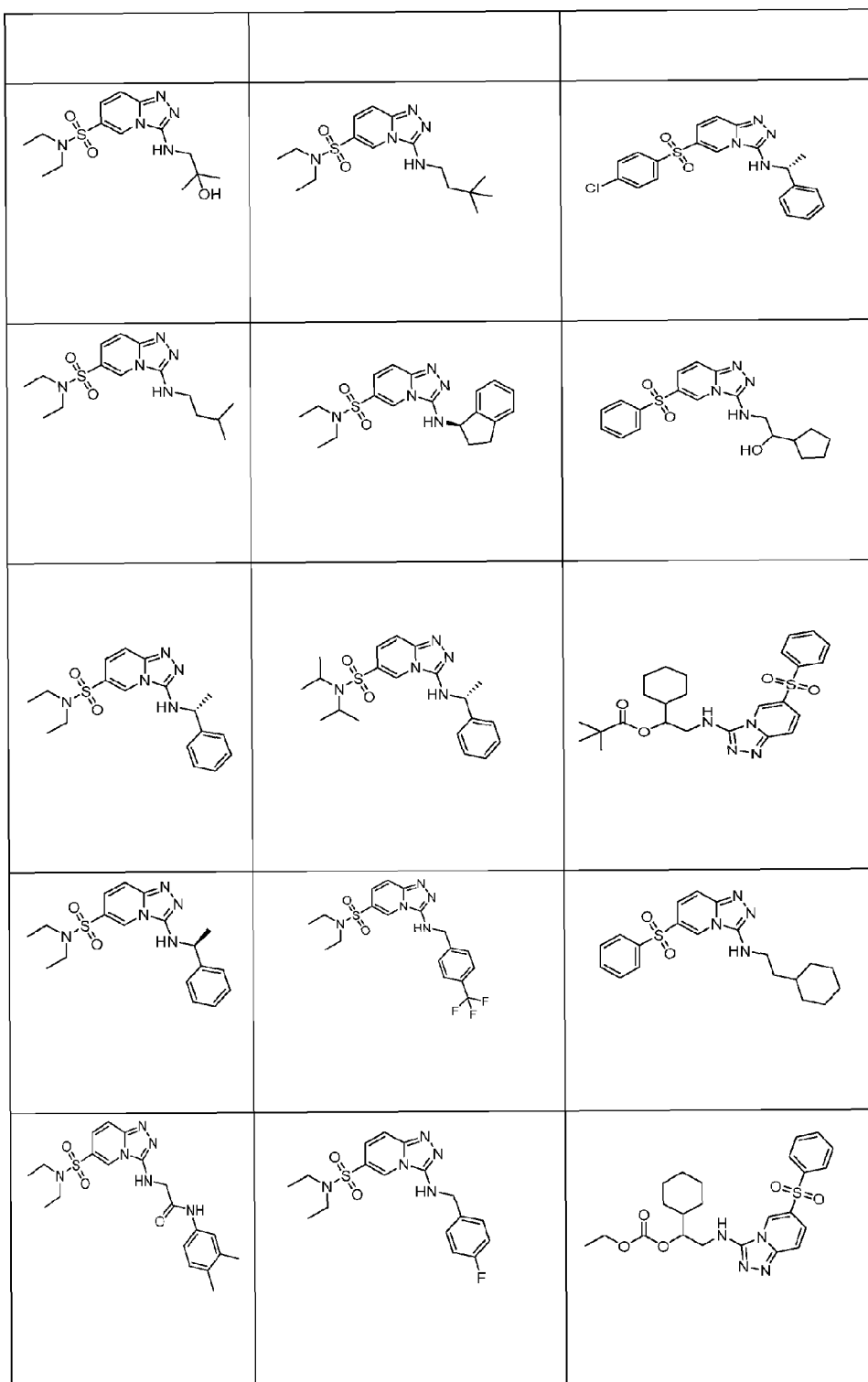
20

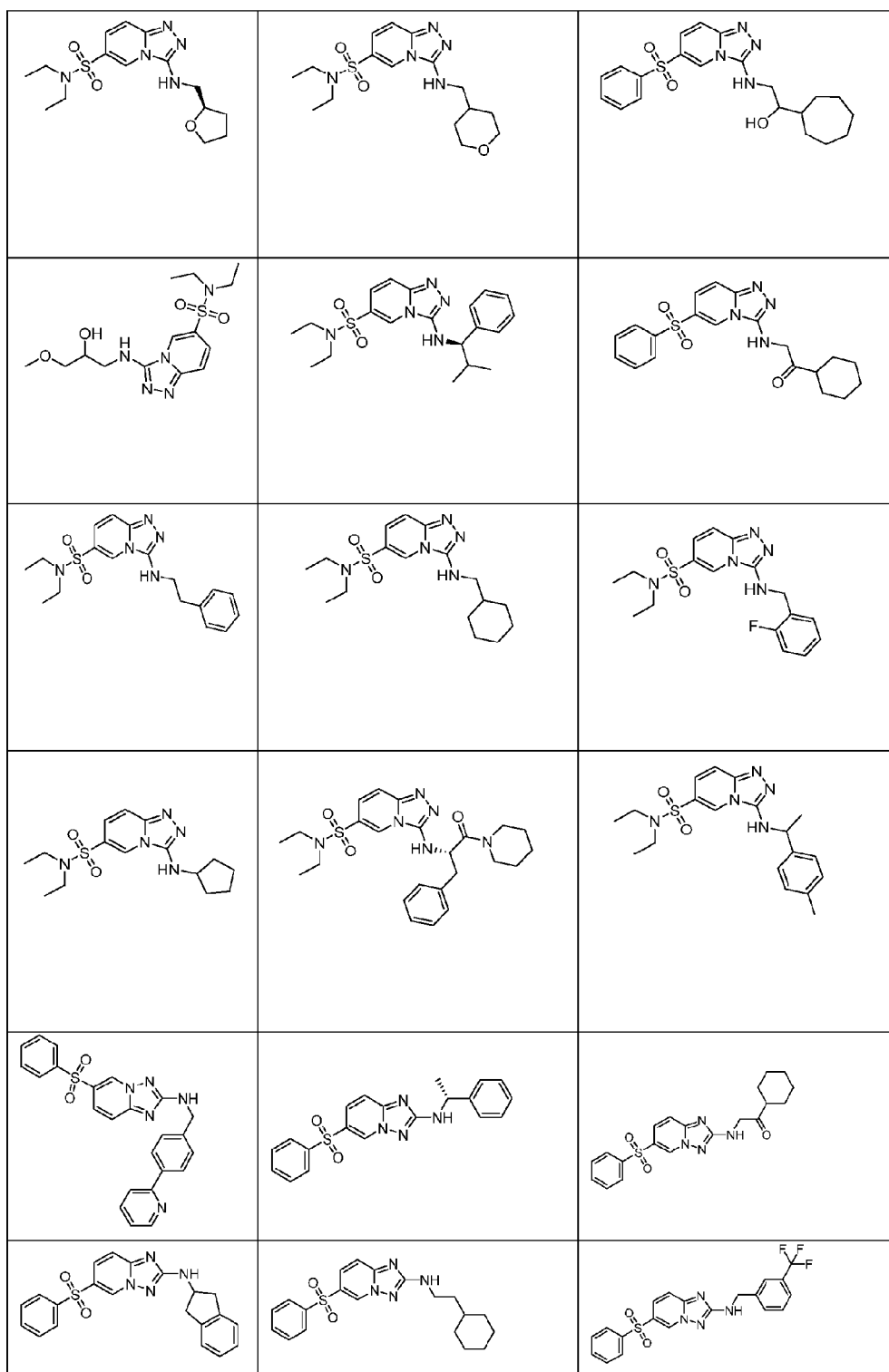
Tabla A:

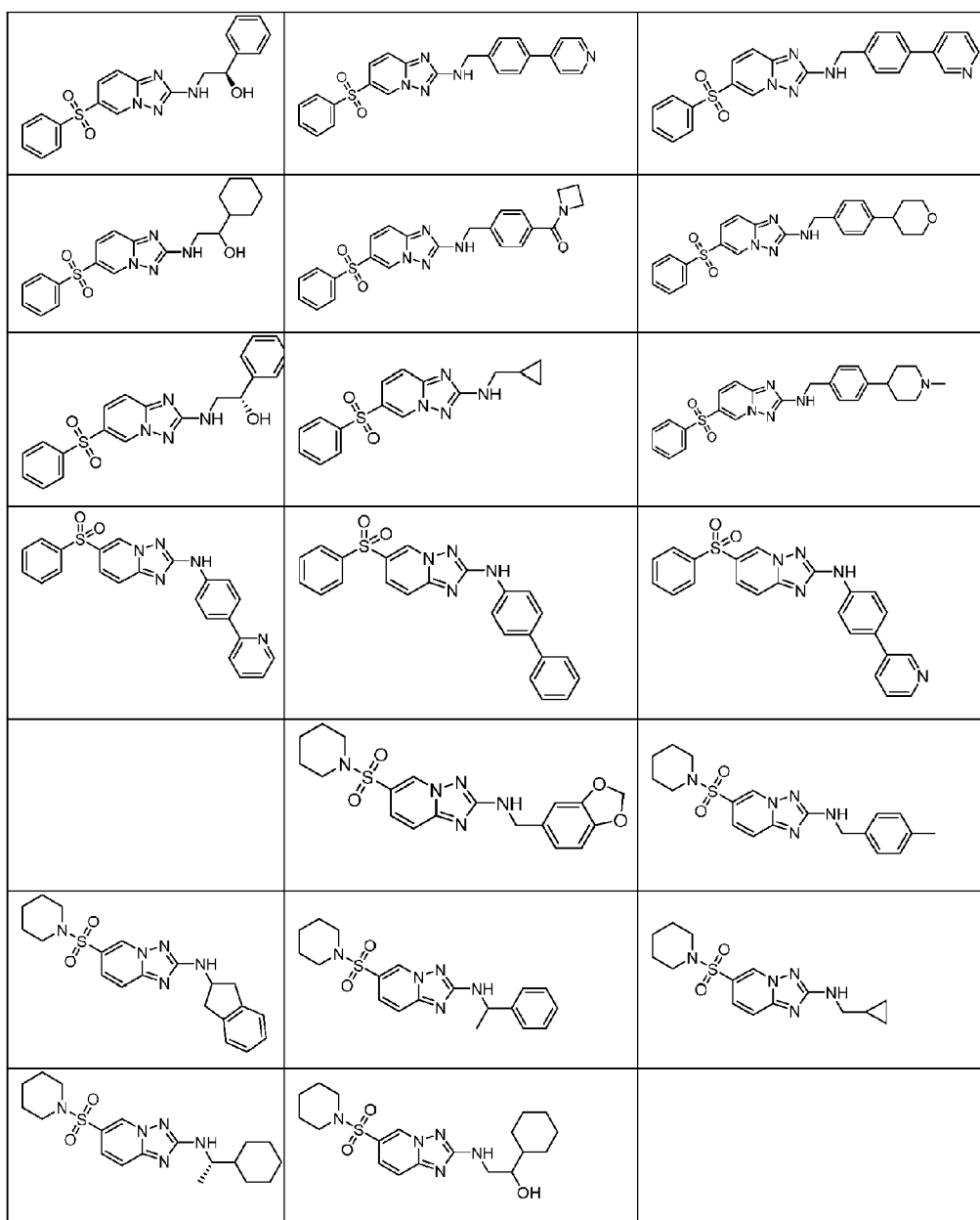
		
		
		
		
		
		











## Lista de abreviaturas

5 Todas las temperaturas están en grados Celsius

CF: fibrosis quística

CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística

10

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

15

DMSO: dimetilsulfóxido

ENaC: canal de sodio epitelial

EtO: éter dietílico

20

Et<sub>3</sub>N: trietilamina

EtOAc: acetato de etilo

h: horas

5 H<sub>2</sub>O: agua

HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HBS: solución salina tamponada con Hepes

10

HCl: ácido clorhídrico

HOAc: ácido acético

15 HPLC: cromatografía líquida a alta presión

h: horas

HTS: cribado de alto rendimiento

20

MDC: dicloruro de metileno

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato sódico

25 NaH: hidruro sódico

NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio

AUCN: área bajo la curva normalizada

30

NH<sub>4</sub>Cl: cloruro de amonio

RMN: resonancia magnética nuclear

35 PBS: solución salina tamponada con fosfato

POCl<sub>3</sub>: oxicloriguro de fósforo

t. a.: temperatura ambiente

40

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

45 Tetraquis-trifenilfosfino)paladio (0)

THF: tetrahidrofurano

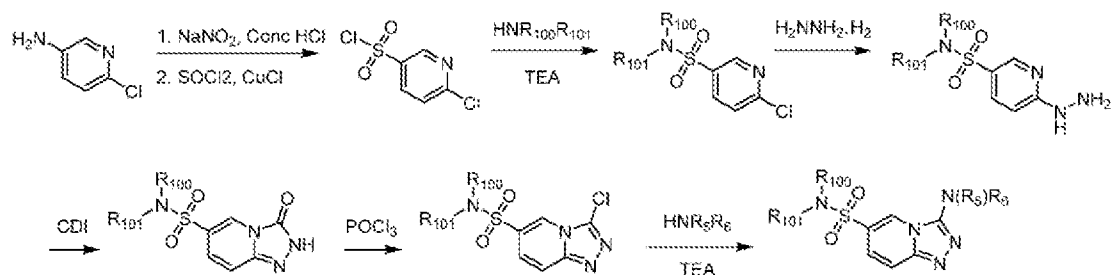
YFP: proteína fluorescente amarilla

50

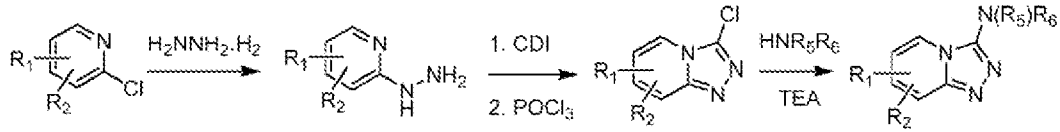
Los compuestos de esta invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. A continuación se ilustran rutas sintéticas ejemplares para preparar los compuestos de esta invención:

Esquema I:

55

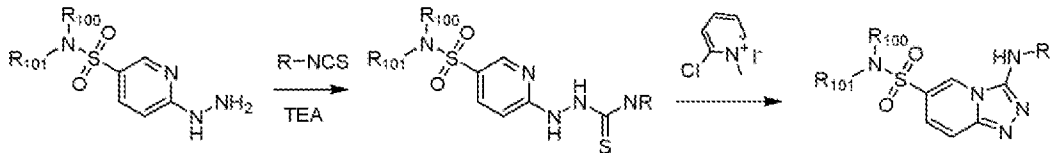


Esquema II:

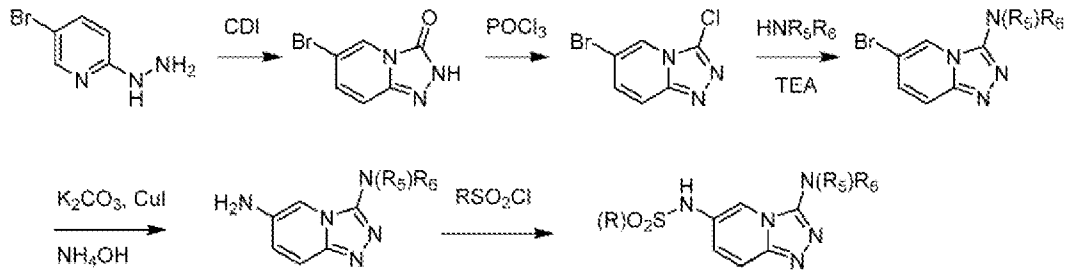


5

Esquema III:

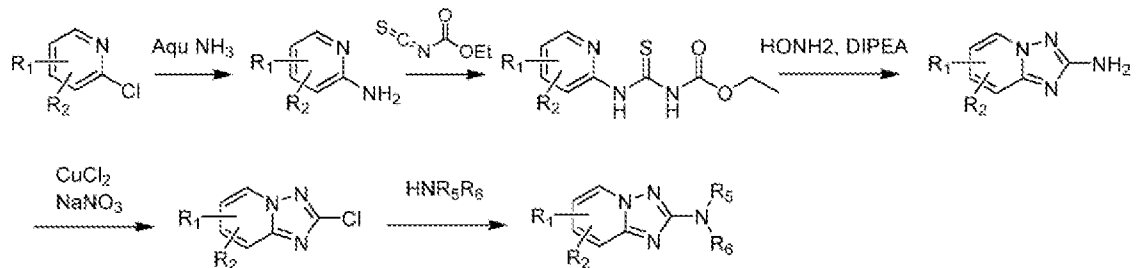


10 Esquema IV:



Esquema V:

15



Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de CFTR y para tratar enfermedades o trastornos mediados por CFTR tales como para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones tales como fibrosis quística, estreñimiento, asma, pancreatitis, trastornos gastrointestinales, infertilidad, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipopinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI neprogénico, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plastia supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebular tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidolusiana dentatorrubiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debida a un defecto en el procesamiento de la proteína Prion), enfermedad de Fabry y síndrome de Straussler-Scheinker.

20

25

30

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con antibióticos, medicamentos antiinflamatorios, broncodilatadores o medicamentos que diluyen el moco. En particular, se pueden usar antibióticos para el tratamiento de bacterias mucoides *Pseudomonas* en combinación con compuestos de la invención. Los antibióticos inhalados tales como tobramicina, colistina y aztreonam se pueden usar en combinación con el tratamiento con compuestos de la invención. Los medicamentos antiinflamatorios también se pueden usar en combinación con compuestos de la invención para tratar enfermedades relacionadas con CFTR. Los broncodilatadores se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para tratar enfermedades relacionadas con CFTR.

En una realización, la invención se refiere a una politerapia que comprende compuestos de la invención y otros agentes farmacéuticos útiles para el tratamiento de CF. En una realización preferida, puede usarse el aminoglucósido gentamicina. En una realización preferida, se pueden usar atalureno, ivacaftor (Kalydeco) o VX-809 en combinación con compuestos de la invención.

En una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención descrito en esta invención y portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden incluir compuestos de la invención, y opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por CFTR.

#### Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulada junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “portador o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un relleno, diluyente, material de encapsulación o agente auxiliar de formulación de cualquier tipo, sólido, semisólido, gel o líquido, inerte y no tóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas como alfa- ( $\alpha$ ), beta- ( $\beta$ ) y gamma- ( $\gamma$ ); almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de 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; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones tamponadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por pulverización por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. En una realización preferida, la administración es la administración parenteral por inyección.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término “parenteral” tal y como se usa en la presente memoria, incluye técnicas de perfusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados 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, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o emulsión inyectable estéril como INTRALIPID®, LIPOSYN® o OMEGAVEN®, o solución, en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión grasa intravenosa que contiene el 10-30% de aceite de soja, el 1-10% de fosfolípidos de yema de huevo, el 1-10% de glicerina y agua. LIPOSYN® es también una emulsión grasa intravenosa que contiene el 2-15% de aceite de cártamo, el 2-15% de aceite de soja, el 0.5-5% de fosfoglicéridos de huevo, el 1-10% de glicerina y agua. Omegaven® es una emulsión para perfusión que contiene aproximadamente el 5-25% de aceite de pescado, el 0.5-10% de fosfoglicéridos de huevo, el 1-10% de glicerina y agua. Entre los disolventes y vehículos aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Es más, los aceites estériles fijados se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Es más, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponadores.

Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear también como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas 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 formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferiblemente, en una cierta parte del conducto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones intercaladoras que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea pertinente. También se consideran en el ámbito de esta invención las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos, las pomadas, los polvos y las soluciones para los ojos.

Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, óxido de talco y cinc o mezclas de estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como

clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden hacerse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. Es posible controlar la tasa ya sea proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en un gel o una matriz de polímero.

Para el suministro por vía pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparado para poner en práctica la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: esto es, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación y hacia los bronquios y alvéolos de los pulmones. El suministro de productos terapéuticos nebulizados es conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. n.º 5,767,068 de VanDevanter et al., la Patente de EE. UU. n.º 5,508,269 de Smith et al., y WO 98/43650 de Montgomery).

Las composiciones descritas en la presente se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos que se someten a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma farmacéutica unitaria puede ser para una dosis diaria única o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma farmacéutica unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis. La cantidad del compuesto activo en una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo, por ejemplo, del huésped tratado y del modo particular de administración. En una realización, la forma farmacéutica unitaria puede tener uno de los compuestos de la invención como un ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg o 1250 mg.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar en una dosis de al menos aproximadamente 10mg/día a al menos aproximadamente 1500mg/día. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran en una dosis de al menos aproximadamente 300mg (por ejemplo, al menos aproximadamente 450mg, al menos aproximadamente 500mg, al menos aproximadamente 750mg, al menos aproximadamente 1000mg, al menos aproximadamente 1250mg, o al menos aproximadamente 1500mg).

Se pueden hacer ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Clase A de Child-Pugh). Asimismo, se pueden hacer ajustes de dosificación para pacientes que toman uno o más inhibidores e inductores del Citocromo P450, en particular, inhibidores e inductores de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6. También se pueden hacer ajustes de dosis para pacientes con función alterada del Citocromo P450 tal como metabolizadores lentos, intermedios, extensos y ultrarrápidos.

#### Definiciones

A continuación, se enumeran las definiciones de varios términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "grupo alifático" o "alifático" se refiere a un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace único) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido. Además de los grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, y grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos como se describe en la presente memoria. El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o completamente saturado, heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo,

benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Es más, la porción de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido" o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "alquilo" incluye radicales/grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, sustituidos o no sustituidos, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>"). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>") tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), o tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"). Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, entre otros, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alqueno" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>"). Otros radicales alqueno preferidos son radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>") tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alqueno inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"). Los términos "alqueno", y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>"). Otros radicales alquino preferidos son radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquino inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>").

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen entre tres y aproximadamente doce átomos de carbono ("C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>"). El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen entre tres y aproximadamente doce átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen entre tres y doce átomos de carbono. Los radicales cicloalqueno que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden o no estar conjugados) se pueden llamar "cicloalquidienilo". Los radicales cicloalqueno más preferidos son radicales "cicloalqueno inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclohexenilo y ciclohexenilo.

El término "alquileno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada saturada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, entre otros, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etilhexileno.

El término "alquenileno", como se usa en la presente, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenileno incluyen, entre otros, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ileno y similares.

El término "alquinieleno", como se usa en la presente, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinieleno incluyen, entre otros, por ejemplo, propinileno, 1-butinileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxígeno lineal o ramificado, cada uno teniendo porciones alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxialquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, esto es, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

5 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos anillos pueden unirse entre sí de una manera colgante o pueden fusionarse. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano furanilo, quinazolinilo, piridilo y bifenilo.

10 Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a radicales en forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente insaturados e insaturados, que también se pueden llamar "heterociclilo", "heterocicloalqueno" y "heteroarilo", en consecuencia, donde los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en radicales de tetrazolio y piridinilo. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo se condensan con radicales arilo o cicloalquilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

25 El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterociclilo aromáticos insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1, 2, 4-triazolilo, 1H-1, 2, 3-triazolilo, 2H-1, 2, 3-triazolilo, etc.) tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1, 5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

40 El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

45 El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

50 Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

60 Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" se refieren a radicales aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

65 El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo

inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

5 El término "alquilamino" indica grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. El alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N, N-alquilamino disustituido, tal como N-metilamino, N-etilamino, N, N-dimetilamino, N, N-dietilamino o similares.

15 El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, entre otros, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático.

25 La presente invención incluye todos los compuestos de la invención marcados isotópicamente o enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos incluyen uno o más átomos que se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

30 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , nitrógeno, tales como nitrógeno, como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , cloro, como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, como  $^{18}\text{F}$ , yodo,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , fósforo, como  $^{32}\text{P}$ , y, azufre, como  $^{35}\text{S}$ .

35 Por simplicidad, los restos químicos que se definen y se mencionan en todo el documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), o en otros casos, un resto ligante bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ), que es equivalente al término "alquilenilo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la técnica entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

45 Tal como se usa en la presente, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a un átomo que se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo.

50 Los términos "compuesto", "fármaco" y "profármaco" como se usan en la presente incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, cocrisales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas como se exponen en la presente.

Los sustituyentes indicados como unidos a través de puntos variables de uniones pueden unirse a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

55 Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se administra como parte de la pauta posológica deseada, lleva al abordaje de la enfermedad o el trastorno a estándares clínicamente aceptables.

60 "Tratamiento" o "que trata" se refiere a un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos deseados o beneficiosos incluyen, entre otros, uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de una enfermedad, prevención de la propagación o recidiva de una enfermedad, demora o entretencimiento del progreso de la enfermedad, mejora del estado de enfermedad y remisión (tanto parcial como total).

## Ejemplos

## Cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo



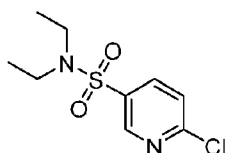
5

Se añadió cloruro de tionilo (60 mL, 823 mmol) a agua (360 mL) a 0 °C durante 60 min, de modo que la temperatura se mantuvo entre 0 °C y 7 °C. Después de agitar la mezcla durante 17 horas a 15 °C, se añadió CuCl (0.218 g, 1.9 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. En un matraz separado, una solución de 6-cloro-3-aminopiridina (25 g, 195 mmol) en HCl conc. (195 mL) se enfrió a -5 °C y se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (14.4 g, 208 mmol) en agua (58 mL) mientras que la temperatura se mantuvo entre -5 °C y 0 °C. Cuando se completó la adición, esta solución se añadió después a la solución preenfriada de cloruro de tionilo en agua a 0 °C y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (26.0 g); RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 7.48-7.50 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.55-8.56 (d, J=3.2Hz, 1H).

10

15

## 6-cloro-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida:

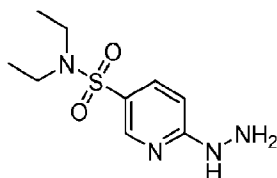


20

Se añadió cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (3.0 g, 14 mmol) a una solución a 0 °C de dietilamina (1.24 g, 16.9 mmol) y trietilamina (5.23 mL, 42.3 mmol) en DCM (20 mL). Después de agitar a t. a., durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 6-cloro-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida (3.0 g); (ESI +ve, 249.1 [M+H]); RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 1.05-1.08 (t, 6H), 3.19-3.24 (q, 4H), 7.77 (d J=8.4Hz, 1H), 8.25-8.28 (q, 1H), 8.83 (d, J=2.4Hz 1H).

25

## N,N-dietil-6-hidrazinilpiridin-3-sulfonamida:

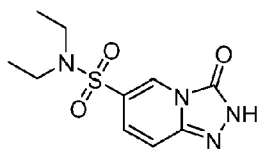


30

Se disolvió 6-cloro-N,N-dietilpiridin-3-sulfonamida (3.0 g, 12 mmol) en EtOH (30 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (2.44 g, 48 mmol). Se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo durante 16 h, se enfrió después a t. a., y se eliminó el EtOH al vacío. El sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O para producir N,N-dietil-6-hidrazinilpiridin-3-sulfonamida (2.7 g); (ESI +ve, 245.1 [M+H]); RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 1.02-1.05 (t, 6H), 3.07-3.12 (c, 4H), 5.03 (s, 2H), 6.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.70-7.73 (c, 1H), 8.29 (d, J=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

35

## N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida:

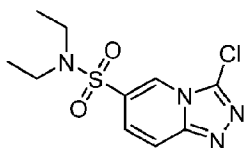


40

Se disolvió N,N-dietil-6-hidrazinilpiridin-3-sulfonamida (2.0 g, 8.18 mmol) en THF (20 mL), se trató con CDI (1.99 g, 1.22 mmol) y se calentó para hacer hervir a reflujo durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo después con EtOAc (2x 200 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (1.8 g); (ESI +ve, 249.11 [M+H]); RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 1.23-1.25 (t, 6H), 3.16-3.25 (c, 4H), 7.30-7.36 (m, 2H), 8.07-8.07 (t, 1H), 12.79 (s, 1H).

45

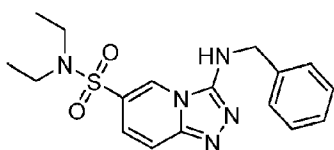
## 3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida:



- 5 Se calentó N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.20 g, 0.73 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (6 mL) a 110 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo triturado y se neutralizó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para producir 3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.16 g); (ESI +ve, 289.14[M+H]); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.09-1.12 (t, 6H), 3.26-3.31 (c, 4H), 7.66-7.68 (c, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H).

10

Ejemplo 1: 3-(bencilamino)-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida:



- 15 Se calentaron 3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.15 g, 0.52 mmol) y  $\text{BnNH}_2$  (1 mL) a 140 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para producir 3-(bencilamino)-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.05 g, 27%); (ESI +ve, 361.23[M+H]); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.02-1.05 (t, 6H), 3.15-3.20 (c, 4H), 4.46-4.47 (d, J=6.2H), 7.19-7.28 (c, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.70-7.73 (t, 1H), 8.96 (s, 1H).

20

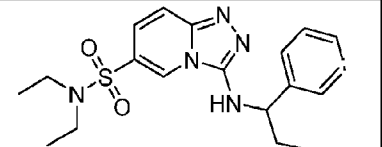
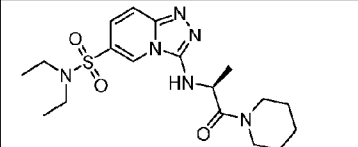
Se prepararon compuestos representativos de la invención de una manera similar al ejemplo 1 (esquema 1) usando las aminas apropiadas.

Número	Estructura	LC MS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
2		400.5	30		386.5
3		374.5	31		356.5
4		386.5	32		400.5

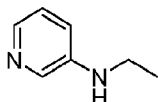
Número	Estructura	LC MS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
5		436.5	33		364.5
6		429.6	34		380.5
7		340.5	35		388.5
8		324.4	36		418.5
9		374.5	37		403.5
10		374.5	38		388.5
11		352.5	39		388.5
12		374.4	40		402.5

Número	Estructura	LC MS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
13		374.5	41		392.5
14		354.4	42		354.5
15		361.4	43		340.5
16		390.5	44		402.5
17		326.4	45		354.5
18		342.4	46		386.5
19		340.5	47		402.5
20		374.5	48		428.4

Número	Estructura	LC MS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
21		374.5	49		378.4
22		431.5	50		368.5
23		354.4	51		402.5
24		358.4	52		366.5
25		374.5	53		485.6
26		338.4	54		378.4
27		388.5	55		444.4
28		404.5	56		385.5

Número	Estructura	LC MS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
29		388.5	57		409.5

N-etilpiridin-3-amina:

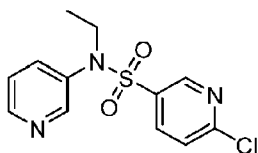


5

Se agitaron 3-aminopiridina (2.0 g, 21.2 mmol), acetonitrilo (4.36 g, 106 mmol), y Pd/C al 10% (0.2 g) en MeOH (20 mL) a 25 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5-10% / DCM) para producir N-etilpiridin-3-amina (0.7 g).

10

6-cloro-N-etil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida:

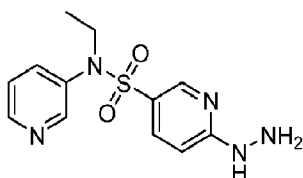


15

Se añadió cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (1.0 g, 4.7 mmol) a una solución a 0 °C de N-etilpiridin-3-amina (0.7 g, 5.66 mmol) y trietilamina (1.95 mL, 14 mmol) en DCM (30 mL). Después de agitar a t. a., durante 16 h, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (2x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 6-cloro-N-etil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (1.0 g).

20

N-etil-6-hidrazinil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida:

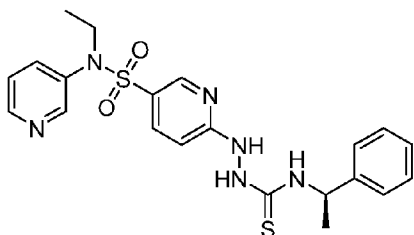


25

Se disolvió 6-cloro-N-etil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (0.3 g, 1.0 mmol) en EtOH (5 mL) y se trató con hidrato de hidrazina (0.2 mL, 4.0 mmol). Se calentó la reacción a 80 °C durante 16 h, se enfrió después a t. a., y se eliminó el EtOH al vacío. El sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O para producir N-etil-6-hidrazinil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (0.3 g).

30

(R)-2-(5-(N-etil-N-(piridin-3-il)sulfamoyl)piridin-2-il)-N-(1-feniletíl)hidrazina-1-carbotioamida:

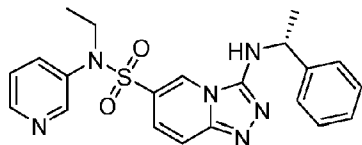


35

Se disolvió N-etil-6-hidrazinil-N-(piridin-3-il)piridin-3-sulfonamida (0.3 g, 1.0 mmol) en THF (15 mL), después se trató con trietilamina (0.35 mL, 2.55 mmol) y (R)-(1-isotiocianatoetil)benceno (0.250 g, 1.53 mmol). Después de agitar a t. a., durante 16 h, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se purificó por

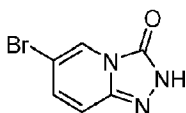
cromatografía (gel de sílice, MeOH al 5-10% / DCM) para producir (R)-2-(5-(N-etil-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piridin-2-il)-N-(1-feniletíl)hidrazin-1-carbotioamida (0.34 g).

5 Ejemplo 58: (R)-N-etil-3-((1-feniletíl)amino)-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida:



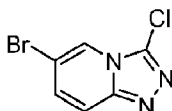
(R)-2-(5-(N-etil-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piridin-2-il)-N-(1-feniletíl)hidrazin-1-carbotioamida (0.34 g, 0.74 mmol) se disolvió en THF (5 mL), y se trató con trietilamina (0.24 mL, 1.78 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0.22 g, 0.89 mmol). después de agitar a t. a., durante 30 min, se diluyó la reacción con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, MeOH al 5-10% / DCM) para producir (R)-N-etil-3-((1-feniletíl)amino)-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.035 g, 11%); MS: ESI +ve 422.95 [M+H]; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99 (t, 3H), 1.5 (d, J=6, 3H), 3.69 (c, 2H), 4.9 (t, 1H), 6.9 (dd, J=9 y 1, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (d, J=8, 1H), 7.5 (d, J=7, 1H), 7.6 (d, J=8, 1H), 8.4 (d, J=2, 1H), 8.5 (dd, J=4 y 1, 1H), 8.8 (s, 1H).

6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona



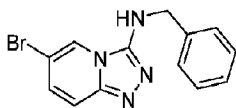
20 La 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (2.00 g, 10.6 mmol) en THF (20 mL) se trató con CDI (2.59 g, 15.9 mmol) a t. a., y después se agitó para hacerlo hervir a reflujo durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (1.50 g, 67%); ESI +ve 213.85 [M+1].

6-bromo-3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



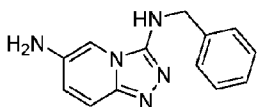
30 Se calentó 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (1.50 g, 7.0 mmol) en POCl<sub>3</sub> (15 mL) a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo triturado y se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 6-bromo-3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (1.11 g, 68%); ESI +ve 234.10 [M+1].

N-bencil-6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina



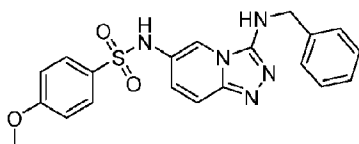
40 6-bromo-3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (1.11 g, 4.79 mmol) en bencilamina (5 mL) se calentó a 140 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El material bruto se cromatografió (20-25% de EtOAc/hexano) para dar N-bencil-6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (0.43 g, 29%); ESI +ve 303.17 [M+1].

N<sup>3</sup>-bencil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3,6-diamina



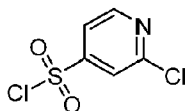
Se trató N-bencil-6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (0.10 g, 0.33 mmol) en DMSO (2 mL) con  $K_2CO_3$  (0.038 g, 0.49 mmol), L-prolina (0.015 g, 0.13 mmol) y CuI (0.012 g, 0.07 mmol) a t. a., y se agitó durante 15 min. Se añadió  $NH_4OH$  (25%) (0.03 mL, 0.49 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con  $Na_2SO_4$  y se concentraron para producir N<sup>3</sup>-bencil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3,6-diamina (0.06 g, 77%); ESI +ve 240.30 [M+1].

Ejemplo 59: N-(3-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-metoxibencenosulfonamida



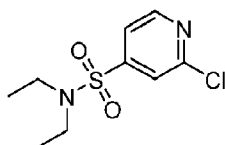
N<sup>3</sup>-bencil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3,6-diamina (0.20 g, 0.84 mmol) en piridina (2 mL) se trató con cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (0.17 g, 0.84 mmol) a 0 °C, después se agitó durante la noche a t. a. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$ , y se concentraron. El producto bruto se cromatografió ([35-40] % EtOAc/hexano) para producir N-(3-(bencilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-metoxibencenosulfonamida (0.02 g, 6%); ESI +ve 410.29 [M+1]; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.80 (s, 3H), 4.40-4.42 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.05-7.10 (t, 3H), 7.21-7.22 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.62-7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

Cloruro de 2-cloropiridin-4-sulfonilo



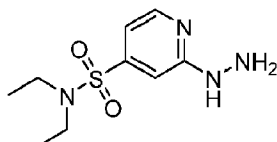
La 4-amino-2-cloropiridina (1.29 g, 10 mmol), TFA (10 mL), y con HCl (5 mL) se trataron con  $NaNO_2$  (2.07 g, 30 mmol) en agua (7.5 mL) a 0 °C, después se agitaron durante 1 h a 0 °C. La solución se filtró a -5 °C y se añadió a una solución de CuCl (0.10 g, 0.7 mmol),  $CuCl_2$  (0.67 g, 3.9 mmol) en HOAc que contenía  $SO_2$  disuelto (60 mL) (preparado burbujando gas  $SO_2$  a través de HOAc a t. a. durante 2 h) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h y se diluyó con DCM (50 mL). La reacción se lavó con agua helada (2 x 50 mL),  $NaHCO_3$  saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , y se concentró para producir cloruro de 2-cloropiridin-4-sulfonilo (1.05 g, 49%); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.82-7.84 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.78-8.80 (m, 1H).

2-cloro-N,N-dietilpiridin-4-sulfonamida



Se agitó dietilamina (0.51 mL, 4.90 mmol) y TEA (2.06 mL, 14.8 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C durante 30 min. Se añadió cloruro de 2-cloropiridin-4-sulfonilo (1.05 g, 4.90 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a t. a. durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DMC (2x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$ , y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (15-20% de EtOAc/hexano) para producir 2-cloro-N,N-dietilpiridin-4-sulfonamida (0.70 g, 57%); ESI +ve 249.15 [M+1].

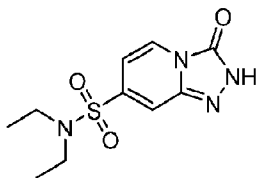
N,N-dietil-2-hidrazinilpiridin-4-sulfonamida



La 2-cloro-N,N-dietilpiridin-4-sulfonamida (0.70 g, 2.8 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con hidrazina (0.70 g, 14

mmol) a 0 °C y después se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción a t. a. El EtOH se destiló y el sólido se trituroó con Et<sub>2</sub>O para dar N,N-dietil-2-hidrazinilpiridin-4-sulfonamida (0.32 g, 46%); ESI +ve 245.25 [M+1].

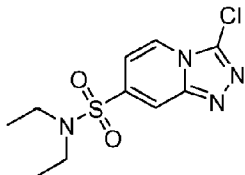
5 N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida



10 N,N-dietil-2-hidrazinilpiridin-4-sulfonamida (0.32 g, 1.3 mmol) en THF (5 mL) se trató con CDI (0.318g, 1.9mmol) a t. a. y después se agitó para hacer hervir a reflujo durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (40-45% de EtOAc/hexano) para dar N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida (0.125 g, 35%); ESI +ve 271.26 [M+1].

15

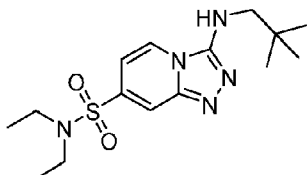
3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida



20 Se calentó N,N-dietil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida (0.125 g, 0.40 mmol) en POCl<sub>3</sub> (1 mL) a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo trituroado y se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida (0.04 g, 30%); ESI +ve 288.76 [M+1].

25

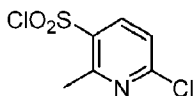
Ejemplo 60: N,N-dietil-3-(neopentilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida



30 Se calentó 3-cloro-N,N-dietil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida (0.10 g, 0.30 mmol) en neopentilamina (1 mL) a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 25ml). Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir N,N-dietil-3-(neopentilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-sulfonamida (0.009 g, 8%); ESI +ve 340.43 [M+1]; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92 (s, 9H), 1.05-1.09 (t, J=7.2Hz, 6H) 3.11-3.12 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.219-3.26 (c, J=7Hz, 4H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.75-8.77 (d, J=6.8Hz, 1H).

35

Cloruro de 6-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo



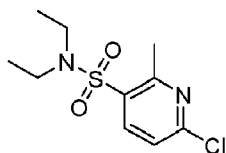
40

Se añadió cloruro de tionilo (4 mL, 29.6 mmol) durante 1 h a agua (24 mL), mientras se mantenía la temperatura de (0-7) °C, después se agitó la solución a 15 °C durante la noche. Se añadió CuCl (0.010 g, 0.07 mmol) y se enfrió a -3 °C. En otro matraz, se añadió gota a gota una solución de 3-amino-6-cloro-2-metilpiridina (1.00 g, 7.01 mmol) en HCl conc. (6.0 mL) a -5 °C a una solución de nitrito de sodio (0.50 g, 7.5 mmol) en agua (2 mL) mientras se mantenía la temperatura de -5 °C a 0 °C. Cuando se completó la adición, esta solución se añadió después a la solución de cloruro de tionilo preenfriada y se agitó a -2 °C durante 10 min, después a 0 °C durante

45

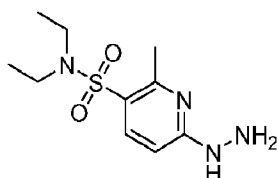
75 min. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar cloruro de 6-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (0.80 g, 51%); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.67 (s, 3H), 7.28-7.30 (dd, J=0.4, 8.0 Hz, 1H), 8.00-8.02 (d J=8.0, 1H).

5 6-cloro-N,N-dietil-2-metilpiridin-3-sulfonamida



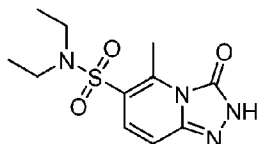
10 La dietilamina (0.31 g, 4.24 mmol) y el TEA (1.47 mL, 10.6 mmol) en DMC (10 mL) se enfriaron a 0 °C y se trataron con cloruro de 6-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (0.80 g, 3.53 mmol) en porciones y se agitaron a t. a. durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DMC (2x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para producir 6-cloro-N,N-dietil-2-metilpiridin-3-sulfonamida (0.90 g, 98%); ESI +ve, 263.31[M+H].

15 N,N-dietil-6-hidrazinil-2-metilpiridin-3-sulfonamida



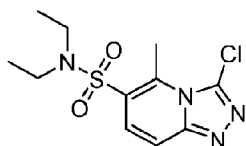
20 6-cloro-N,N-dietil-2-metilpiridin-3-sulfonamida (0.9 g, 3.80 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con hidrazina (0.76 g, 15.2 mmol) y se calentó para hacer hervir a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el etanol se destiló y el sólido resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O para producir N,N-dietil-6-hidrazinil-2-metilpiridin-3-sulfonamida (0.8 g, 91%); ESI +ve, 259.36 [M+H].

25 N,N-dietil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida



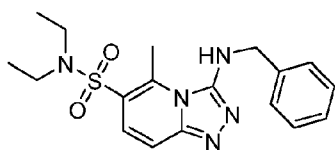
30 N,N-dietil-6-hidrazinil-2-metilpiridin-3-sulfonamida (0.8 g, 3.10 mmol) en THF (10 mL) se trató con CDI (0.75 g 4.65 mmol) y se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-10% / DCM) para producir N,N-dietil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.70 g, 79%); ESI +ve, 285.32 [M+H].

35 3-cloro-N,N-dietil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida



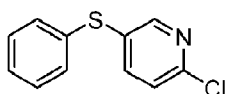
40 Se calentó N,N-dietil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.7 g) en POCl<sub>3</sub> (7 mL) a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo triturado y se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2x 20 mL), y se lavaron los compuestos orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-2% / DCM) para dar 3-cloro-N,N-dietil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.3 g, 40%); ESI +ve, 303.32[M+H].

## Ejemplo 61: 3-(bencilamino)-N,N-dietil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida



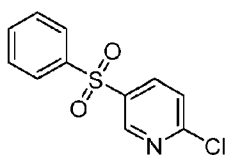
Una solución de 3-cloro-N,N-dietil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.3 g, 0.99 mmol) en bencilamina (1 mL) se calentó a 140 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (35-40% de EtOAc/hexano) para producir 3-(bencilamino)-N,N-dietil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (0.075 g, 37%); ESI +ve, 374.93 [M+H]; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.04-1.07 (t, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.21-3.26 (c, 4H), 4.49-4.51 (d, J=6.4, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.59-7.62 (t, 1H), 7.76-7.78 (d, J=9.2, 1H).

## 2-cloro-5-(feniltio)piridina



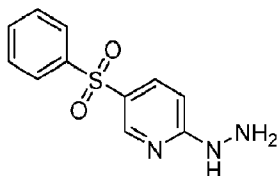
Una solución de NaOMe (0.37 M en MeOH) (40 mL, 15 mmol) se trató con 2-cloro-5-yodopiridina (3.0 g, 12.5 mmol), tiofenol (1.65 g, 15 mmol) y cobre (0.318 g, 5.0 mmol) a t. a., y después se calentó para hacer hervir a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t. a., la reacción se diluyó con NaOH 1 N (50 mL), el MeOH se destiló y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos se secaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 2-cloro-5-(feniltio)piridina (4.2 g); ESI +ve 222.1 [M+1].

## 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina



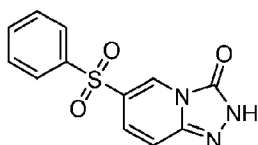
La 2-cloro-5-(feniltio)piridina (4.0 g, 18.1 mmol) en DCM (50 mL) se trató con mCPBA (50%) (13.0 g, 45.3 mmol) en DCM (50 mL) y se agitó durante 1 h a (0-10) °C. El precipitado se filtró, y el filtrado se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N (2 x 25 mL) y salmuera (50 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para producir 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina (2.3 g, 50%); RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO) δ: 7.00-7.02 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.99-8.00 (d, J=7.6, 2H), 8.40-8.42 (m, 1H), 9.02-9.03 (s, 1H).

## 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina



La 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina (2.3 g, 9.09 mmol) en EtOH (40 mL) se trató con hidrazina (99%) (1.81 g, 36.4 mmol) a 0 °C, después se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t. a., la reacción se concentró y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina (1.2 g, 53%); ESI +ve 250.1 [M+1].

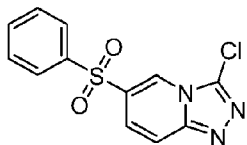
## 6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona



La 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina (0.5 g, 2.0 mmol) en dicloroetano (15 mL) a t. a. se trató con CDI (0.49 g, 3.0 mmol), después se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se trató con agua (50 mL). El precipitado se filtró y se secó para dar 6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (0.40 g, 72%); ESI +ve 276.1 [M+1].

5

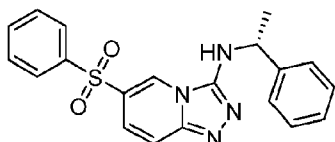
3-cloro-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



10 Se calentó 6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (0.40 g, 1.45 mmol) en POCl<sub>3</sub> (4 mL) a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a t. a., la reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir 3-cloro-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0.140 g, 32 mmol); ESI +ve 294.0 [M+1].

15

Ejemplo 62: (R)-N-(1-feniletil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina



20 Se calentó 3-cloro-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0.13 g, 0.44 mmol) en (R)-1-feniletan-1-amina (0.2 mL) a 140 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto bruto se cromatografió (25% de EtOAc/hexano) para producir (R)-N-(1-feniletil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (0.075 g, 44%); ESI +ve 379.1 [M+1]; RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.46 (d, J=6.8, 3H), 4.87-4.91 (m, 1H), 7.16-7.20 (t, 1H), 7.27-7.30 (t, 2H), 7.38-7.40 (d, J=7.6, 2H), 7.46-7.49 (dd, J=9.2, 1H), 7.60-7.63 (t, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.75-7.77 (dd, J=2, 9.2, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 9.25 (s, 1H).

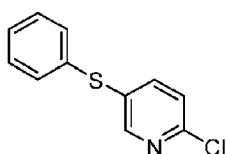
25

Se prepararon compuestos representativos de la invención de una manera similar al ejemplo 62 usando las aminas apropiadas.

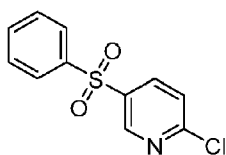
30

Número	Estructura	LCMS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
62		379.4	71		409.5
63		433.4	72		413.9
64		391.5	73		387.5

65		442.5	74		485.6
66		401.5	75		413.4
67		425.5	76		385.5
68		409.5	77		473.6
69		401.5	78		415.5
70		395.4	79		399.5

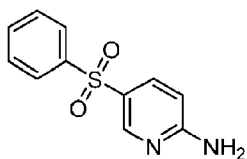


- 5 2-cloro-5-(feniltio)piridina: A una solución agitada de metanol (700 mL) se le añadió Na metal (8.06 g, 350 mmol) a 25 °C. Una vez disuelto el metal Na, se añadieron 2-cloro-5-yodopiridina (70.0 g, 292.34 mmol), bencenoetil (38.64 g, 350.7 mmol) y cobre (7.42 g, 116.758 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a 25 °C, se añadió NaOH 1 N (500 mL) y se evaporó el metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para obtener 2-cloro-5-(feniltio)piridina en bruto (80.0 g, (221.90 [M+1])) como un líquido que se hizo pasar a la siguiente etapa sin purificación.



- 15 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina: A una solución agitada de 2-cloro-5-(feniltio)piridina (80.0 g, 361.9 mmol) en MDC (500 mL) se le añadió una solución de mCPBA al 60% (260.0 g, 904.9 mmol) en MDC (500 mL) gota a gota a (0-10) °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se lavó con NaOH 1 N (500 mL\*2) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó

por destilación. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20% en hexano) para obtener 2-cloro-5-(fenilsulfonyl)piridina (65 g).

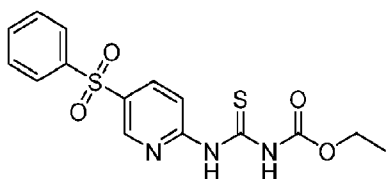


5

5-(fenilsulfonyl)piridin-2-amina: Se agitó una solución de 2-cloro-5-(fenilsulfonyl)piridina (65.0 g, 256.9 mmol) en amoniaco acuoso (650 mL) a 100 °C en autoclave durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (1000 mL). El sólido se filtró y se secó a vacío para obtener 5-(fenilsulfonyl)piridin-2-amina (52.0 g, 235 [M+]).

10

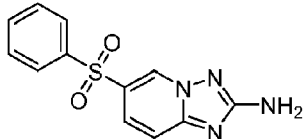
RMN 1H: (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 6.476-6.498(d, J=8.8, 1H), 7.108 (s, 2H), 7.576-7.616 (m, 2H), 7.636-7.675 (m, 1H), 7.754-7.783 (m, 1H), 7.887-7.909 (m, 2H), 8.430-8.436 (d, J=2.4, 1H).



15

Etil-1-(carboxamido)-3-(5-(fenilsulfonyl)piridin-2-il)tiourea: A una solución agitada de 5-(fenilsulfonyl)piridin-2-amina (52.0 g, 222.0 mmol) en dioxano (500 mL) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (29.12 g, 222.0 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se separó por destilación, se añadió agua (1000 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a vacío para obtener el derivado de tiourea (74.0 g, 365.9 [M+]).

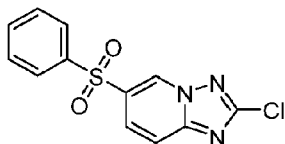
20



25

6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: A una solución agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (70.44 g, 1013 mmol) en metanol (600 mL) y etanol (600 mL) se le añadió DIPEA (112.29 mL, 608 mmol) gota a gota a 25 °C. A continuación, se añadió el derivado de tiourea (74.0 g, 202.7 mmol) en una porción a 25 °C y la reacción se agitó durante 2 h a 25 °C y después a 60 °C durante 16 h. El disolvente se separó por destilación, la masa de reacción se diluyó con agua (1000 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a vacío para obtener 6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (52.0g, 274.9 [M+]). RMN 1H: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 6.539 (s, 2H), 7.460-7.484 (d, J=9.6, 1H), 7.619-7.656 (t, 2H), 7.693-7.729 (m, 1H), 7.757-7.785 (d, J=9.2 1H), 8.043-8.067 (d, J=8.8, 2H), 9.250-9.253 (d, J=1.2, 1H).

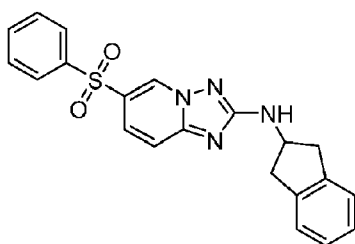
30



35

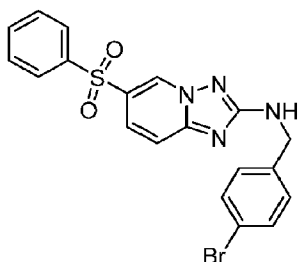
2-cloro-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina: A una solución agitada de 6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (52.0 g, 189.4 mmol) en HCl conc. (625 mL) se le añadió dihidrato de cloruro de cobre (II) (8.39 g, 49.24 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió nitrito de sodio (15.68 g, 227.0 mmol) en agua (293 mL) gota a gota a 0-5 °C durante 30 min y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con agua (3000ml) y se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a vacío para dar producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (metanol al 2% en MDC) para obtener 2-cloro-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (44.0 g) RMN 1H: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.638-7.686(m, 2H), 7.726-7.769(m, 1H), 7.967-8.006(m, 1H), 8.092-8.125(m, 3H), 9.741(s, 1H).

40



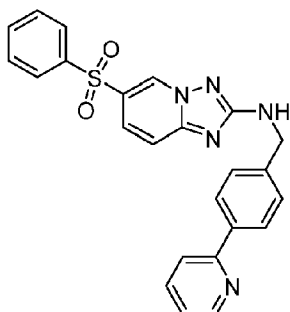
- Ejemplo 80: N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: Se calentó una solución agitada de 2-cloro-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.15g, 0.51mmol) en 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (0.15 mL) a 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se filtró. El producto sólido bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% en hexano) para obtener N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.140g, 391.4 [M+1]. RMN 1H: (400MHz, DMSO) (13525)  $\delta$ : 2.906-2.962 (m, 2H), 3.248-3.306 (m, 2H), 4.431-4.483 (m, 1H), 7.137-7.169 (m, 2H), 7.204-7.234 (m, 2H), 7.460-7.476 (d, 6.4Hz, 1H), 7.517-7.540 (d, 9.2Hz, 1H), 7.626-7.663 (m, 2H), 7.697-7.737 (m, 1H), 7.794-7.822 (m, 1H), 8.064-8.085 (m, 2H), 9.347-9.350(d, 1.2Hz, 1H). Los compuestos representativos de la invención se prepararon de una manera similar al ejemplo 80 a partir de 2-cloro-6-(fenilsulfonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y la amina apropiada.

Número	Estructura	LCMS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
81		379	87		399
82		433	88		385
83		395	90		393
84		401	91		448
85		395	92		449
86		329	93		462



5 (N-(4-bromobencil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: Una solución agitada de 2-cloro-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (40.0g, 136.1mmol) en (4-bromofenil)metanamina (40 g, 214.9 mmol) se calentó a 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a vacío para obtener (N-(4-bromobencil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (38.0 g, 444.9 [M+1]) RMN 1H: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4.437-4.453 (d, J=6.4, 2H), 7.286-7.307 (d, J=8.4, 2H), 7.482-7.520 (m, 3H), 7.611-7.649 (t, 2H), 7.688-7.738 (c, 2H), 7.783-7.811 (d, J=9.2, 1H), 8.042-8.063 (d, J=8.4, 2H), 9.287-9.290 (d, J=1.2, 1H).

10



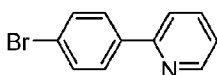
Ejemplo 94: 6-(fenilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

15 A una solución agitada de N-(4-bromobencil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (42.0 g, 94.74 mmol) (420 mL) y 2-(tributilestanol)piridina (48.8 g, 132.6 mmol) en DMF se le añadió óxido de cobre (II) (1.68 g) y la solución se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadió tetrakis (10.92 g, 9.47 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (2 x 500ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 500 mL), se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se destiló para obtener producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 40% en MDC) para obtener 6-(fenilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (14.3 g, 442 [M+1]). RMN 1H: (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4.537-4.553 (d, J=6.4, 2H), 7.345-7.347 (m, 1H), 7.441-7.462 (d, J=8.4, 2H), 7.505-7.506 (d, J=0.4, 1H), 7.607-7.645 (t, 2H), 7.684-7.702 (t, 1H), 7.752-7.791 (c, 2H), 7.858-7.862 (d, J=1.6, 1H), 8.014-8.034 (d, J=8, 1H), 8.044-8.056 (m, 4H), 8.636-8.650 (m, 1H), 9.306-9.311 (t, 1H).

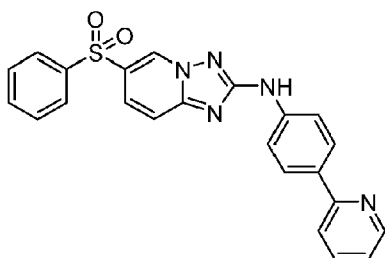
25

Se prepararon compuestos representativos de la invención de una manera similar al ejemplo 94 a partir de N-(4-bromobencil)-6-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y el reactivo de estanilo apropiado.

Número	Estructura	LCMS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
95		444	97		442
96		442			



2-(4-bromofenil)piridina: A una solución agitada de 2-bromopiridina (5.0 g, 31.64mmol) en THF: H<sub>2</sub>O (50:25 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.91 g) a 25 °C. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. Después se añadió tetrakis (462 mg) y la reacción se desgasificó de nuevo con argón durante 15 minutos. Se añadió ácido (4-bromofenil)borónico (7.62 g, 37.97 mmol) y la reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos y se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 mL) y se extrajo con EtOAc (250 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-(4-bromofenil)piridina pura como un líquido amarillo claro (4.1 g, 234.1 [M+H]) RMN 1H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (31678) δ: 7.50-7.55 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.70-8.71 (m, 1H).

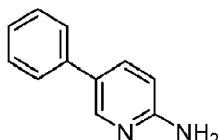


Ejemplo 97: 6-(fenilsulfoil)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

Se preparó una solución de 6-(fenilsulfoil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 1.09 mmol), 2-(4-bromofenil)piridina (304 mg, 1.31 mmol), davefos (68 mg, 0.17 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (708 mg, 2.18 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 mL). La reacción se desgasificó en nitrógeno y vacío durante 10 minutos. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (39 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó después a 90 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (MDC al 0-5 % en metanol) para dar 6-(fenilsulfoil)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina pura (10 mg, 428.09 [M+H]). RMN 1H: (400 MHz, DMSO) (3716) δ: 7.27-7.30 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 3H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.06-8.12 (m, 4H), 8.62-8.63 (d, 1H), 9.545-9.548 (d, j=1.2Hz, 1H), 10.197 (s, 1H).

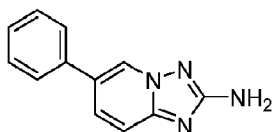
Los compuestos representativos de la invención se prepararon de una manera similar al ejemplo 97 a partir de 6-(fenilsulfoil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y el bromuro de arilo apropiado.

Número	Estructura	LCMS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
98		427	99		428

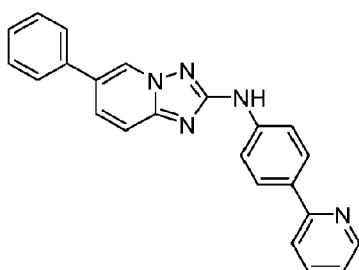


5-fenilpiridin-2-amina: A una solución agitada de 5-bromopiridin-2-amina (2.0 g, 11.55 mmol) en dioxano: H<sub>2</sub>O (20 : 4 mL) se le añadió ácido fenilborónico (1.26 g, 10.40 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.45 g, 23.14 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadió tetrakis (668.5 mg, 0.578 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo en EtOAc (150 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-fenilpiridin-2-amina pura (1.8 g). RMN 1H: (400 MHz, DMSO) (31196) δ: 6.07 (s, 2H), 6.51-6.53 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 8.24-8.25

(d,  $J=2.0$  Hz, 1H).

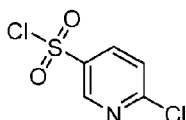


- 5 6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: A una solución agitada de 5-fenilpiridin-2-amina (1.8 g, 10.57 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 mL) se le añadió isotiocianato de etiltiocarbonilo (1.18 mL, 10.57 mmol) gota a gota a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla resultante con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se destiló para dar el derivado de tiourea (3.8 g) en forma de un sólido amarillo claro que se usó inmediatamente sin purificación.
- 10 A una solución de hidroxilamina HCl (4.38 g, 63.04 mmol) en MeOH:EtOH (20: 20 mL) se añadió DIPEA (6.5 mL, 37.82 mmol) gota a gota seguido del derivado de tiourea (3.8 g, 12.60 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 h y después se concentró. El producto bruto se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo en EtOAc (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se destiló para dar 6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en
- 15 forma de un sólido marrón claro (2.0 g, 211.24 [M+H]).

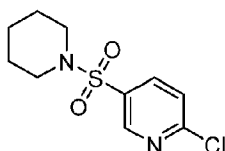


- 20 Ejemplo 100: 6-fenil-N-(4-(piridin-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: Se preparó una solución agitada de 6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 2.13 mmol), 2-(4-bromofenil)piridina (538 mg, 2.56 mmol), davephos (142 mg, 0.36 mmol) y  $CS_2CO_3$  (1.39 g, 4.27 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y vacío durante 10 minutos. Se añadió  $Pd(OAc)_2$  (81.4 g, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción en bruto se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo en EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre
- 25 sulfato sódico anhidro y se destiló para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 6-fenil-N-(4-(piridin-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina pura (29 mg, 363.42 [M+H]). RMN 1H:(400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.26-7.29 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 5H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.20-9.22 (m, 1H), 9.94 (s, 1H).

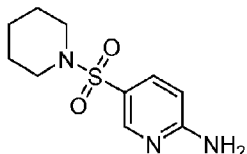
30



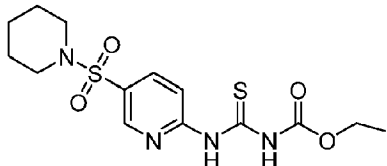
- 35 Cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo: Se añadió cloruro de tionilo (60 mL, 822.9 mmol) al agua (361 mL) durante 60 min a 0 °C mientras se mantenía la temperatura entre 0 °C y 7 °C. Se agitó la solución a 15 °C durante 16 h. A continuación, se añadió  $Cu(I)Cl$  (0.218 g, 1.94 mmol) y la reacción se enfrió a -3 °C. En un matraz separado, una solución agitada de 6-cloropiridin-3-amina (25.0 g, 194.5 mmol) en HCl conc. (195 mL) a -5 °C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (14.4 g, 208.1 mmol) en agua (58 mL) durante 45 min mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La suspensión resultante se enfrió a -2 °C, se agitó durante 10 min y posteriormente se añadió al primer matraz durante 95 minutos mientras se mantenía la temperatura entre -3 °C y 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 75 min. El precipitado sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (26.0 g). RMN 1H: (400 MHz, DMSO) (35756)  $\delta$ : 7.484-7.507(dd,  $J=1.6$ , 8.4 1H), 7.956-7.983 (dd,  $J=2.4$ , 8.4 1H), 8.551-8.559 (dd,  $J=0.8$ , 2.4 1H).
- 40



- 2-cloro-5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridina: A una solución agitada de piperidina (5.3 mL, 51.8 mmol) en diclorometano (80 mL) se le añadió TEA (19.84 mL, 141.4 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a 25 °C. Se añadió una solución de cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (10 g, 47.1 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 mL) y se extrajo con diclorometano (250 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar 2-cloro-5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridina (12 g).

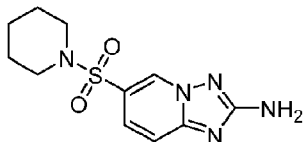


- 10 5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-amina: Se preparó una solución agitada de 2-cloro-5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridina (3.7 g, 14.19 mmol) en amoníaco acuoso (40 mL) que se calentó a 100 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo en EtOAc (150 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para obtener 5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-amina (3.0g). RMN 1H: (400MHz, DMSO) (6742) δ: 1.366-1.394 (m, 2H), 1.513-1.554 (m, 4H), 2.814-2.841 (m, 4H), 6.508-6.531(d, 9.2Hz, 1H), 6.964 (s, 2H), 7.586-7.614 (m, 1H), 8.184 (s, 1H).



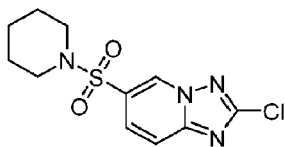
- 20 A una solución agitada de 5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-amina (3.0 g, 12.43 mmol) en dioxano (30 mL) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (1.5 mL, 12.43 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se separó por destilación para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20% en hexano) para obtener el derivado de tiourea (3.8 g) en forma de un sólido blanco.

25



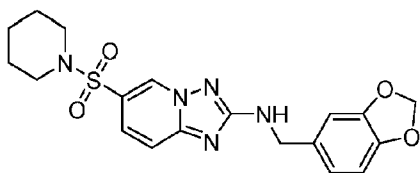
- 6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: A una solución agitada de hidrócloruro de hidroxilamina (3.54 g, 51.01 mmol) en metanol (20 mL) y etanol (20 mL) se le añadió DIPEA (5.23 mL, 30.60 mmol) gota a gota a 25 °C. El derivado de tiourea (3.8 g, 10.20 mmol) se añadió después en una porción a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h y después se calentó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se retiró por destilación, y la masa de reacción en bruto se diluyó con agua (100 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró para obtener 6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.6 g, 281.79 [M+]). RMN 1H: (400MHz, DMSO) (7947) δ: 1.378-1.389 (m, 2H), 1.551 (s, 4H), 2.959-2.985 (m, 4H), 6.475 (s, 2H), 7.494-7.517 (d, 9.2Hz, 1H), 7.608-7.635 (m, 1H), 8.931 (s, 1H).

35



- 2-cloro-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina: A una solución agitada de 6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.2 g, 0.71 mmol) en HCl (4 mL) se le añadió cloruro de cobre (II) dehidrato (0.032 g, 0.18 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de nitrato de sodio (0.059 g, 0.85 mmol) en agua (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 5 °C durante 30 minutos y después a 25 °C durante 16 h. La masa de reacción bruta se diluyó con agua (100 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró para obtener 2-cloro-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.15 g, 301.3 [M+1]). RMN 1H:(400 MHz, DMSO) (9016) δ: 1.377-1.391 (d, 5.6Hz, 2H), 1.529-1.584 (m, 4H), 3.018-3.045 (t, 5.6Hz, 4H), 7.937-7.965 (m, 1H), 8.008-8.034 (m, 1H), 9.443-9.449 (m, 1H).

45



Ejemplo 101: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: Una solución agitada de 2-cloro-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.1 g, 0.33 mmol) en benzo[d][1,3]dioxol-5-metanamina (0.1 mL) se calentó a 140 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (25 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para dar un producto bruto que se purificó por HPLC prep. para dar N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina pura como un sólido de color blanquecino (60 mg, 415.75 [M+H]). RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO) (15874) δ: 1.37-1.38 (m, 2H), 1.53-1.54 (m, 4H), 2.95-2.97 (m, 4H), 4.38-4.39 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.97-8.98 (d, J=1.2 Hz, 1H).

Los compuestos representativos de la invención se prepararon de una manera similar al ejemplo 101 a partir de 2-cloro-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y la amina apropiada.

15

Número	Estructura	LCMS m/z	Número	Estructura	LCMS m/z
102		386	107		398
103		386	108		336
104		392	109		408

Ensayos para detectar y medir el efecto de los compuestos sobre los canales de dF508-CFTR Ensayo de Alto Rendimiento de CFRT-YFP:

20 Ensayo corrector

El siguiente protocolo está diseñado para seleccionar selectivamente compuestos de molécula pequeña para las actividades correctoras de F508del CFTR en el ensayo de flujo de YFP de HTS. En este protocolo, las células se incuban con compuestos de prueba durante 24 horas, se lavan con PBS, se estimulan con forskolina y un potenciador estándar, y se leen en un lector de placas HTS de 384 pocillos, tal como el Hamamatsu FDDD-6000.

La intensidad de fluorescencia de YFP se adquiere a alta velocidad antes y después de inyectar tampón de yoduro a las células de ensayo. El yoduro entra en las células a través de canales activos de CFTR en la membrana plasmática, y extingue la fluorescencia de YFP. La tasa de extinción de fluorescencia está relacionada proporcionalmente con las actividades CFTR totales en la membrana celular. El corrector dF508-CFTR acelera la extinción de YFP aumentando el número de moléculas de CFTR en la membrana plasmática celular de prueba.

Este método se desarrolló inicialmente para lectores de placa de sobremesa (Galletta, 2001), y se adaptó al formato HTS (Sui, 2010).

Se cultivaron células tiroideas de rata Fisher (FRT) que expresaban establemente tanto ΔF508-CFTR humano como una proteína fluorescente amarilla sensible a haluro (YFP-H148Q/I152L 25, 22) (Galletta, 2001) en superficie plástica en medio F12 de Ham modificado de Coon suplementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100U/mL y estreptomina 100 µg/mL. Se usaron G418 (0.75 mg/mL a 1.0 mg/mL) y zeocina

(3.2 µg/mL) para la selección de células FRT que expresaban ΔF508-CFTR e YFP. Para el cribado primario, las células FRT se sembraron en placas de microvaloración de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos (Costar; Corning Inc.) a una densidad celular de 20000-40000 por pocillo. El compuesto de prueba se aplicó a las células a concentraciones variables de 2 nM a 40 nM en una serie de dilución de 2 veces o 3 veces.

5 Las células se incubaron en un incubador de cultivo celular a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 a 26 horas. Las placas de ensayo se lavaron con *medio DPBS (Thermo, cat núm., SH30028.02)* para eliminar las células no unidas y el compuesto. Se añadió a los pocillos de la placa un medio de estimulación (25 µl) que contenía 20 µM de forskolina y 30 µM de P3 [2-metoxi-bencilamida de ácido 6-(etil-fenil-sulfonil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico] en medio modificado *de Hams F-12 coon* y se incubó a temperatura ambiente durante 60-120

10 min. Después se añadieron 25 µl de tampón HEPES-PBS-I (HEPES 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 3 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, NaI 150 mM) y se registraron inmediatamente curvas de extinción por fluorescencia (excitación 500 nm / emisión 540 nm; exposición 136 ms) en un lector de placas FDSS-6000 (Hamamatsu). Las tasas de extinción se derivaron del ajuste de mínimos cuadrados de los datos (Sui, 2010).

15 Ensayo de potenciador

El siguiente protocolo está diseñado para seleccionar selectivamente compuestos de molécula pequeña para las actividades del potenciador de F508del CFTR en el ensayo de flujo de YFP de HTS. En este protocolo, las células se incuban a 27 °C durante 24 horas con expresión de ΔF508-CFTR potenciada homogéneamente en la membrana celular por la baja temperatura, se lavan con PBS, se estimulan con forskolina y se leen en un lector de placas HTS de 384 pocillos, tal como el Hamamatsu FDDD-6000.

20

La intensidad de fluorescencia de YFP se adquiere a alta velocidad antes y después de inyectar tampón de yoduro a las células de ensayo. El yoduro entra en las células a través de canales activos de CFTR en la membrana plasmática, y extingue la fluorescencia de YFP. La tasa de extinción de fluorescencia está relacionada proporcionalmente con las actividades CFTR totales en la membrana celular. Los potenciadores ΔF508del-CFTR aceleran la extinción de YFP aumentando las actividades de CFTR en la membrana plasmática celular de prueba.

25

30 Este método se desarrolló inicialmente para lectores de placa de sobremesa (Galiotta, 2001), y se adaptó al formato HTS (Sui, 2010).

Se cultivaron células tiroideas de rata Fisher (FRT) que expresaban establemente tanto ΔF508-CFTR humano como una proteína fluorescente amarilla sensible a haluro (YFP-H148Q/I152L 25, 22) (Galiotta, 2001) en superficie plástica en medio F12 de Ham modificado de Coon suplementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100U/mL y estreptomina 100 µg/mL. Se usaron G418 (0.75 mg/mL a 1.0 mg/mL) y zeocina (3.2 µg/mL) para la selección de células FRT que expresaban ΔF508-CFTR e YFP. Para el cribado primario, las células FRT se sembraron en placas de microvaloración de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos (Costar; Corning Inc.) a una densidad celular de 20000 a 40000 por pocillo. Las células se incubaron en un incubador de cultivo celular a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 a 26 horas. Las placas de ensayo se lavaron con *medio DPBS (Thermo, cat núm., SH30028.02)* para eliminar las células no unidas. El compuesto de ensayo se aplicó a las células a concentraciones variables de 2 nM a 40 nM en una serie de dilución de 2 veces o 3 veces en DPBS y se estimuló con forskolina 20 µM (concentración final) en *medio modificado de Hams F-12 coon*. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 a 120 minutos. Se añadieron entonces 25 µl de tampón HEPES-PBS-I (HEPES 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 3 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, NaI 150 mM) y se registraron inmediatamente curvas de extinción por fluorescencia (excitación 500 nm / emisión 540 nm; exposición 136 ms) en un lector de placa FDSS-6000 (Hamamatsu). Las tasas de extinción se derivaron del ajuste de mínimos cuadrados de los datos (Sui, 2010).

35

40

45

50 Referencias

Galiotta, L. V., Jayaraman, S., y Verkman, A. S. Ensayo basado en células para el cribado cuantitativo de alto rendimiento de agonistas de transporte de cloruro de CFTR. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 281(5), C1734-42, 2001.

55

Sui J., Cotard S., Andersen J., Zhu P., Staunton J., Lee M., Lin S. (2010) Optimization of a Yellow fluorescent protein-based iodide influx high-throughput screening assay for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. *Assay Drug Dev. Technol.* 2010 Dec;8(6): 656-68.

60

60 Cultivo celular

Se obtuvieron células epiteliales primarias de las vías respiratorias CF a partir del núcleo de adquisición de tejido de fibrosis quística UNC y cultivo celular. Las células se cultivan a 37 °C en un incubador Heracell 150i usando medios de crecimiento (BEGM, Fischer). Las células se transfirieron después a medios de diferenciación (ALI, UNC) durante un mínimo de 4 semanas en pocillos de Costar recubiertos. Dos días antes del ensayo Ussing, el moco sobre la superficie apical de las células se aspiró después de incubar con 200 µl

65

## ES 2 971 157 T3

de medio de diferenciación durante al menos treinta (30) minutos. Un día antes del ensayo Ussing se añadieron compuestos de prueba a la superficie basolateral de las células a diversas concentraciones de prueba disueltas en DMSO. Se añadieron las mismas concentraciones de correctores a 3 o 4 pocillos dando un protocolo de n=3 o n=4.

5

Usando el ensayo

10

Las cámaras de uso y la abrazadera de voltaje asociada se obtuvieron de Physiologic Instruments, (San Diego, CA). Los ensayos de uso se realizaron a 37 °C. Se usó solución salina fisiológica tamponada con HEPES (HB-PS) en las cámaras apical y basolateral con glucosa añadida a las soluciones basolaterales. Los epitelios se equilibraron durante 15 minutos en las cámaras mientras que la temperatura del baño y el voltaje transepitelial se estabilizan y se ajustan antes de la aplicación de la abrazadera de voltaje.

Los compuestos se añadieron en el siguiente orden:

15

Etapa	Cámara
Benzamil 3.0 $\mu\text{M}$ durante 20 minutos	solo adición apical
Forskolina 10 $\mu\text{M}$ durante 20 minutos	adición apical + basolateral
10 $\mu\text{M}$ de Genestein durante 20 minutos	adición apical + basolateral
CFTR-172 10 $\mu\text{M}$ durante 20 minutos	adición apical + basolateral
Bumetanida 20 $\mu\text{M}$ durante 30 minutos	solo adición basolateral

Las resistencias y la corriente del circuito corto (típicamente  $>300 \Omega\text{-cm}^2$ ) de cada cámara se grabaron cada 10 segundos en un PC usando Acquire and Analyze (Physiologic Instruments).

20

Análisis

La eficacia de los compuestos de prueba se comparó usando el promedio de la respuesta de forskolina y la respuesta de CFTR-172 del compuesto de prueba dividido por el promedio de la respuesta de forskolina y el CFTR-172 provocado por el control positivo. Las puntuaciones normalizadas se tabularon para todos los compuestos y las concentraciones.

25

Tabla I: Ensayo de alto rendimiento de CFTR-YFP; se aplican los siguientes significados:

El porcentaje de eficacia se notifica como el EM <sub>áx</sub> normalizado para el control positivo. “+++” se refiere a EM <sub>áx</sub> >80%, “++” se refiere a un intervalo del 80% al 40%, “+” se refiere a un intervalo del 40% al 10%.		
EC <sub>50</sub> : “+++” se refiere a EC <sub>50</sub> <1 $\mu\text{M}$ , “++” se refiere a un intervalo EC <sub>50</sub> de entre 1-10 $\mu\text{M}$ , “+” se refiere a EC <sub>50</sub> >10 $\mu\text{M}$ .		
N.º de ejemplo	Em <sub>áx</sub>	Ec <sub>50</sub>
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	+++	+++

ES 2 971 157 T3

26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	++	++
32	++	++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	+++	+++
40	+++	+++
41	+++	+++
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	+++	++
80	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++

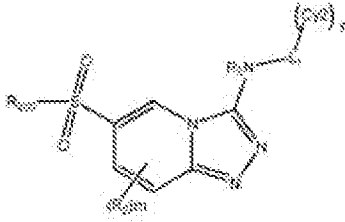
89	+++	++
90	++	++
91	++	+++
92	++	++
93	+++	+++
94	+++	+++
97	++	++
100	++	++
101	+++	++
102	+++	+++

5 Los compuestos y los procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, destinados solo a ilustración y no limitación del alcance de la invención. Varios cambios y modificaciones de las realizaciones explicadas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, los sustituyentes, los derivados, las formulaciones y/o los métodos de la invención se pueden realizar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

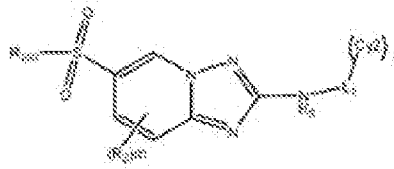
10 La patente y la literatura científica a la que se hace referencia en el presente documento establecen el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula V o VA:



Fórmula V



Fórmula VA

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

10

r es 0, 1, 2 o 3;

Cy2 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carbocíclico y carbocíclico sustituido;

15

L1 está ausente o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alifático, alifático sustituido,

20

arilo y arilo sustituido, -OR<sub>100</sub>, -NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -C(O)R<sub>100</sub>, -C(O)OR<sub>100</sub>, -C(O)NR<sub>100</sub>R<sub>101</sub>, -N(R<sub>100</sub>)C(O)R<sub>101</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>100</sub>, -S(O)R<sub>100</sub>, -SR<sub>100</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>100</sub>)R<sub>101</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, y -N<sub>3</sub>; R<sub>200</sub> es R<sub>100</sub> o -N(R<sub>100</sub>)(R<sub>101</sub>);

R<sub>5</sub> es hidrógeno; y

25

cada R<sub>100</sub> y R<sub>101</sub> se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo y arilo sustituido;

en donde cada grupo sustituido está sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxi alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo y heteroarilo.

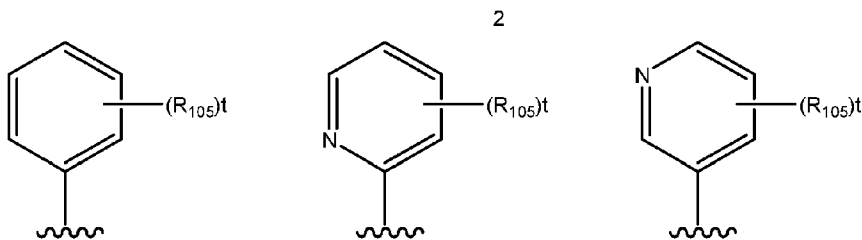
35

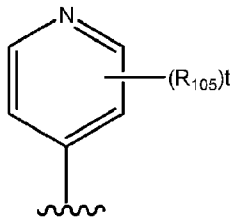
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>200</sub> es arilo o arilo sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>200</sub> es -N(R<sub>100</sub>)(R<sub>101</sub>).

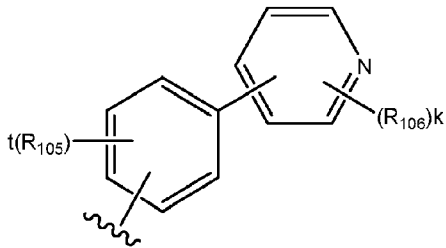
40

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Cy2 se selecciona de:





y



5

en donde:

t es 1, 2, 3, 4 o 5;

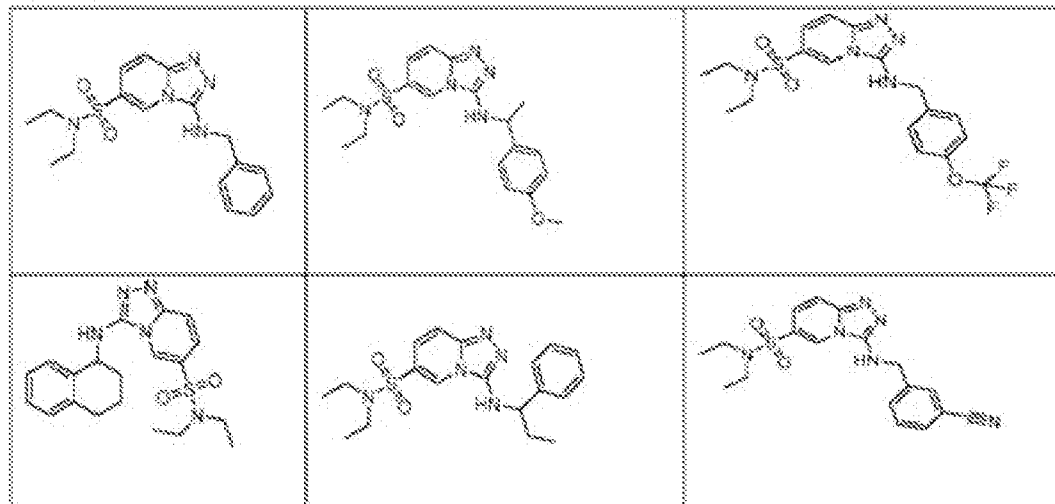
10

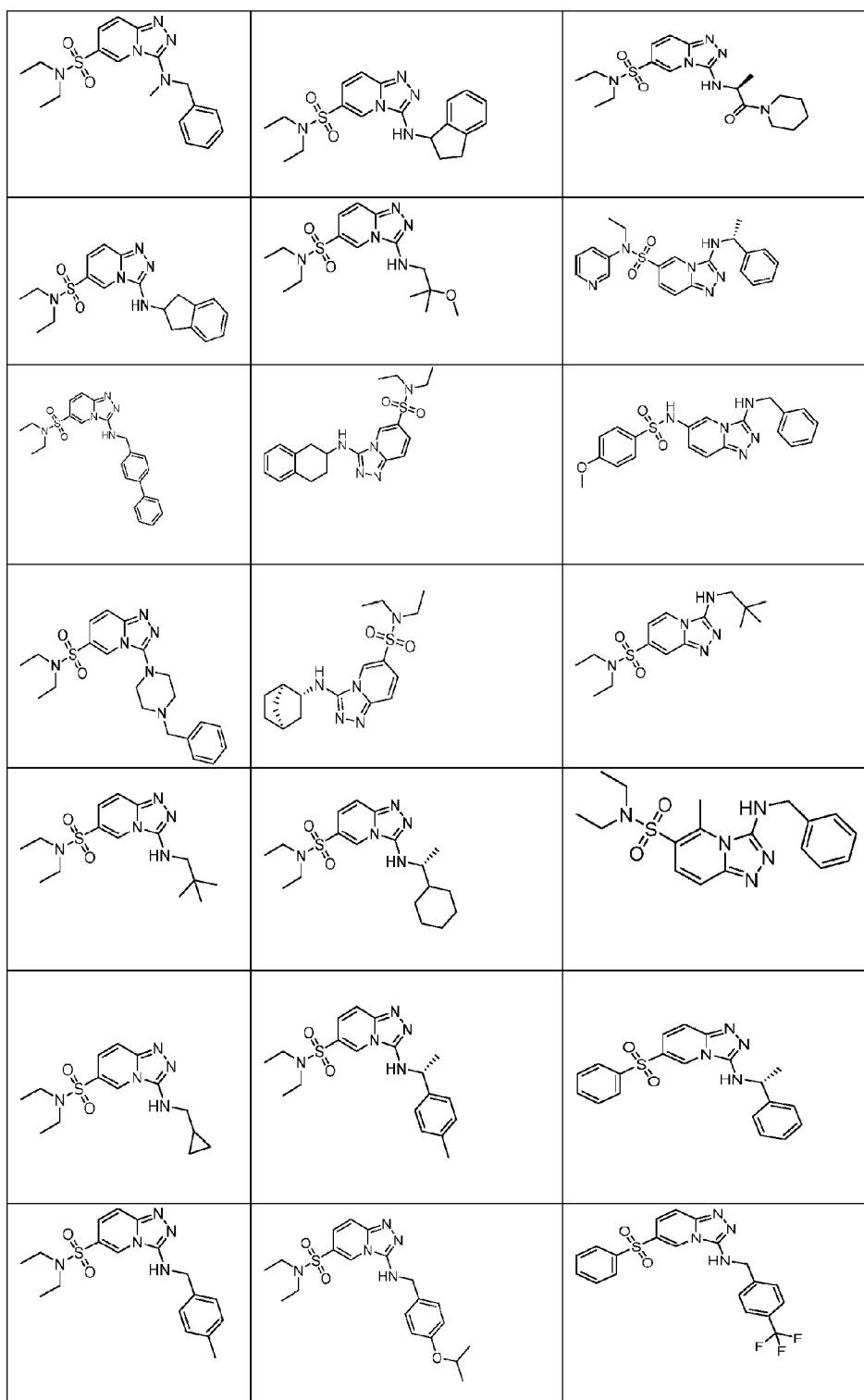
k es 1, 2, 3 o 4;

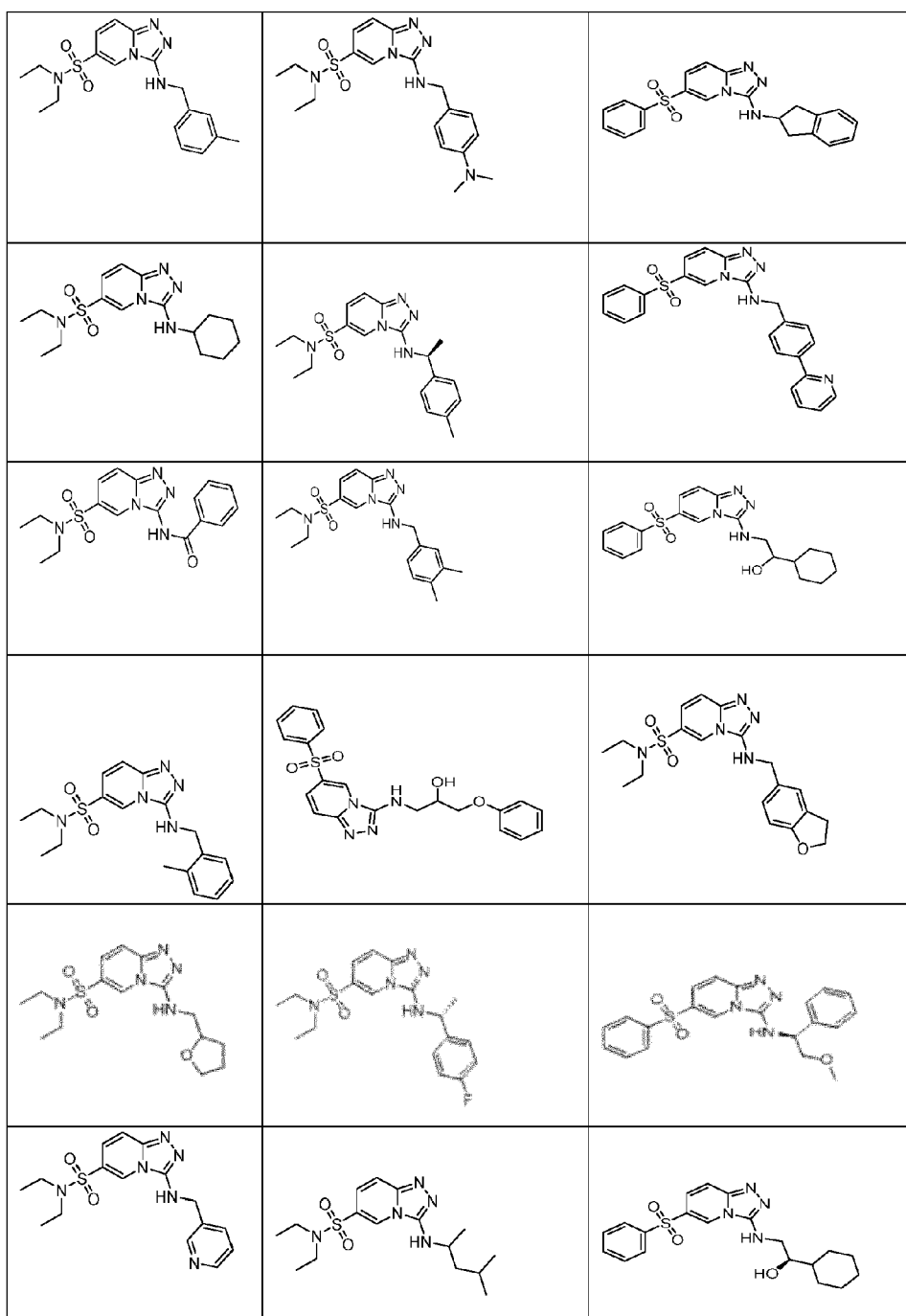
15 cada  $R_{105}$  y  $R_{106}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo y arilo sustituido;

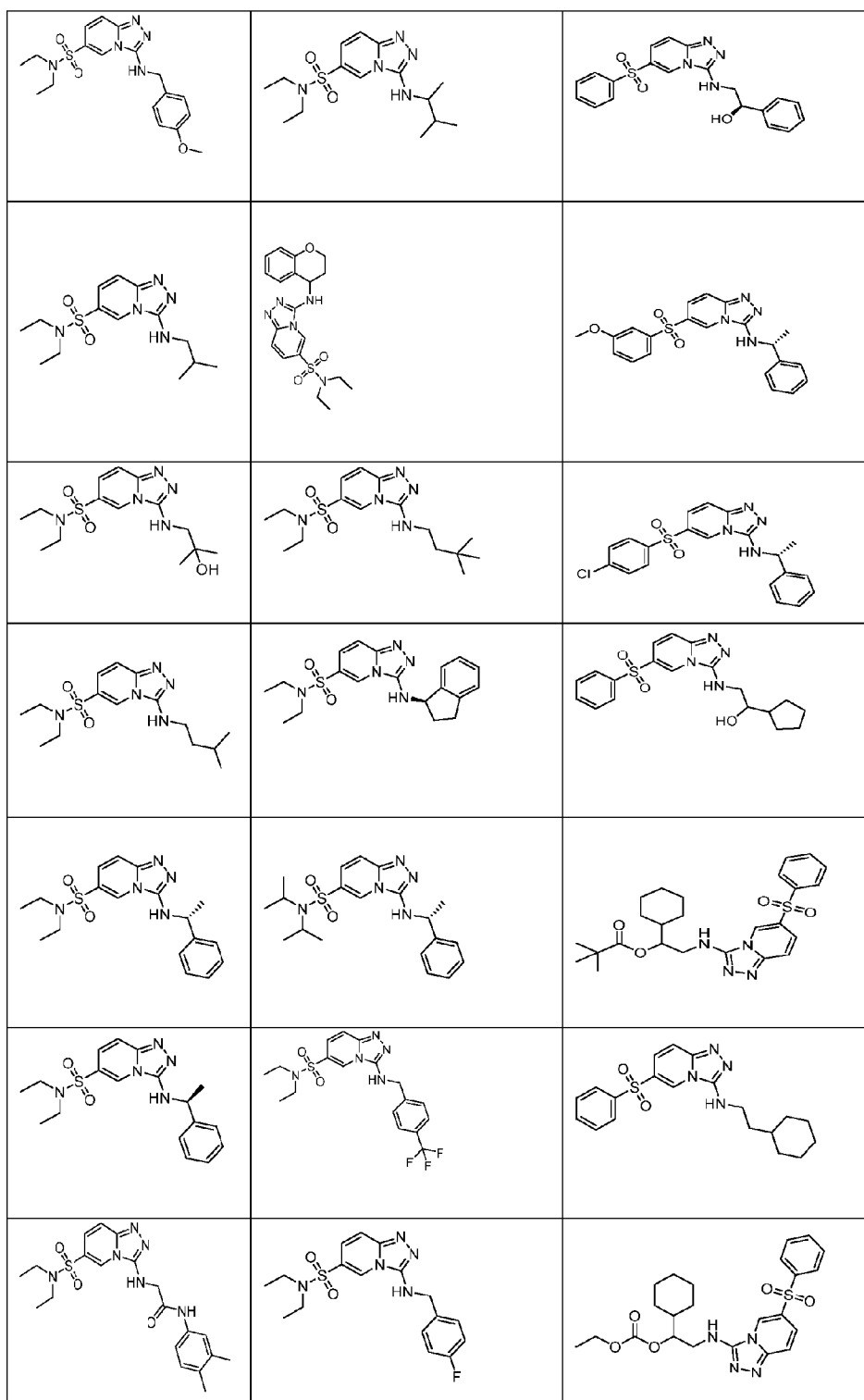
5. Un compuesto seleccionado de la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

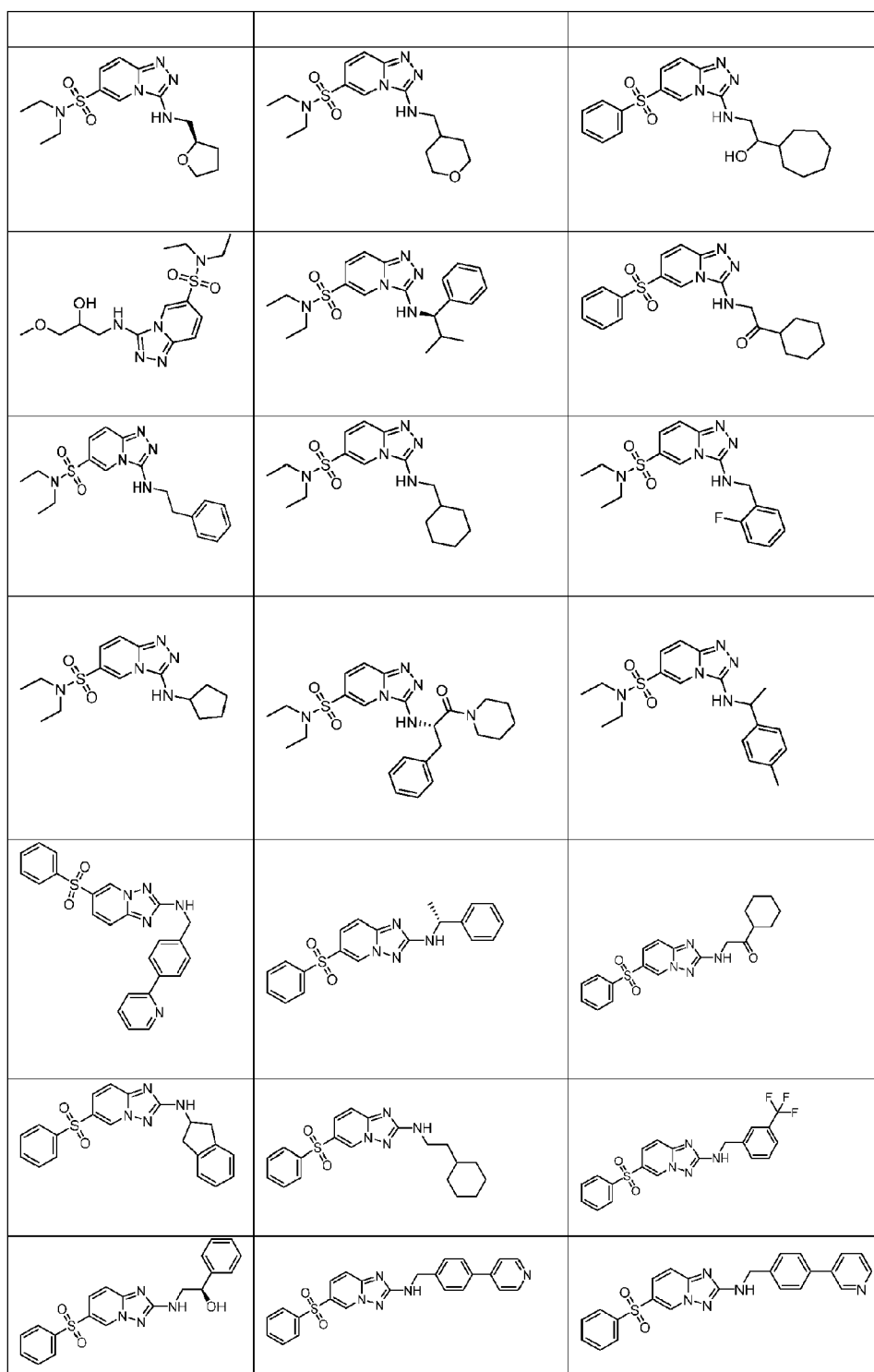
**Tabla A:**



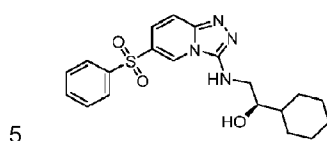






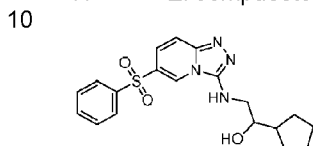



6. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



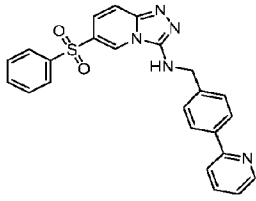
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



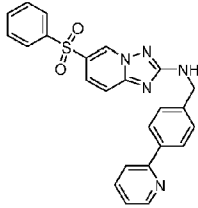
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 8. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



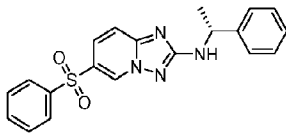
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



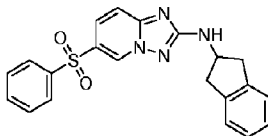
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 10. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

25 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, estreñimiento, asma, pancreatitis, trastornos gastrointestinales, infertilidad, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, angioedema hereditario tipo 1, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedad de células I/pseudo-hurler, mucopolisacaridosis, sandhoff/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI neprogénica, síndrome de Charcot-Marie tooth, enfermedad de Perlizaeus-merzbacher, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, trastornos neurológicos poliglutamínicos, distrofia espongiiforme y miotónica.

40 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-11 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.