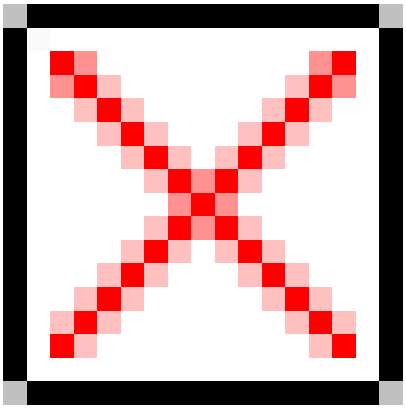
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 46617 0000 0000	2016-02-24 09:42:46	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 159
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	17120	$ 262000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)
	NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUISTICA

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	GALAPAGOS NV	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co
	Dirección:	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA	**Domicilio/País de constitución:**	BELGICA - ANTWERPEN - MECHELEN

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1047755-

3	**Solicitantes**

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	GALAPAGOS NV	NN	1047755

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	STEVEN EMIEL VAN DER PLAS	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co
	Dirección:	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA	**Domicilio/País de constitución:**	BELGICA - ANTWERPEN - MECHELEN

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☐ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE
- ☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	VAN DER PLAS STEVEN EMIEL	BELGICA
2.	MARTINA SEBASTIEN LAURENT XAVIER	BELGICA
3.	DROP-SIT-MONTOVERT SEBASTIEN JEAN - JACQUES CEDRIC	BELGICA
4.	ANDREWS MARTIN JAMES INGLIS	BELGICA
5.	KELGTERMANS HANS	BELGICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	BELGICA	ANTWERPEN	MECHELEN	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA
2.	BELGICA	ANTWERPEN	MECHELEN	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA
3.	BELGICA	ANTWERPEN	MECHELEN	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA
4.	BELGICA	ANTWERPEN	MECHELEN	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA
5.	BELGICA	ANTWERPEN	MECHELEN	Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BELGICA

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**			
Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co	
Dirección:	CALLE 94A 7A 09	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE				
Número:	39779654-			

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	pct/ep2014/066806	**Fecha Solicitud:**	05/08/2014
Número Publicacion:	wo 2015/018823	**Fecha Publicacion:**	12/02/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13179671.6	08/08/2013
2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	GB	1317935.3	10/10/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	16	**Pago Reivindicaciones:**	Si	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta Solicitud invoca prioridad de la Solicitud de Patente Europea N°: EP13179671.6, presentada el 8 de agosto, 2013; y de la Solicitud del Reino Unido N°: GB1317935.3, presentada el 10 de octubre, 2013. El contenido de cada una de estas solicitudes se incorpora a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se relaciona con compuestos que son moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y con su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también provee métodos para la producción de un compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística por administración de un compuesto de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Los transportadores ABC son una familia de proteínas homólogas de transportadores de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, xenobióticos, aniones, etc.) que se unen y utilizan adenosina trifosfato (ATP) celular para sus actividades específicas. Se encontró que algunos de estos transportadores defienden a las células cancerosas malignas contra los agentes quimioterapéuticos al actuar como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glicoproteína MDR1-P o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP 1). Hasta ahora se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias basados en su identidad de secuencia y función.

[0004] Los transportadores ABC proporcionan protección contra compuestos ambientales dañinos por regulación de una variedad de roles fisiológicos importantes en el cuerpo, y por ello representan importantes blancos de fármacos potenciales para el tratamiento de las enfermedades asociadas con defectos de transportadores, el transporte de fármaco fuera de las células y otras enfermedades en las cuales la modulación de la actividad de un transportador ABC puede ser beneficioso.

[0005] El canal aniónico mediado por AMPc/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de transportadores ABC asociadas comúnmente con enfermedades, que se expresa en una variedad de tipos celulares, incluyendo las células de los epitelios de absorción y secretores, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. La actividad del CFTR en células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el

cuerpo, incluyendo los tejidos respiratorios y digestivos. (Quinton, 1990)

[0006] Se ha identificado y secuenciado el gen que codifica el CFTR (Kerem et al., 1989). El CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un dominio (R) regulador polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad de los canales y el tráfico celular.

[0007] La fibrosis quística es causada por un defecto en este gen que induce mutaciones en el CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética fatal más común en seres humanos, y afecta ~0,04% de los individuos blancos (Bobadilla et al., 2002), por ejemplo, en los EE.UU., aproximadamente un de cada 2.500 lactantes está afectado, y hay hasta 10 millones de personas portadoras de una sola copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad aparentes; aún más, los sujetos portadores de una sola copia del gen presentan una mayor resistencia a cólera y a la deshidratación debida a diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen CF en la población.

[0008] Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado con CF sufren de los efectos debilitantes y fatales de la CF, incluyendo las infecciones crónicas de pulmón.

[0009] En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR epitelial respiratorio endógeno no pueden conferir permeabilidad a cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en el pulmón y otros tejidos, por lo cual conducen a una menor secreción apical de aniones y a interrupciones del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones causa una mayor acumulación de mucus y agentes patógenos en el pulmón lo cual desencadena infecciones microbianas que finalmente causan muertes entre los pacientes con CF.

[0010] Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF también sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que dan como resultado la muerte si no es tratada. Aún más, las mujeres con fibrosis quística sufren de una menor fertilidad, en tanto los hombres son estériles.

[0011] Se ha identificado una variedad de mutaciones que causan enfermedades mediante análisis de secuencia del gen CFTR de los cromosomas de la CF (Kerem et al., 1989). La mutación ΔF508-CFTR, la mutación de CF más común (presente en por lo menos 1 alelo en ~90% de los pacientes con CF) y aparece en aproximadamente un 70% de los casos de fibrosis quística, contiene una sola supresión de aminoácido de la fenilalanina 508. Esta supresión impide el plegamiento correcto de la proteína naciente, y a su vez esta proteína no puede salir del retículo endoplasmático (ER) y viajar por la

membrana plasmática, y luego es degradada rápidamente. Como resultado de ello, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que en las células que expresan el CFTC de tipo salvaje. Además del tráfico deteriorado, la mutación da como resultado en una regulación defectuosa del canal. Aún más, aún si se deja que la mutación ΔF508-CFTR llegue a la membrana plasmática por rescate a baja temperatura (27 °C) donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por AMPc, su actividad disminuye significativamente en comparación con WT-CFTR (Pasyk y Foskett, 1995).

[0012] También se han identificado otras mutaciones de menor incidencia que alteran la regulación de canales o la conductancia de canales. En el caso de los mutantes de la regulación de canales, la proteína mutada viaja apropiadamente y se localiza en la membrana plasmática pero no puede ser activada ni puede funcíonar como un canal de cloruro (por ejemplo, por mutaciones de sentido erróneo ubicadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos), dónde los ejemplos de estas mutaciones comprenden G551D, G178R, G1349D. Las mutaciones que afectan la conductancia del cloruro tienen una proteína CFTR cuyo tráfico hacia la membrana celular es correcto pero genera un flujo reducido de cloruro (por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo ubicadas dentro del dominio que abarca a la membrana), siendo ejemplos de estas mutaciones R117H, R334W.

[0013] Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa en otras enfermedades que no son causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tal como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de ojo seco y síndrome de Sjogren.

[0014] La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva e irreversible del flujo de aire, que se debe a una hipersecreción de mucus, bronquiolitis y enfisema. Un potencial tratamiento de hipersecreción de mucus y depuración mucociliar deteriorada que es común en el EPOC podría consistir en el uso de activadores de CFTR mutantes o de tipo salvaje. En particular, el aumento de la secreción aniónica entre CFTR puede facilitar el transporte de fluidos hacia el líquido de la superficie de las vías aéreas para hidratar el mucus y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. La depuración mucociliar mejorada resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con el EPOC.

[0015] La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrimas y perfiles anormales de lípidos, proteínas y mucina en la película lagrimal. Son muchos los factores que pueden causar la enfermedad de ojo seco, algunos de los cuales incluyen la edad, artritis, cirugía ocular Lasik, quemaduras químicas/térmicas, medicaciones, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y el síndrome de Sjogren. Un incremento de la secreción aniónica por el CFTR podría

mejorar el transporte de fluidos desde las células endoteliales de la córnea y las glándulas secretoras que rodean al ojo, y eventualmente mejorar la hidratación de la córnea, ayudando así a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad de ojo seco. El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmune daña a las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluyendo los ojos, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina e intestino. Los síntomas resultantes, incluyen, sequedad de ojos, boca y vagina, así como enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogren también está asociado con artritis reumatoide, lupus sistémica, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad debe buscarse en el tráfico defectuoso de proteínas, para el cual las opciones de tratamiento son limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayudar a elevar los síntomas asociados.

[0016] Además de la CF, se ha demostrado que el tráfico de la proteína defectuosa inducido por la mutación ΔF508-CFTR constituye la base subyacente de un amplio rango de otras enfermedades, en particular enfermedades donde el funcionamiento defectuoso del retículo endoplasmático (ER) puede impedir la salida de la proteína CFTR de la célula y/o se degrada la proteína mal degradada (Morello et al., 2000; Shastry, 2003; Zhang et al., 2012).

[0017] Existen numerosas enfermedades genéticas asociadas con un procesamiento defectuoso del ER equivalente al defecto observado con el CFTR en la CF, tal como glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditaria (α-l-antitripsina (variante PiZ)), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (procolágeno Tipo I, II o IV), hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), deficiencia de ACT (α-l-antiquimotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisiológica (receptor N2 de la hormona vasopresina), DI nefrogénica (acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tal como el mal de Alzheimer (APP y presenilinas), mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina tal como la enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentatorubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tal como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (defecto del procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry (a-galactosidasa A lisosómica), síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de ojo seco y síndrome de Sjogren.

[0018] Además de la sobrerregulación de la actividad del CFTR, la reducción de la

secreción aniónica por los moduladores del CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de las diarreas secretoras, en donde el transporte de agua epitelial está aumentado dramáticamente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogos. El mecanismo comprende elevación del AMPc y estimulación del CFTR.

[0019] Independientemente de la causa, se observa un transporte excesivo de cloruro en todas las diarreas, y da como resultado deshidratación, acidosis, deterioro del crecimiento y muerte. Las diarreas agudas y crónicas continúan siendo un gran problema médico en todo el mundo, y constituyen un factor significativo de la desnutrición, que conduce a la muerte en niños menores que cinco años de edad (5.000.000 muertes/año). Aún más, en pacientes con enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) crónico y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la diarrea es una condición peligrosa.

[0020] Por lo tanto, persiste la necesidad de nuevos compuestos capaces de modular al CFTR. En particular, la presente invención divulga compuestos que pueden actuar como moduladores del CFTR en el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

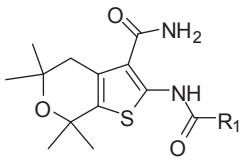
DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Figura 1: muestra el aumento de corriente medido en el ensayo TECC con el compuesto comparativo y un compuesto de la invención a distintas concentraciones del compuesto de prueba (50, 100 y 200 nM)

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0021] La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos, y en su capacidad para actuar como moduladores de CFTR y en que pueden ser de utilidad para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

[0022] De manera acorde, en un primer aspecto de la invención, se proveen compuestos de la invención que tienen la Fórmula (I):



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo.
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,

- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

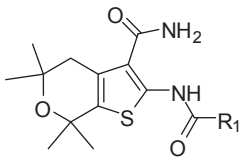
- halo,
- OH,
- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- $–OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo.

[0023] En otro aspecto de la invención, se proveen compuestos de la invención que tienen la Fórmula (I):



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo,
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,

- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- -$NHSO_2$-C_{1-4} alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo.

[0024] En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proveen para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proveen para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística causada por mutaciones de clase I, II, III, IV y/o VI.

[0025] En una forma de realización alternativa, los compuestos de la invención tienen una actividad potenciadora.

[0026] En otro aspecto particular, los compuestos de la invención exhiben una baja actividad sobre las enzimas CYP, lo cual puede dar como resultado un potencial bajo de interacción fármaco-fármaco y por lo tanto pueden ser ventajosos para los pacientes bajo múltiples terapias.

[0027] En un aspecto adicional, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para

su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

[0028] Aún más, los compuestos de la invención, que son de utilidad en las composiciones farmacéuticas y en los métodos de tratamiento divulgados en la presente, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y usan.

[0029] En un aspecto adicional de la invención, esta invención provee un método de tratamiento de un mamífero, en particular seres humanos, con una condición seleccionada entre aquellas enumeradas en la presente, y particularmente fibrosis quística, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica o de los compuestos de la invención destritos en la presente.

[0030] La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

[0031] En aspectos adicionales, esta invención provee métodos para sintetizar los compuestos de la invención, y los protocolos de síntesis y vías representativas se divulgarán más adelante en la presente.

[0032] Otros objetivos y ventajas serán evidentes para los especialistas en la materia a partir de la consideración de la siguiente descripción detallada.

[0033] Se podrá apreciar que los compuestos de la invención pueden ser metabolizados para obtener metabolitos biológicamente activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0034] Los siguientes términos tienen los significados presentados para los mismos más adelante y son de utilidad en la comprensión de la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

[0035] Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen a dichos compuestos y los métodos para usar dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra manera. Se debe entender que cuando se describen en la presente cualquiera de los grupos que se definen a continuación pueden estar sustituidos con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas intentan incluir dichos grupos sustituidos dentro de su alcance como se indica más adelante. A menos que se defina de otra manera, el término “sustituido” se definirá como se indica más adelante. Además se debe entender que los

términos “grupos” y “radicales” se pueden considerar en forma intercambiable cuando se usan en la presente.

[0036] El artículo “un” y “una” se pueden usar en la presente para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un análogo” se refiere a un análogo o más de un análogo.

[0037] Un ‘alquilo’ se refiere a un hidrocarburo alifático lineal o ramificado con el número de átomos de carbono especificado. Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 8 átomos de carbono. Más particularmente, es un alquilo inferior que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Otro grupo particular tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de cadena lineal incluyen metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. El término ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo o butilo, está unido a una cadena alquilo lineal, y los ejemplos de grupos de cadena ramificada incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo y isoamilo.

[0038] ‘Alcoxi’ se refiere al grupo –OR26, donde R26 es alquilo con el número de átomos de carbono especificado. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particular son grupos alcoxi inferiores, es decir, tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

[0039] Un ‘alquileno’ se refiere a grupos de radicales alqueno divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono y más particularmente entre 1 y 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término está ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH2-), etileno (-CH2-CH2-) o -CH(CH3)- y semejantes.

[0040] Un ‘alquenilo’ se refiere a grupos de hidrocarburos monovalentes olefínicos (insaturados) con el número de átomos de carbono especificado. Un alquenilo particular tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, y más particularmente, entre 2 y 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada y que tiene por lo menos 1 y particularmente entre 1 y 2 sitios de insaturación olefínica. Entre los grupos alquenilo particulares se incluye a etenilo (-CH=CH2), n-propenilo (-CH2CH=CH2), isopropenilo (-C(CH3)=CH2) y semejantes.

[0041] Un “amino” se refiere al radical -NH2.

[0042] Un “arilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monovalente que deriva de la eliminación de un átomo de de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. En particular, un arilo se refiere a una estructura en anillo aromática, monocíclica o policíclica, con el número de átomos de anillo

especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen entre 6 y 10 miembros del anillo. Cuando el grupo arilo es un sistema en anillo monocíclico preferiblemente contiene 6 átomos de carbono. Particularmente, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

[0043] Un 'cicloalquilo' se refiere a una estructura en anillo de hidrocarbilo no aromático, monocíclico o policíclico, con el número de átomos de anillo especificado. Un cicloalquilo puede tener entre 3 y 10 átomos de carbono, y en particular entre 3 y 7 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras en anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0044] "Ciano" se refiere al radical -CN.

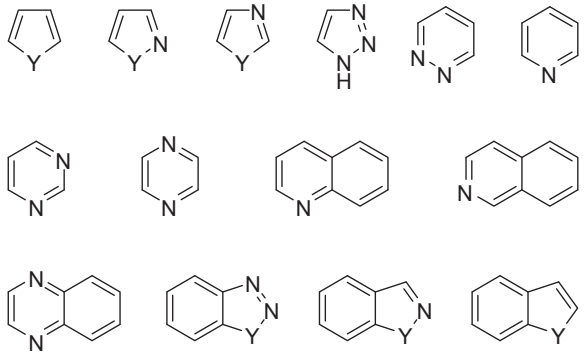
[0045] 'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I). Los grupos halo particulares son cualquiera de fluoro o cloro.

[0046] El término "hetero", cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa aquel o aquellos átomos de carbono en el compuesto o grupo que fueron reemplazados por heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos previamente, tal como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, y semejantes que tienen entre 1 y 4, y particularmente entre 1 y 3 heteroátomos, más típicamente 1 ó 2 heteroátomos, por ejemplo un solo heteroátomo.

[0047] Un 'heteroarilo' se refiere a una estructura en anillo aromática, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, N y S y el número de átomos de anillo especificado. En particular, la estructura en anillo aromática puede tener entre 5 yo 10 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de otro ejemplo, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos que se seleccionan típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo va a contener 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos básicos de nitrógeno presentes en el grupo

heteroarilo, que incluye todos los sustituyentes de grupos amino del anillo, serán menos de cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen pero en un sentido no taxativo, los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen pero en un sentido no taxativo: piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero en un sentido no taxativo, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fundido un anillo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse, los grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolpirimidina, triazolpirimidina, benzodioxol y pirazolpiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen pero sin limitarse los grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos que derivan de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

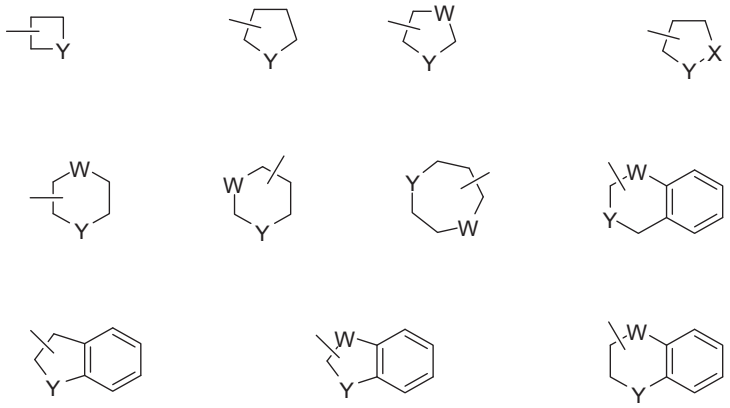
[0048] Los ejemplos representativos de heteroarilos incluyen a los siguientes:



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

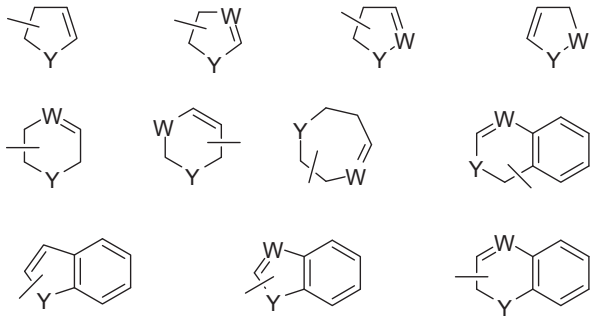
[0049] Según se usa en la presente, el término ‘heterocicloalquilo’ se refiere a una estructura en anillo no aromática estable, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, N y S y el número de átomos de anillo especificado. La estructura en anillo no aromática puede tener entre 4 y

10 miembros de anillo, y en particular entre 4 y 7 miembros de anillo. Un sistema en anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y solamente necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero en un sentido no taxativo, morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas, tal como N-metilpiperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (en particular tiomorfolina). Aún otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquilpiperidinas tal como N-metilpiperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona entre CH_2, NH, O y S; y cada Y se selecciona entre NH, O, C(=O), SO_2 y S.

[0050] Según se usa en la presente, el término 'heterocicloalquenilo' significa un 'heterocicloalquilo, en donde se ha reducido un enlace del anillo, por lo cual el anillo comprende un enlace doble. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona entre CH_2, NH, O y S; y cada Y se selecciona entre NH, O, C(=O), SO_2 y S.

[0051] "Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

[0052] 'Oxo' se refiere al radical =O.

[0053] "Sustituido" se refiere a un grupo en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno en forma independiente por el mismo sustituyente o uno o más sustituyentes diferentes.

[0054] 'Sulfo' o 'ácido sulfónico' se refiere a un radical tal como –SO3H.

[0055] "Tiol" se refiere al grupo -SH.

[0056] Según se usa en la presente, el término 'sustituido con uno o más' se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En una forma de realización se refiere a uno a tres sustituyentes. En otras formas de realización se refiere a uno o dos sustituyentes. En aún otra forma de realización se refiere a un sustituyente.

[0057] 'Tioalcoxi' se refiere al grupo –SR26, donde R26 tiene el número de átomos de carbono especificado y en particular es C1-C8 alquilo. Los grupos tioalcoxi particulares son tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, isotiopropoxi, n-tiobutoxi, ter-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi y 1,2-dimetiltiobutoxi. Los grupos tioalcoxi particulares son tioalcoxi inferior, es decir, que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

[0058] Un especialista en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico químicamente factible, estable, ya sea aromático o no aromático, está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener entre uno y cuatro heteroátomos siempre y cuando el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

[0059] El término 'farmacéuticamente aceptable' significa que está aprobado o que es aprobable por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o una correspondiente agencia reguladora en países distintos de los EE.UU., o que está en la Farmacopea de los EE.UU. o en otras farmacopeas conocidas en general para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

[0060] Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. En particular, dichas sales no son tóxicas y pueden ser sales de adición ácida y sales de adición básica inorgánicas u orgánicas. Específicamente, dichas sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,

ácido fosfórico, y semejantes; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico ácido, 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido ter-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y semejantes; o (2) sales que se forman cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza ya sea por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y semejantes. Las sales además incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetralquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y semejantes. El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes están ejemplificados por los cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetralquilamonio y semejantes.

[0061] Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra un compuesto de la invención.

[0062] Los “profármacos” se refieren a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos que se pueden clivar y convertir por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos in vivo. Dichos ejemplos incluyen, pero en un sentido no taxativo, derivados de éster de colina y semejantes, ésteres de N-alquilmorfolina y semejantes.

[0063] Un “solvato” se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, habitualmente por medio de una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y semejantes. Los compuestos de la invención se pueden preparar por ejemplo en una forma cristalina y se pueden solvatar o hidratar. Los solvatos adecuados incluyen

solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen tanto a solvatos estequiométricos como no estequiométricos. En determinados casos, el solvato permite el aislamiento, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. Un "solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

[0064] Un "sujeto" incluye seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente.

[0065] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su severidad, y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

[0066] Los términos "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar por lo menos un parámetro fisiológico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aun otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular las enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En una forma de realización adicional, "tratar" o "tratamiento" se relacionan con el retardo del progreso de la enfermedad.

[0067] Los 'compuestos de la invención', y expresiones equivalentes, abarcan compuestos de las Fórmulas descritas en la presente, donde dicha expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a intermediarios, ya sea si se reivindicaran ellos mismos, abarcan sus sales, y solvatos, cuando el contexto lo permita.

[0068] Según se usa en la presente, las "mutaciones de clase I" se refieren a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Danto como resultado la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de terminación) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y son degradadas rápidamente, entonces el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase I se refieren a una mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T) o c.579+1G>T (711+1G>T). Más

particularmente, las mutaciones de Clase I se refieren a las mutaciones G542X; o W1282X.

[0069] Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase II” se refieren a mutaciones que afectan la maduración de la proteína. Estas conducen a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar correctamente y/o cuyo tráfico es incorrecto hacia su sitio de función sobre la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase II se refieren a p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, o p.Asn1303Lys (N1303K) mutaciones. Más particularmente, las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

[0070] Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase III” se refieren a las mutaciones que alteran la regulación del canal CFTR. La proteína CFTR mutada transita y se localiza apropiadamente en la membrana plasmática pero no se puede activar, o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

[0071] Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase IV” se refieren a mutaciones que afectan la conductancia de cloruro. La proteína CFTR transita correctamente a la membrana celular pero genera un flujo de Cl- reducido o un “defecto de regulación” (la mayoría son mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio que abarca a la membrana). En particular, las mutaciones de Clase IV se refieren a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

[0072] Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase V” se refieren a mutaciones que reducen el nivel de CFTR que funcionan normalmente en la membrana apical o que dan como resultado un “defecto de conductancia” (por ejemplo, mutaciones de procesamiento de corte y empalme parcialmente aberrantes o mutaciones de tránsito parcialmente aberrante de sentido erróneo). En particular, las mutaciones de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (5T alelo), c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

[0073] Según se usa en la presente, las “mutaciones de Clase VI” se refieren a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afectan la regulación de otras canales, dando como resultado una inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, si bien es funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y es eliminada y degradada rápidamente por la maquinaria celular. En particular, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones rescatadas F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC o 4279insA. Más particularmente, las mutaciones de Clase

VI se refieren a mutaciones rescatadas F508del.

[0074] Cuando en la presente se hace referencia a rangos, por ejemplo pero en un sentido no taxativo, a C_{1-8} alquilo, la cita del rango debería considerarse como una representación de cada miembro de dicho rango.

[0075] Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácida como derivadas de ácido, pero en la forma sensible a ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido, o liberación retrasada en el organismo de mamíferos (Bundgaard, 1985). Las prodrogas incluyen derivados de ácidos bien conocidos por los especialistas en el arte, tales como, por ejemplo, ésteres que se preparan por medio de reacción del ácido parental con un alcohol apropiado, o amidas que se preparan por medio de reacción del compuesto ácido parental con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos, o mezclas de anhídridos. Son profármacos particularmente útiles los ésteres aromáticos o alifáticos simples, las amidas y anhídridos derivados de los grupos ácidos que cuelgan de los compuestos de esta invención. En algunos casos resulta deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como (aciloxi)alquilésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Particularmente, dichos profármacos son los C1-8 alquilo, C2-8 alquenilo, C6-10 arilo opcionalmente sustituido y (C6-10 aril)-(C1-4 alquilo) ésteres de los compuestos de la invención.

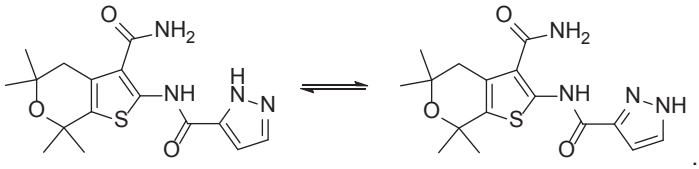
[0076] Según se usa en la presente, el término 'variante isotópica' se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de los isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una 'variante isotópica' de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N) o semejantes. Se comprenderá que, en un compuesto donde se efectúa dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H/D, cualquier carbono puede ser ^{13}C o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N, y que la determinación de la presencia y ubicación de dichos átomos es propia del conocimiento del arte. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en aquellos casos donde, por ejemplo, los compuestos resultantes se pueden usar en estudios de distribución de fármacos y/o tejido sustrato. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y de detección. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, y sería útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para el examen de ocupación de receptores con sustrato.

[0077] Todas las variantes isotópicas de los compuestos que se proveen en la presente, radiactivos o no, tienen la intención de estar abarcados dentro del alcance de la invención.

[0078] También se comprenderá que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de los enlaces de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se llaman “isómeros”. Los isómeros que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se llaman “estereoisómeros”.

[0079] Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se llaman “diastereoisómeros” y los que son imágenes especulares no superponibles uno del otro se llaman “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro de asimetría, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y está descrito mediante las reglas de secuencia R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorotatorio o levorotatorio (o sea, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina “mezcla racémica”.

[0080] Todas las formas tautoméricas de los compuestos que se proveen en la presente, radiactivos o no, se consideran como abarcados dentro del alcance de la invención. Los “tautómeros” se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto en particular, y que varían en cuanto al desplazamiento de sus átomos de hidrógeno y electrones. De esta forma, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y de un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque los mismos se interconvierten fácilmente por tratamiento ya sea con ácido o base. Otro ejemplo de tautomería son las formas ácida y nitro del fenilnitrometano, que de la misma forma se forman por tratamiento con un ácido o una base. A continuación se ilustra aún otro ejemplo de tautomería:

[0081] 

.

[0082] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

[0083] Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o como mezclas de los mismos.

[0084] A menos que se indique de otra manera, la descripción y la nomenclatura de un compuesto en particular en la Descripción y en las reivindicaciones intenta incluir tanto los enantiómeros individuales como las mezclas de los mismos, racémicas u otras. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en el arte.

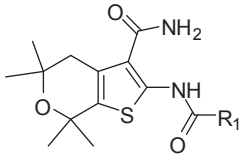
[0085] Se podrá apreciar que los compuestos de la invención pueden ser metabolizados para obtener metabolitos biológicamente activos.

LA INVENCIÓN

[0086] La presente invención se basa en la identificación de nuevos compuestos, que pueden ser de utilidad para el tratamiento de la fibrosis quística.

[0087] La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

[0088] De manera acorde, en un aspecto de la invención, se proveen compuestos de la invención que tienen la Fórmula (I):



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,

y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o

- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo,
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- -$NHSO_2$-C_{1-4} alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,

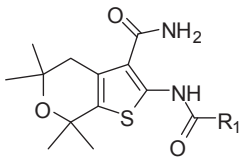
- OH,
- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- $–OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo.

[0089] En otro aspecto de la invención, se proveen compuestos de la invención que tienen la Fórmula (I):



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente;

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo.
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S, y
- -$NHSO_2$-C_{1-4} alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo.

[0090] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico. En una forma de realización particular, R^1 es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una forma de realización más particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

[0091] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

[0092] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico sustituido con un grupo R^2. En otra forma de realización particular, R^1 es espiro[3.3]heptano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2.

[0093] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con un grupo R^2. En otra forma de realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2.

[0094] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I,

donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 se selecciona entre halo, CN, oxo, y OH. En una forma de realización más particular, R^2 se selecciona entre F, Cl, CN, oxo, y OH.

[0095] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente. En aun otra forma de realización más particular, R^2 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0096] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es como se define precedentemente. En una forma de realización particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$. En una forma de realización particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma

independiente. En otra forma de realización particular, R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En una forma de realización más particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^2 es $–OCH_3$, $–OCH_2–CH_3$, $O-CF_3$, $–OCH_2–CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0097] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es oxa-espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es oxa-espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con un grupo R^2. En otra forma de realización particular, R^1 es oxa-espiro[3.3]heptano, aza-espiro[3.3]heptano, oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, diaza-espiro[3.3]heptano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2.

[0098] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe

precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con un grupo R^2. En otra forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^2.

[0099] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 se selecciona entre halo, CN, oxo, y OH. En una forma de realización más particular, R^2 se selecciona entre F, Cl, CN, oxo, y OH.

[00100] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 se selecciona entre $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_2CH_3$, y $-OC(=O)CH(CH_3)_2$.

[00101] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o

más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente. En aun otra forma de realización más particular, R^2 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o ,- $C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00102] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, y R^2 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$.

[00103] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo.

[00104] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es fenilo está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o dos grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con un grupo R^3. En otra forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con un grupo R^3.

[00105] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 se selecciona entre halo, CN, y OH. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona entre F, Cl, CN, y OH.

[00106] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$. En otra forma de realización más

particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$,. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00107] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00108] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente,

donde R^{5b} es F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, o -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, o -OCH_3. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, o -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, o -OCH_3.

[00109] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es $C_{6\text{-}10}$ arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, o -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, o -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$.

[00110] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es $C_{6\text{-}10}$ arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es $C_{2\text{-}4}$ alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es –$CH=CH_2$, –$CH=CH\text{-}CH_3$, –$CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, -$CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$,

-CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, –CH=CH(CH_3), o -C(CH_3)=CH(CH_3), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –N(CH_3)$_2$, –NH(CH_2-CH_3), –N(CH_2-CH_3)CH_3, o –N(CH_2-CH_3)$_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, –CH=CH(CH_3), o -C(CH_3)=CH(CH_3), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –N(CH_3)$_2$, –NH(CH_2-CH_3), –N(CH_2-CH_3)CH_3, o –N(CH_2-CH_3)$_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, –CH=CH(CH_3), o -C(CH_3)=CH(CH_3). En la otra forma de realización más particular, R^3 es –CH=CH-CH_2-OCH_3, –CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3, –CCH_3=CH-CH_2-OCH_3, o –CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3.

[00111] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, o ciclohexilo. En la forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo.

[00112] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de realización más particular, R^3 es tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo

[00113] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de

realización más particular, R^3 es dihidropiranilo, o tetrahidropiridinilo.

[00114] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de realización más particular, R^3 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

[00115] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es $-NHSO_2-CH_3$, o $-NHSO_2-CH_2CH_3$.

[00116] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo. En una forma de realización más particular, R^1 es pirazolilo, tiazolilo, o tiofenilo.

[00117] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En otra forma de realización, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o dos grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más

particular, R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con un grupo R^3. En otra forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^3.

[00118] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 se selecciona entre halo, CN, y OH. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona entre F, Cl, CN, y OH.

[00119] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, –

$OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$. En la forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00120] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$.

[00121] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, –

$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$.

[00122] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es $C_{1\text{-}4}$ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$.

[00123] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados

en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$. En la otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH-CH_2-OCH_3$, $–CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $–CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, o $–CH=CCH_3-CH_2-O\ CH_2CH_3$.

[00124] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, o ciclohexilo. En la forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo.

[00125] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heterocicloalquilo

monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de realización más particular, R^3 es tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo.

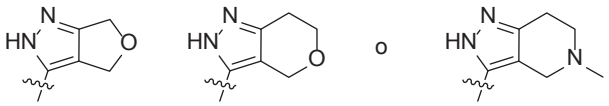
[00126] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S. En una forma de realización más particular, R^3 es dihidropiranilo, o tetrahidropiridinilo.

[00127] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S. En una forma de realización más particular, R^3 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

[00128] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, y R^3 es como se describe precedentemente. En una forma de realización particular, R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^3 es $-NHSO_2-CH_3$, o $-NHSO_2-CH_2CH_3$.

[00129] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I,

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



[00130] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{1-6} alquilo. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-C(CH_3)H-C(CH_3)_2H$. En una forma de realización más particular, R^1 es $-C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH(CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^1 es $-C(CH_3)_3$.

[00131] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo R^4.

[00132] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)$ $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, y CN. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)$ $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, y CN. En la forma de realización más particular, R^1 es $–CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CN$, o $-CH_2-CH_2-CN$.

[00133] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente, y R^4 es C_{3-7} cicloalquilo. En otra forma de realización particular, R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos

R^4 seleccionados en forma independiente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. En la forma de realización más particular, R^1 es $–CH_2$-ciclopropilo, o $–CH(CH_3)$-ciclopropilo.

[00134] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente. En una forma de realización particular, R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$,$–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente. En una forma de realización más particular, R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^4 es C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente, donde R^{5c} se selecciona entre F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,$–NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^4 es $–OCH_3$, $–OCH_2–CH_3$, o $–OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente, y cada R^{5c} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,$–NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^4 es $–OCH_3$, $–OCH_2–CH_3$, O-CF_3, $–OCH_2–CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

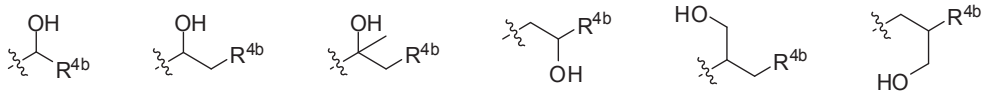
[00135] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es



donde R^{4a} es C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, CN, C_{1-4} alcoxi, o C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. En una forma de realización particular, R^{4a} es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, CN, C_{1-4} alcoxi, o C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. En una forma de realización particular, R^{4a} es C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En otra forma de realización particular, R^{4a} es $–CH_3$,

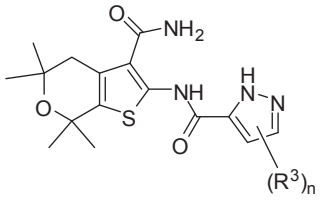
-CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, o -$CH_2C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En la forma de realización más particular, R^{4a} es –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, o -$CH_2C(CH_3)_3$. En la otra forma de realización más particular, R^{4a} es–CF_3, -CH_2CF_3, o -CH_2CN.

[00136] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula I, donde R^1 es



donde R^{4b} es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. En una forma de realización particular, R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En una forma de realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo.

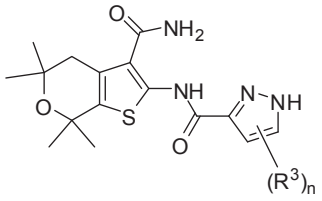
[00137] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa



IIa

donde R^3 es como se describe precedentemente, y el subíndice n es 0, 1 o 2.

[00138] En otra forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb



IIb

donde R^3 es como se describe precedentemente, y el subíndice n es 0, 1 o 2.

[00139] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 0.

[00140] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 0.

[00141] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre

halo, CN, y OH. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre F, Cl, CN, y OH.

[00142] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre halo, CN, y OH. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre F, Cl, CN, y OH.

[00143] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$,$–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00144] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, y $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, y $-C(CH_3)_3$, cada uno

de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$. –CH_2–OH, –CH_2–$OP(=O)_2OH$,–$C(OH)(CH_3)_2$, -CF_3, –CH_2–CHF_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, y -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00145] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $C_{1\text{-}4}$ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona en forma independiente entre–CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, y -$C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $C_{1\text{-}4}$ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –CH_3, -CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, y -$C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$. –CH_2–OH, –$C(OH)(CH_3)_2$, -CF_3, –CH_2–CHF_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, y -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00146] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $C_{1\text{-}4}$ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 se selecciona en forma independiente entre–CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, y -$C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre $C_{1\text{-}4}$ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2\text{-}CH_3)$, –$N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –CH_3, -CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, y -$C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente,

donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, –CH_2–OH, –$C(OH)(CH_3)_2$, -CF_3, –CH_2–CHF_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, y -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00147] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –OCH_3, -OCH_2CH_3, y -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –OCH_3, -OCH_2CH_3, y -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$.

[00148] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –OCH_3, -OCH_2CH_3, y -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre –OCH_3, -OCH_2CH_3, y -$OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$.

[00149] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre

C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$. En la otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH-CH_2-OCH_3$, $–CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $–CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, o $–CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$.

[00150] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización más particular, R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En aun otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$. En la otra forma de realización más particular, R^3 es $–CH=CH-CH_2-OCH_3$, $–CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $–CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, o $–CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$.

[00151] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, y ciclohexilo. En la forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo.

[00152] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre C_{3-7} cicloalquilo. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, y ciclohexilo. En la forma de realización más particular, R^3 es ciclopropilo.

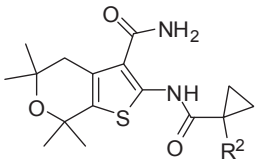
[00153] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S. En una forma de realización particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

[00154] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S. En una forma de realización particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

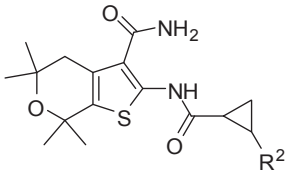
[00155] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S. En una forma de realización particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre dihidropiranilo, y tetrahidropiridinilo.

[00156] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb donde el subíndice n es 1 o 2, donde cada R^3 se selecciona en forma independiente entre heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S. En una forma de realización particular, cada R^3 se selecciona en forma independiente entre dihidropiranilo, y tetrahidropiridinilo.

[00157] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

donde R^2 es como se describe precedentemente.

[00158] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb, donde R^2 se selecciona entre halo, CN, oxo, y OH. En una forma de realización más particular, R^2 se selecciona entre F, Cl, CN, oxo, y OH.

[00159] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es como se define precedentemente. En una forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente. En aun otra forma de realización más particular, R^2 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En otra forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00160] En una forma de realización, un compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es como se define precedentemente. En una forma de realización particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$. En una forma de realización particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente. En otra forma de realización particular, R^2 es C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. En una forma de realización más particular, R^2 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de

los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, o –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. En la forma de realización más particular, R^2 es –OCH_3, –OCH_2–CH_3, O-CF_3, –OCH_2–CHF_2, -$OCH_2CH_2OCH_3$, o -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00161] En una forma de realización, un compuesto de la invención se selecciona entre:

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

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

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

2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropancarboxilato de metilo,

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

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

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

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

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

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida,

2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida,

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

2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida,
2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(1-(hidroximetil)ciclobutancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo, y
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida.

[00162] En otra forma de realización, un compuesto de la invención se selecciona entre
Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,
Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(3,3-difluorociclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2,2-difluorociclopropancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,
2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,
2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

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

2-(3-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

etiléster de ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[2-(hidroximetil)butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[(1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

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

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

[00163] En aun otra forma de realización, el compuesto de la invención se selecciona entre:

2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,

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

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

2-[[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida,

2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-

carboxamida, enantiómero 1,
2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2,
2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
2-[[3-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-carboxamida,
6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetane-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
2-[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico, y
N-(3-carbamoil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

[00164] En una forma de realización, el compuesto de la invención es N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.

[00165] En otra forma de realización, el compuesto de la invención no es N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.

[00166] En una forma de realización un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

[00167] En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente está presente como la base libre.

[00168] En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable.

[00169] En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente es un solvato del compuesto.

[00170] En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

[00171] Aunque se han enumerado generalmente grupos específicos para cada forma de realización precedentemente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en donde varias formas de realización o cada forma de realización en la Fórmula precedente, así como también otras fórmulas provistas en la presente, se seleccionan entre uno o más de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención incluye todas las combinaciones de dichas formas de realización dentro de su alcance.

[00172] Aunque se han enumerado generalmente grupos específicos para cada forma de realización precedentemente por separado, un compuesto de la invención puede ser uno en donde una o más variables (por ejemplo, grupos R) se selecciona entre una o más formas de realización de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas enumeradas precedentemente. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las combinaciones de variables de cualquiera de las formas de realización descritas dentro de su alcance.

[00173] De manera alternativa, la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una forma de realización, o combinaciones de los mismos también está contemplada en la presente invención.

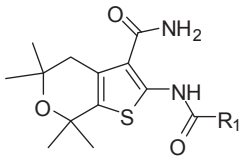
[00174] En ciertos aspectos, la presente invención provee prodrogas y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas precedentes. Las prodrogas son derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos separables por metabolismo y se convierten por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas a los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Dichos ejemplos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

[00175] Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma ácida como en su forma de derivado de ácido, pero la forma de derivado de ácido usualmente presenta ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos, o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (Bundgaard, 1985). Las prodrogas incluyen derivados de ácido conocidos por los especialistas en la materia, como por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido de partida con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido de partida con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido, o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos que son sustituyentes de los compuestos de esta invención son prodrogas preferidas. En algunos casos es deseable

preparar prodrogas de tipo doble éster como por ejemplo (aciloxi)alquilésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Son de particular utilidad los ésteres de C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, arilo, C_7-C_{12} arilo sustituido, y C_7-C_{12} arilalquilo de los compuestos de la invención.

CLÁUSULAS

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo,
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y

- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- C_{3-7} cicloalquilo,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

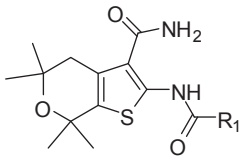
cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- $–OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo;

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

2) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente, o
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo,
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi;

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo;

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

3) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico.

4) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente.

5) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 3 o 4, donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

6) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 4, donde R^2 se selecciona entre F, Cl, CN, oxo, y OH.

7) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 4, donde R^2 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente.

8) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 7, donde R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$,$–OCH_3$, o $-OCH_2-CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente.

9) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 7, o 8, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, o $-OCH_3$.

10) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente.

11) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 10, donde R^1 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo.

12) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 10, donde R^2 es F, Cl, CN, oxo, o OH.

13) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 10, donde R^2 es $-OC(=O)CH_3$.

14) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 10, donde R^2 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente.

15) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 10, donde R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–OCH_3$, o $-OCH_2-CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente.

16) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 14 o 15, donde R^{5a} es F, Cl, OH, CN, o $-OCH_3$.

17) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico.

18) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente.

19) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

cláusula 17 o 18, donde R^1 es fenilo.

20) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es F, Cl, OH, o CN.

21) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

22) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–OCH_3$, o $-OCH_2-CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

23) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 21 o 22, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$.

24) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

25) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

26) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 21 o 22, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, o $-OCH_3$.

27) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

28) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 18, donde R^3 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S.

29) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 25, donde R^3 es pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

30) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 25, donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S.

31) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

cláusula 25, donde R^3 es tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo.

32) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 25, donde R^3 es heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S.

33) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 25, donde R^3 es dihidropiranilo, o tetrahidropiridinilo

34) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 25, donde R^3 es $-NHSO_2-C_{1-4}$ alquilo.

35) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S.

36) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente.

37) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 35 o 36, donde R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

38) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es F, Cl, OH, o CN.

39) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

40) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–OCH_3$, o $-OCH_2-CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, y R^{5b} es como se describe en la cláusula 1.

41) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 39 o 40, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$.

42) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

43) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

44) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 42 o 43, donde R^{5b} es F, Cl, OH, -CN, o $-OCH_3$.

45) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

46) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 45, donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, o S.

47) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 46, donde R^3 es tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo.

48) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 45, donde R^3 es heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S.

49) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 48, donde R^3 es dihidropiranilo, o tetrahidropiridinilo.

50) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^3 es heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S.

51) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 46, donde R^3 es pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

52) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{1-6} alquilo.

53) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente.

54) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 52 o 53, donde R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$,$–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$,

o -$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$.

55) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 53, donde R^4 es F, Cl, OH, o CN.

56) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 53, donde R^4 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico.

57) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 56, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

58) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 53, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente.

59) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 58, donde R^4 es $–OCH_3$, $-OCH_2$-CH_3, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente.

60) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 58 o 59, donde R^{5c} es F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,$–NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$.

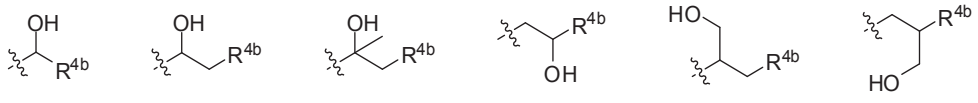
61) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es



donde R^{4a} es C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, CN, C_{1-4} alcoxi, o C_{3-7} cicloalquilo monocíclico.

62) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 61, donde R^{4a} es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo.

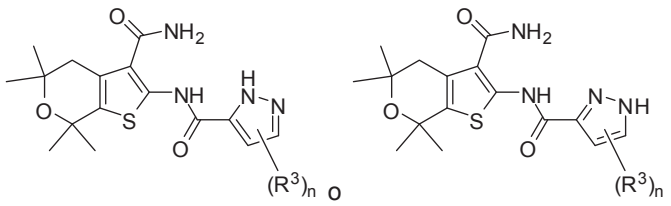
63) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es



donde R^{4b} es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. En una forma de realización particular,

R^{4b} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En una forma de realización más particular, R^{4b} es ciclopropilo.

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



IIa o IIb

donde R^3 es como se describe en la cláusula 1, y el subíndice n es 0, 1 o 2.

65) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde el subíndice n es 0.

66) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde el subíndice n es 1 o 2, donde R^3 se selecciona entre halo, CN, y OH.

67) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde el subíndice n es 1 o 2, donde R^3 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

68) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde el subíndice n es 1 o 2, donde R^3 es $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2-CH_3)$, $–N(CH_2-CH_3)CH_3$, o $–N(CH_2-CH_3)_2$.

69) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde R^3 es C_{2-4} alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

70) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde R^3 es $–CH=CH_2$, $–CH=CH-CH_3$, $–CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, o $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

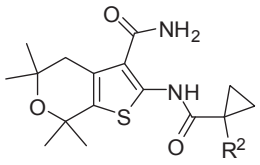
71) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 69 o 70, donde R^{5b} es F, Cl, OH, CN, o $-OCH_3$.

72) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

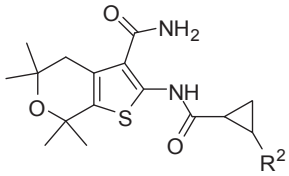
cláusula 69, donde R^3 es $–CH=CH-CH_2-OCH_3$, $–CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $–CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, o $–CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$.

73) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 64, donde el subíndice n es 1 o 2, donde R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, o ciclohexilo.

74) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

donde R^2 es como se describe en la cláusula 1.

75) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 74, donde R^2 se selecciona entre F, Cl, CN, oxo, y OH.

76) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 74, donde R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

77) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 74, donde R^2 es $–OCH_3$, $–OCH_2–CH_3$, $O-CF_3$, $–OCH_2–CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

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

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

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

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

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

efectuar dicho tratamiento.

83) El uso de acuerdo con la cláusula 81, o el método de acuerdo con la cláusula 80, en donde la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

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

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

86) El uso o método de acuerdo con la cláusula 83, en donde la mutación de Clase III es G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, y/o S549N.

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

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

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

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[00176] Cuando se emplea como un farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en el arte farmacéutico y comprenden por lo menos un compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I. En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención que realmente se administra típicamente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto de la invención real que se administra, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[00177] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta de administración que se use, un compuesto de la invención se formula preferiblemente como composiciones inyectables u orales o as pomadas, como lociones o como parches

todos para administración transdérmica.

[00178] Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término “formas de dosificación individuales” hace referencia a unidades físicas discretas que son adecuadas como dosificaciones individuales para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas pre rellenadas, pre medidas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o semejantes en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I habitualmente es un componente menor (entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50% en peso o preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% en peso) en donde el resto son diversos transportadores o vehículos y asistentes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

[00179] Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con soluciones amortiguadoras, agentes de suspensión y de dispersión, colorantes, saborizantes y similares. Las formas solidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de la invención de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un fluidificante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta picante o saborizante de naranja.

[00180] Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina o solución salina amortiguada con fosfato estéril inyectable u otros vehículos inyectables conocidos en el arte. Como antes, el compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I en dichas composiciones típicamente es un componente menor, siendo a menudo entre aproximadamente 0,05 y 10% en peso en donde el resto es el vehículo inyectable, y similares.

[00181] Las composiciones transdérmicas típicamente se formulan como un ungüento o crema tópica que contienen el o los ingredientes activos, en general en una cantidad en un rango entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20% en peso, preferiblemente

entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% en peso. Cuando se formula como ungüento, los ingredientes activos típicamente se combinarán o bien con una base de ungüento parafínica o con una miscible con agua. De manera alternativa, los compuestos activos se pueden formular en una crema con una base cremosa de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en el arte y en general incluyen además a ingredientes para potenciar la penetración dérmica y la estabilidad de los ingredientes activos o de la formulación. Todas dichas formulaciones transdérmicas e ingredientes se incluyen dentro del alcance de esta invención.

[00182] Un compuesto de la invención también se puede administrar mediante un dispositivo transdérmico. Por lo tanto, la administración transdérmica puede llevarse a cabo usando un parche de tipo reservorio o bien de tipo membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

[00183] Los componentes que se describieron previamente para las composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica composiciones son meramente representativos. Otros materiales, así como también otras técnicas de procesamiento y similares se establecen en la Parte 8 de Remington's Farmaceutical Sciences, 17° edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

[00184] Un compuesto de la invención también se puede administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos puede hallarse en Remington's Farmacéutico Sciences (Remington, 1985).

[00185] Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1: Tabletas

[00186] Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso apropiada de 1:2. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede dar forma a tabletas de entre 240 y 270 mg (entre 80 y 90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por tableta) en una prensa para tabletas.

Formulación 2: Cápsulas

[00187] Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse

como polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada en peso de 1:1. La mezcla puede usarse para rellenar cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

Formulación 3: Líquido

[00188] Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg), puede mezclarse con sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg) y la mezcla resultante puede mezclarse, pasarse a través de un tamiz de malla U.S. No. 10, y luego mezclarse con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se pueden diluir con agua benzoato de sodio (10 mg), saborizante, y color y agregarse con agitación. Luego se puede agregar agua suficiente con agitación. Luego se puede agregar agua suficiente adicional para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: Tabletas

[00189] Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación aproximada en peso de 1:2. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede dar forma a tabletas de entre 450 y 900 mg (entre 150 y 300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa para tabletas.

Formulación 5: Inyección:

[00190] Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril amortiguada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6: Tópica

[00191] Se pueden fundir estearil alcohol (250 g) y un petrolato blanco (250 g) a aproximadamente 75ºC y luego se puede agregar una mezcla de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato de sodio (10 g), y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se puede agitar hasta que se forme un gel.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[00192] En una forma de realización, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina. En una forma de realización particular, la presente invención provee compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en tratamiento de la fibrosis

quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

[00193] En otra forma de realización, la presente invención provee compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

[00194] En una forma de realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro terapéutico agente. En una forma de realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento para la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

[00195] Además de los aspectos del método de tratamiento, esta invención provee métodos de tratamiento para un mamífero que sufre de fibrosis quística, en donde los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o uno o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente a un paciente que lo necesite. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV y/o VI.

[00196] Un compuesto de la invención puede administrarse como el active agente solo o se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo a otros compuestos que demuestran la misma o similar actividad terapéutica y que se determinó que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. En una forma de realización específica, la co-administración de dos (o más) agentes permite usar dosis significativamente menores de cada uno, reduciendo de esa forma los efectos secundarios vistos.

[00197] En una forma de realización, se administra un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como medicamento. En una forma de realización específica, dicha composición farmacéutica adicionalmente comprende un ingrediente activo adicional.

[00198] En una forma de realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento de la fibrosis quística, en donde los agentes particulares incluyen, pero en un sentido no taxativo, a antibióticos (por ejemplo aminoglicósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacina azitromicina), expectorantes (por ejemplo solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa, denufosol), correctores de CFTR (por ejemplo VX-809, VX-661, VX-983), suplementos de enzima pancreática (por ejemplo pancreatina, pancrelipasa).

[00199] Mediante la co-administración se incluye a cualquier medio de administración de dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para el especialista. A pesar de que los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una formulación individual, esto no es esencial. Los agentes se pueden administrar en formulaciones diferentes y a tiempos diferentes.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

General

[00200] Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida de fácil acceso, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de procesamiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera); también es posible usar otras condiciones de procesamiento, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o los solventes particulares usados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por aquél entrenado en la técnica utilizando procedimientos de optimización convencionales.

[00201] Adicionalmente, como será evidente para los especialistas en el arte, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales se vean sometidos a reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en el arte (Wuts y Greene, 2012).

[00202] Los siguientes métodos se presentan con detalles con respecto a la preparación de un compuesto de la invención definido precedentemente y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención se puede preparar a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un especialista en el arte de la síntesis orgánica.

[00203] Todos los reactivos fueron de grado comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se defina de otra manera. Se usaron solventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones que se condujeron bajo una atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron solventes de grado reactivo, a menos que se especifique de otra manera. La cromatografía en columna se condujo en gel de sílice 60 (35-70 µm). La cromatografía en capa delgada se llevó a cabo usando placas F-254 recubiertas previamente con gel de sílice (0,25 mm de espesor). Los espectros de 1H NMR se registraron con un espectrómetro de NMR Bruker DPX 400 (400 MHz o un espectrómetro de NMR Bruker Advance 300 (300 MHz). Los desplazamientos

químicos (δ) para los espectros de 1H NMR se informan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, CHCl3 (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se indican como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m), ancho (br) o combinaciones de los mismos. Los espectros de electroatomización MS se obtuvieron con una plataforma Waters en el espectrómetro LC/MS o con un Waters Acquity H-Clase UPLC acoplado a un espectrómetro Waters 3100 con detector de masa. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm, 2,1 mm de DI x 50 mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm, 2,1 mm de DI x 30 mm L o Waters Xterra MS de 5 µm C18, 100 x 4,6 mm. Los métodos emplearon ya sea gradientes de MeCN/H2O (el H2O contiene ya sea 0,1% de TFA o 0,1% de NH3) o gradientes de MeOH /H2O (el H2O contiene 0,05% de TFA). El calentamiento en microondas se efectuó con un equipo Biotage Initiator.

[00204] Las mezclas racémicas se separaron con un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak 1A (10 x 250 mm, 5 µm). Solventes usados: iPrOH y tBME. Como alternativa, la separación se efectuó usando un sistema SFC2. Columna usada: Lux Cellulose-4. Solventes usados: CO2 y MeOH. La pureza enantiomérica se determinó con un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak IA (4,6 x 250 mm, 5 µm). Solventes usados: iPrOH y tBME.

[00205] Listado de abreviaturas usadas en la sección experimental:

Abreviatura	**Definición**
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
MeCN	acetonitrilo
DMF	N,N-dimetilformamida
Cat.	Cantidad catalítica
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
LC-MS	Cromatografía líquida y espectrometría de masa
EtOAc	acetato de etilo
APCI	ionización química a presión atmosférica

Rt	tiempo de retención
s	singulete
br s	Singulete ancho
m	multiplete
min	minuto
ml	mililitro
µl	microlitro
g	gramo(s)
mg	Miligramo
PS-CDI	carbonildiimida sobre soporte polimérico
PS-trisamina	trisamina sobre soporte polimérico
TEA	Trietilamina
mmol	Milimoles
HPLC	cromatografía líquida de

	alta presión
NMP	*N*-metilpirrolidona;
AcCl	Cloruro de acetilo
ppm	Partes por millón
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
$Pd_2(dba)_3$	Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo
Comp.	Compuesto
Mét	Método
Int	Intermediario
PM	Peso molecular

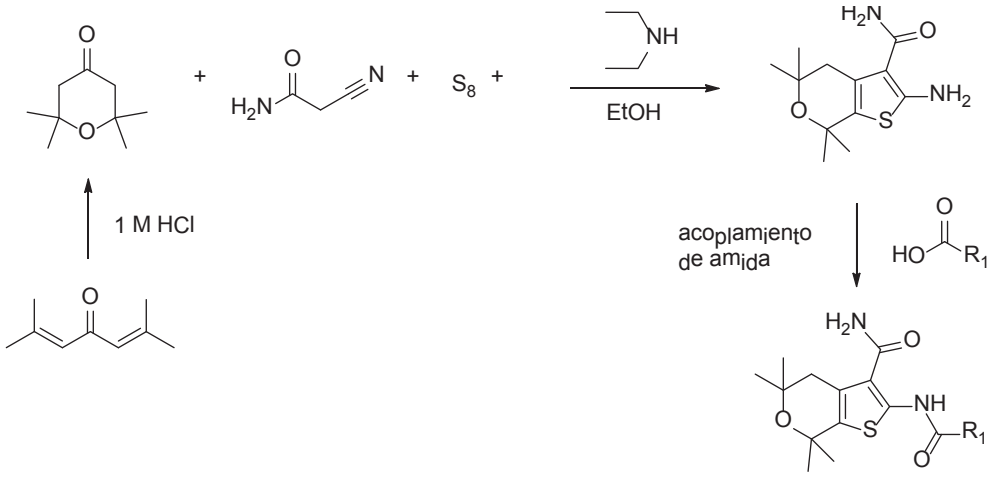
Mes	Peso molecular medido
NA	No activo
$Pd(dppf)Cl_2.DCM$	Dicloruro de 1,1,1´-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) diclorometano
µm	micrometro
tBME	*ter*-butilmetiléter
*i*PrOH	*iso*-propanol
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMA	dimetilacetamida
NaOEt	etóxido de sodio
quir sep	Separación quiral
*t*BuOLi	ter-butóxido de litio

PREPARACIÓN SINTÉTICA DEL COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

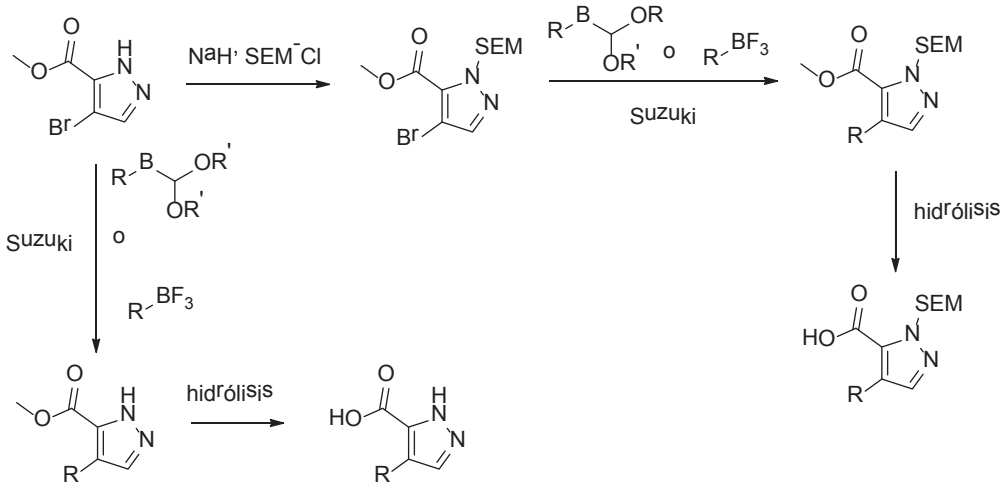
Ejemplo 1. ***Métodos generales de síntesis***

[00206] Los compuestos de la invención y los ejemplos comparativos pueden producirse de acuerdo con los siguientes esquemas.

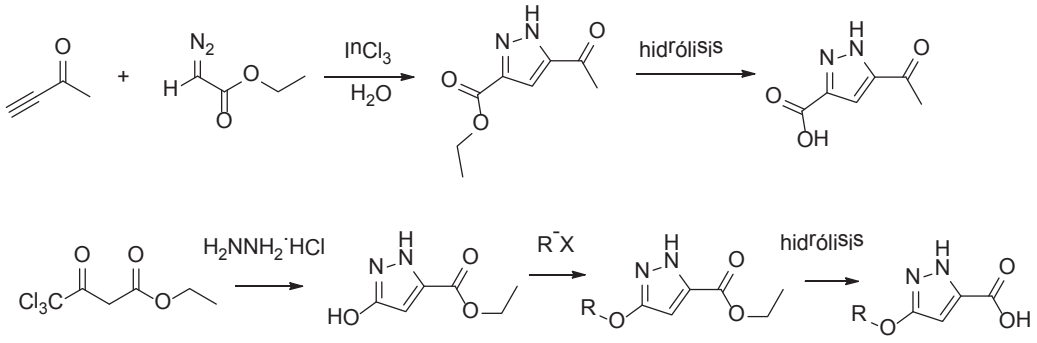
Esquema 1: síntesis del núcleo y acoplamiento de amida consecutivo



Esquema 2: síntesis de derivados de pirazol 4-sustituidos

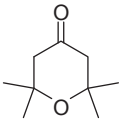


Esquema 3: síntesis de derivados de pirazol 3-sustituidos



Ejemplo 2. ***Síntesis de intermediarios***

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



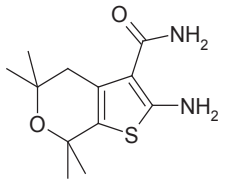
[00207] Se mezcla forona o 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona (1 eq) con una solución acuosa de HCl 1 M y la emulsión obtenida se agita a 40°C durante 6 días. La fase acuosa se extrae con DCM, y la fase orgánica se concentra y se purifica mediante destilación para dar el producto deseado.

Síntesis alternativa del Intermediario 2

[00208] Un reactor de 20 L se carga con HCl acuoso 6M y se calienta hasta 30 °C. Se agrega forona fundida agitando enérgicamente a 40°C durante hasta 3 h hasta completarse la reacción. La solución resultante luego se enfría a 30°C y se extrae con 4 x

1 L de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de $NaHCO_3$ (400 mL) y se secan sobre Na_2SO_4. La mezcla cruda resultante luego se concentra bajo vacío, y finalmente se purifica mediante destilación.

Intermediario 3: amida de ácido 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxílico



Ruta 1:

[00209] A un recipiente que contiene 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (Int 2, 1 eq), se agrega cianoacetamida (1 eq), azufre (0,9 eq) y dietilamina (1,1 eq). Luego se agrega EtOH y la mezcla resultante se agita a 40°C durante la noche. La reacción se diluye con agua y se concentra parcialmente mediante evaporación causando la precipitación de un sólido que se separa mediante filtración. La almohadilla luego se lava con agua y hexano para dar el producto deseado.

Síntesis alternativa 1 del Intermediario 3

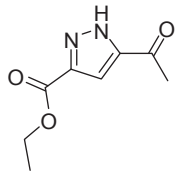
[00210] Se calienta 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (Int 2, 1 eq), cianoacetamida (1,1 eq) y morfolina (1,5 eq) en EtOH a 80°C bajo una atmósfera inerte. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla se enfría, y se agrega azufre (1,1 eq). Luego, la mezcla se calienta a 80°C durante la noche, luego se concentra al vacío y se extrae con NH_4Cl saturado y $NaHCO_3$. La fase orgánica luego se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El residuo obtenido finalmente puede purificarse mediante cromatografía en columna.

Síntesis alternativa 2 del Intermediario 3

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

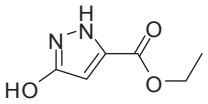
succión con vacío, y luego en el horno de vacío a 40°C durante 3d para obtener el producto deseado.

Intermediario 7: etiléster de ácido 5-acetil-1H-pirazol-3-carboxílico



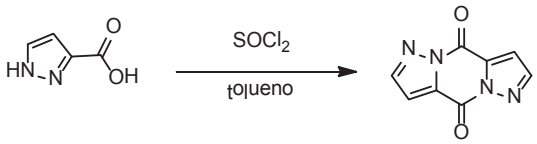
[00211] Se agrega but-3-in-2-ona (Int 5, 1 eq) y etiléster de ácido diazoacético (Int 6, 1,1 eq) a una solución de $InCl_3$ (0,2 eq) en agua y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se seca y se evapora para dar el producto deseado.

Intermediario 9: etiléster de ácido 5-hidroxi-2H-pirazol-3-carboxílico



[00212] Se mezcla etiléster de ácido 4,4,4-tricloro-3-oxo-butírico (Int 8, 1 eq) y H_2NNH_2.HCl (1,1 eq) en EtOH. La mezcla resultante se somete a reflujo durante la noche. La mezcla luego se evapora y el material crudo obtenido se purifica mediante cromatografía para dar Int 9 y etiléster de ácido 5-etoxi-2H-pirazol-3-carboxílico (Int 10).

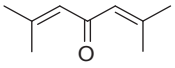
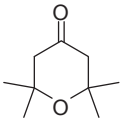
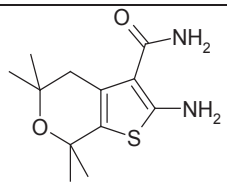
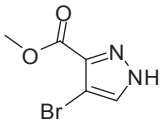
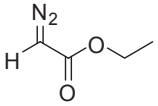
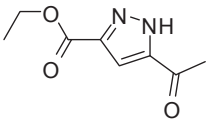
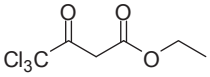
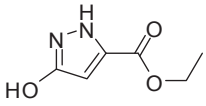
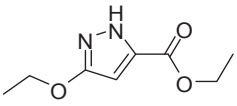
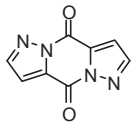
Intermediario 11: Dipirazolo[1,5-a;1',5'-d]pirazin-4,9-diona



[00213] Se suspenden 10 g (89 mmol) de ácido pirazolcarboxílico en tolueno 100 mL a temperatura ambiente. Luego se agregan 2 equivalentes de cloruro de tionilo, seguidos por una cantidad catalítica de DMF (0,5 ml). La mezcla se agita durante 1h a 75ºC. Luego de 1h a 70 ºC, la reacción se enfría a temperatura ambiente, el material sólido se recoge mediante filtración, se lava con tolueno y se resuspende en DCM. Se agrega trietilamina (2 equivalentes) y la suspensión se agita durante 2h a temperatura ambiente. El producto se recoge mediante filtración, se lava con DCM y se seca a 40ºC bajo vacío para dar el producto deseado.

Tabla I. Intermediarios ilustrativos para los compuestos de la invención

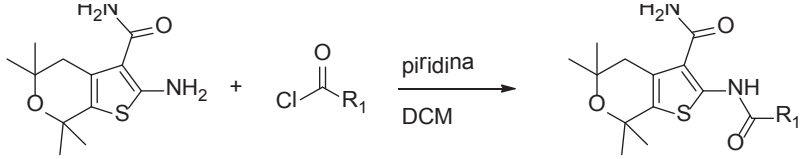
Int	Estructura	MP	PM	Mes

Int	Estructura	MP	PM	Mes
1		Disponible comercialmente	138	139
2		Disponible comercialmente o Int1	156	157
3		Int 2	254	238
4		Disponible comercialmente	205	205-207
5		Disponible comercialmente	68	NA
6		Disponible comercialmente	114	NA
7		Int 5, Int 6	182	183
8		Disponible comercialmente	69	NA
9		Int 8	156	157
10		Int 8	184	185
11		Disponible comercialmente	188	–

Ejemplo 3. ***Métodos generales de síntesis para la preparación de los compuestos***

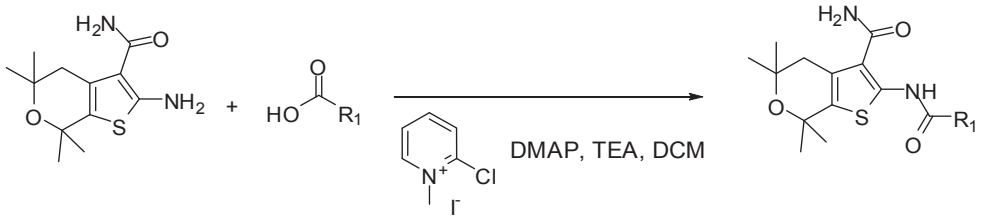
de la invención

Método A1: acoplamiento de amida con cloruros de ácido



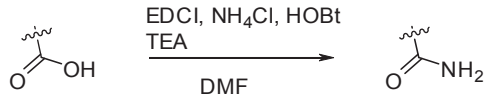
[00214] El amino-tiofeno (1 eq) se mezcla con DCM y piridina (1,5 eq). Esta mezcla se enfría en un baño de hielo. El cloruro de ácido (1,15 eq) obtenido por medio del Método B o de una fuente comercial se disuelve en DCM y se agrega a esta mezcla. Cuando se completa la adición, el baño de hielo se elimina y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente 1-2 horas. La mezcla luego se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método A2: acoplamiento de Mukaiyama



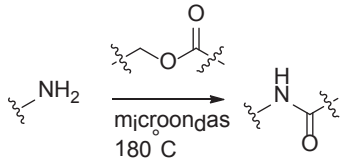
[00215] Un recipiente de reacción se carga con el amino-tiofeno (1 eq), ácido carboxílico (2 eq), DMAP (0,5 eq), TEA (4 eq) y ioduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2 eq) en DCM. Luego de agitar la mezcla a 50°C durante 2 h, la mezcla se enfría, se diluye con DCM y se lava con $NaHCO_3$ acuoso. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación provee un residuo crudo que se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método A3: formación de amida primaria



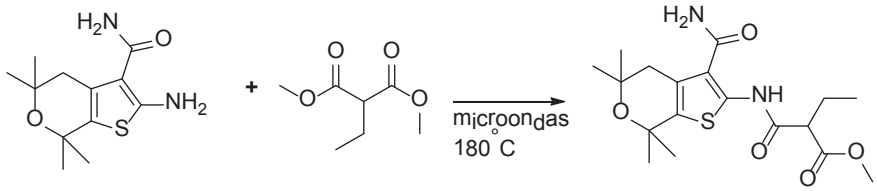
[00216] El ácido (1 eq) se disuelve en DMF y se agrega NH_4Cl (2 eq), TEA (2 eq), HOBt (1,5 eq) y EDC (1,5 eq). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La fase orgánica se evapora y el material crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método A4: acoplamiento de amida con ésteres



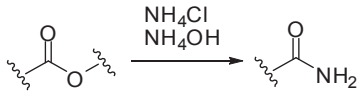
[00217] La amina (1 eq) se mezcla con el éster (10 eq) y la mezcla resultante se calienta a alta temperatura (180°C o más) en un horno de microondas. Luego de 30 min, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La evaporación de la fase orgánica provee un residuo que se usa sin modificaciones en el siguiente paso.

Ejemplo ilustrativo: metiléster de ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-butírico



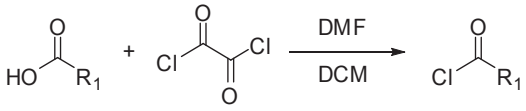
[00218] La amina (100 mg, 0,39 mmol) se mezcla con dimetiléster de ácido 2-etil-malónico (0,6 mL, 3,99 mmol) y la mezcla resultante se calienta 180°C en el horno de microondas. Luego de 30 min, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La evaporación de la fase orgánica provee un residuo que se usa sin modificaciones.

Método A5: formación de amida



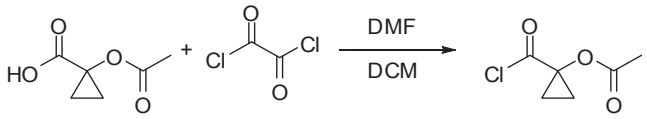
[00219] El éster (1 eq) se mezcla con NH_4Cl (spatula) y una solución de NH_4OH. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica luego se seca y se evapora. El producto deseado se obtiene por purificación cromatográfica.

Método B: formación de cloruro de ácido.



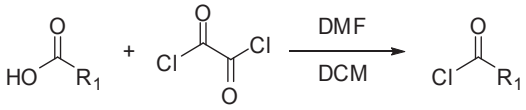
[00220] El ácido (1 eq) se disuelve en DCM y se trata con cloruro de oxalilo (10 eq) y unas pocas gotas de DMF. La mezcla se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1,5h. La mezcla luego se evapora, y el material crudo se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: 1-clorocarbonil-ciclopropiléster de ácido acético



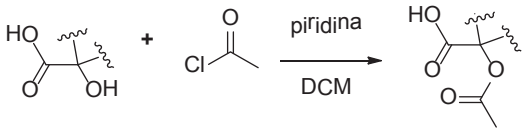
[00221] Una solución de ácido 1-acetoxi-ciclopropancarboxílico (100 mg, 0,69 mmol) en DCM (1 mL) se trata con cloruro de oxalilo (0,59 mL, 6,9 mmol) y una gota de DMF y luego se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1 h. El solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporan (varias veces lavando con DCM) para dar el cloruro de ácido (72,7 mg), que se usa en el siguiente paso sin modificaciones.

Método B2: formación de cloruro de ácido.



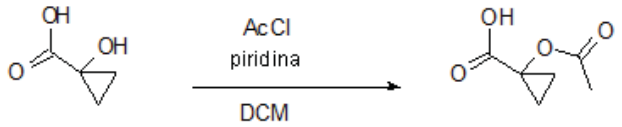
[00222] El ácido (1 eq) se disuelve en DCM y se trata con cloruro de oxalilo (10 eq) y unas pocas gotas de DMF. La mezcla se agita a 45°C en un tubo sellado durante 1,5h. La mezcla luego se evapora, y el material crudo se usa sin modificaciones.

Método C1: protección de acetilo de hidroxi-ácidos



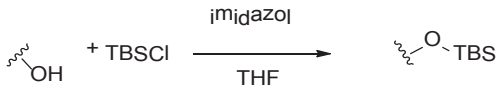
[00223] El alcohol (1 eq) se mezcla con piridina (1,2 eq) y DCM y la solución resultante se enfría a 0°C. Después de agregar por goteo AcCl (1 eq), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla luego se lava con NH_4Cl acuoso y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: ácido 1-acetoxi-ciclopropancarboxílico



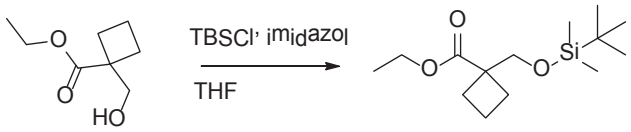
[00224] Una solución de ácido 1-hidroxi-ciclopropancarboxílico (100 mg, 0,98 mmol) y piridina (100 µL) en 3 mL de DCM se enfría a 0°C. Una solución de cloruro de acetilo (80 µL, 1,18 mmol) en 3 mL de DCM luego se agrega por goteo a la mezcla helada. Luego de la adición, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3h. Luego, la mezcla se lava con NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se combinan, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se evapora para dar el producto deseado que se usa sin modificaciones.

Método C2: protección TBS de grupos hidroxilo



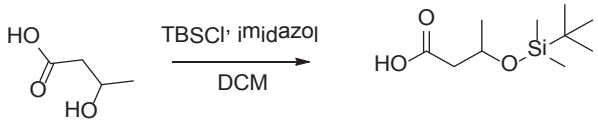
[00225] El alcohol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Después de la adición de imidazol (1,4 eq) y TBSCl (1,2 eq), la solución se agita a 0°C durante 30 min. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación provee un residuo que se disuelve en EtOAc. Esta fase orgánica se extrae con NH_4Cl. La fase orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: etiléster de ácido 1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutancarboxílico)



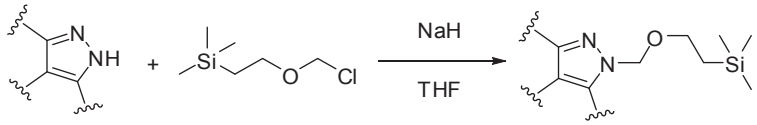
[00226] El alcohol (400 mg, 2,5 mmol) se disuelve en THF seco (4 mL). La solución se enfría a 0°C y se agrega imidazol (238 mg, 3,5 mmol) y TBSCl (457 mg, 3,0 mmol). Luego de 30 min, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentra bajo vacío, y el residuo se redisuelve en EtOAc. Esta fase orgánica se extrae con NH_4Cl. La fase orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: ácido 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-butírico



[00227] Se disuelve ácido 3-hidroxi-butírico (500 mg, 4,8 mmol) en una mezcla de TBSCl (1,5 g, 10,1 mmol) en DCM seco (48 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante luego se filtra y los residuos obtenidos se lavan con DCM, luego se agita en Et_2O y se filtra. El filtrado obtenido se evapora para dar el producto deseado que se usa sin modificaciones.

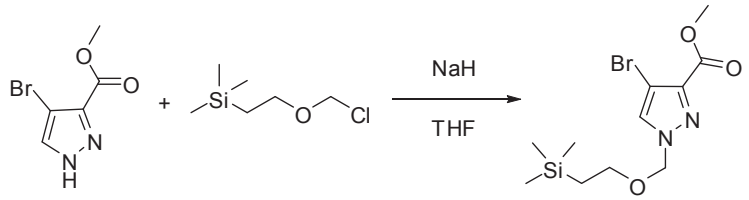
Método C3: protección SEM de pirazoles



[00228] El pirazol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Luego de la adición de NaH

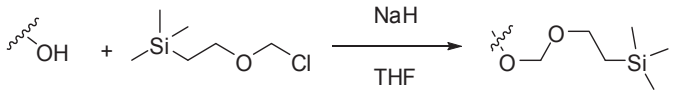
(1,5 eq), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N_2 durante 30 min. Luego, se agrega SEM-Cl (1,5 eq) lentamente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se detiene con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: metiléster de ácido 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



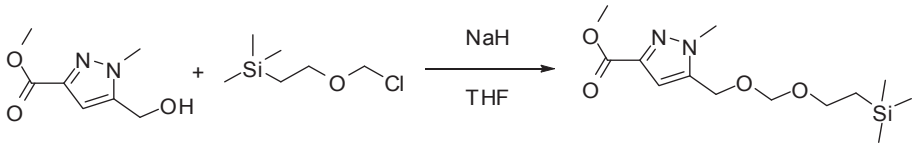
[00229] El pirazol (Int 4, 2 g, 9,76 mmol) se disuelve en THF seco (20 mL) a 0°C. Luego de la adición de NaH (60% en peso, 584 mg, 14,6 mmol), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N_2 durante 30 min. Luego, se agrega SEM-Cl (2,58 mL, 14,6 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se detiene con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Método C4: protección SEM de alcoholes



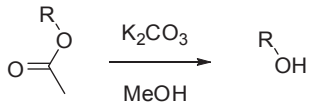
[00230] El alcohol (1 eq) se disuelve en THF seco a 0°C. Después de la adición de NaH (1,3 eq), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N_2 durante 30 min. Luego, se agrega SEM-Cl (1,2 eq) lentamente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. En caso de restar material de partida, se agrega más NaH y SEM-Cl. Finalmente, la mezcla se detiene con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: metiléster de ácido 1-metil-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico



[00231] Comenzando a partir del alcohol disponible comercialmente (170 mg, 1 mmol), se prepara una solución en THF seco (2 mL) a 0°C. Después de la adición de NaH (60% en peso, 44 mg, 1,3 mmol), la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de N_2 durante 30 min. Luego, se agrega SEM-Cl (0,212 mL, 1,2 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega más cantidad de NaH (22 mg, 0,65 mmol) y SEM-Cl (0,1 mL, 0,6 eq) y la reacción luego se agita a 80°C durante 4 h. Finalmente, la mezcla se detiene con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se aísla, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

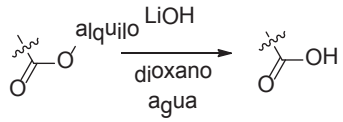
Método D1: desprotección de acetilo



[00232] El éster de acetilo (1 eq) se disuelve en MeOH y se trata con K_2CO_3 (2 eq) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega más K_2CO_3 (2 eq) y la mezcla obtenida se calienta a 60°C durante otras 5 h. La evaporación provee un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

[00233] En lugar de usar K_2CO_3 en MeOH, de manera alternativa, puede usarse LiOH (3 eq) en una mezcla de MeOH-agua.

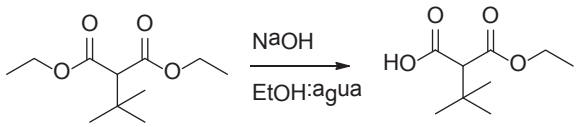
Método D2: hidrólisis de éster



[00234] El éster (1 eq) se mezcla con LiOH (3 eq) en una mezcla de dioxano:agua (2:1). La mezcla se agita a 40°C durante 3 h. La evaporación provee una fase acuosa que se acidifica a pH = 1. Se forma una suspensión que se filtra para proveer el producto deseado como un sólido.

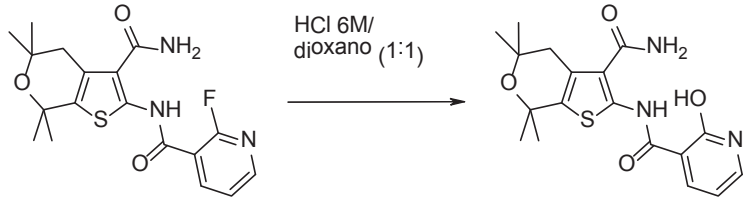
[00235] El ácido deseado también puede aislarse por extracción con EtOAc o DCM. El secado y la evaporación del solvente orgánico luego provee el ácido que puede usarse sin modificaciones. En lugar de LiOH, también puede usarse NaOH. El dioxano puede reemplazarse por otros solventes orgánicos que son miscibles con agua como MeOH o EtOH.

Ejemplo ilustrativo: monoetiléster de ácido 2-tert-butil-malónico



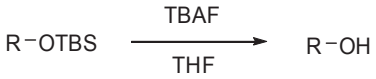
[00236] El dietiléster de ácido 2-tert-butil-malónico disponible comercialmente (1 g, 4,6 mmol) se disuelve en EtOH (7 mL). Se agrega una solución de NaOH 1N (5,06 mL, 5,06 mmol) y la mezcla resultante se agita a 40°C durante la noche. Luego, la mezcla se acidifica a pH = 1 con HCl. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para dar el producto deseado.

Método D3: hidrólisis a piridona



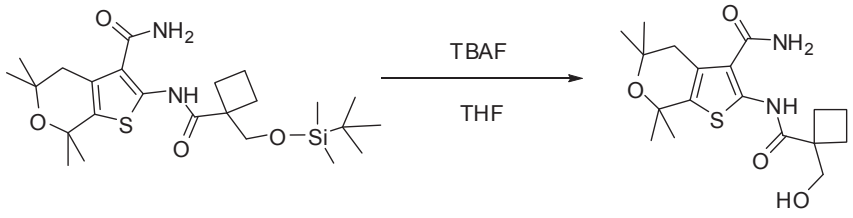
[00237] La 2-fluoropiridina se disuelve en una mezcla de HCl_{aq} 6 M y dioxano. La mezcla se calienta durante 6 h a 70°C. La evaporación provee una fase acuosa que se detiene con una solución saturada de K_2CO_3. La suspensión obtenida se filtra para dar un sólido que se lava con agua. La trituración de este sólido con MeOH provee el producto deseado.

Método D4: desprotección TBS



[00238] El sililéter (1 eq) se disuelve en THF seco y esta solución se enfría a 0°C. Se agrega TBAF (1,1 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

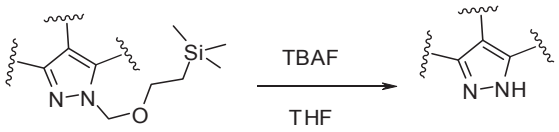
Ejemplo ilustrativo: 2-(1-(hidroximetil)ciclobutancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



[00239] El sililéter (474 mg, 0,99 mmol) se disuelve THF seco (1,5 mL) y esta solución se enfría a 0°C. Se agrega TBAF (1,09 mL de una solución en THF 1 M, 1,08 mmol) y la

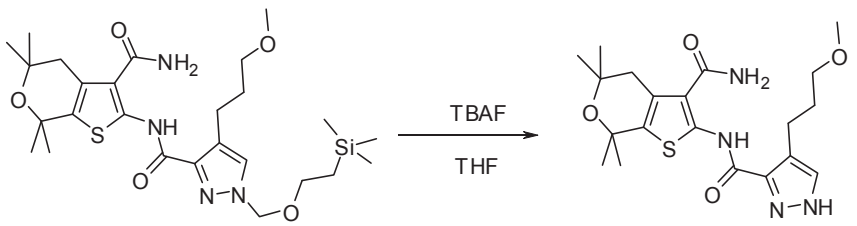
mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método D5: desprotección SEM de pirazoles



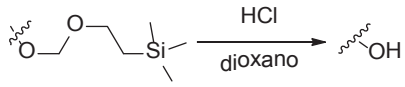
[00240] El pirazol protegido con SEM (1 eq) se disuelve en THF junto con TBAF (solución en THF 1 M, 3 eq). La solución resultante se calienta a 70°C durante la noche en un tubo de microondas sellado bajo una atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción se evapora y el material crudo obtenido se diluye con EtOAc. La fase orgánica se extrae con salmuera y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa.

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



[00241] El pirazol protegido con SEM (25 mg, 0,046 mmol) se disuelve en THF (1 mL) junto con TBAF (solución en THF 1 M, 136 µL, 0,438 mmol). La solución resultante se calienta a 70°C durante la noche en un tubo de microondas sellado bajo una atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción se evapora y el material crudo obtenido se diluye con EtOAc. La fase orgánica se extrae con salmuera y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

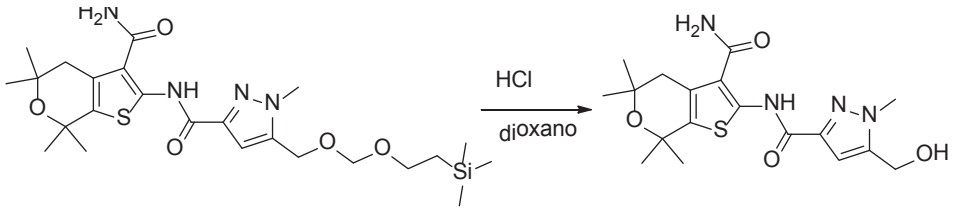
Método D6: desprotección SEM de alcoholes



[00242] El alcohol protegido con SEM (1 eq) se disuelve en dioxano y se agrega una solución de HCl en dioxano 4M (1 eq) a esta mezcla. Luego de agitar a 50°C durante 1 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un material crudo que se purifica por cromatografía preparativa.

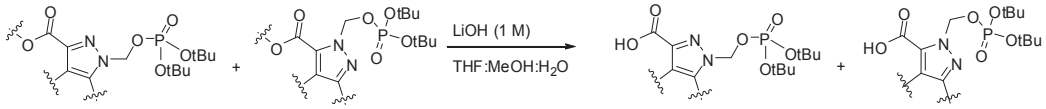
Ejemplo ilustrativo: N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-

(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida



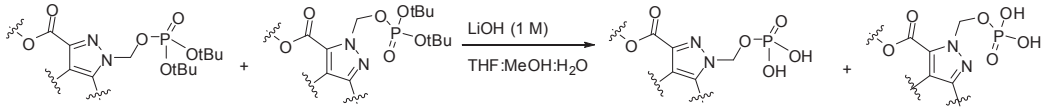
[00243] El alcohol protegido con SEM (523 mg, 1 mmol) se disuelve en dioxano (10 mL) y se agrega una solución de HCl en dioxano 4M (0,25 mL, 1 mmol) a esta mezcla. Luego de agitar a 50°C durante 1 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un material crudo que se purifica por cromatografía preparativa.

Método D7: hidrólisis de éster



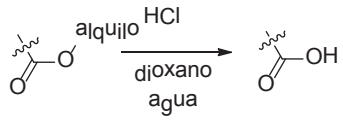
A una solución del éster (1 eq) en THF:MeOH:H_2O, se agrega LiOH (1 eq). La mezcla resultante se agita a 45°C. Luego, la mezcla de reacción se diluye con agua y se agrega LiOH (solución 1M) hasta pH = 10. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 después de lo cual la fase acuosa se acidifica hasta pH = 3 usando solución de HCl 1M. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones.

Método D8: hidrólisis de éster de fosfato



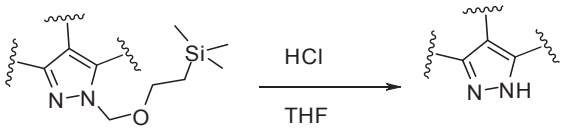
[00244] El éster de fosfato (1eq) se disuelve en una mezcla de acetona y H_2O (1:1) y se agita a 40°C durante la noche. La mezcla luego se evapora parcialmente y la fase acuosa obtenida se basifica con una solución acuosa de NH_4OH. Esta solución se extrae con DCM. La solución acuosa luego se acidifica usando HCl en H_2O 12 M. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca y se evapora. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado. Usando cromatografía preparativa, pueden separarse los 2 regioisómeros.

Método D9: hidrólisis de éster



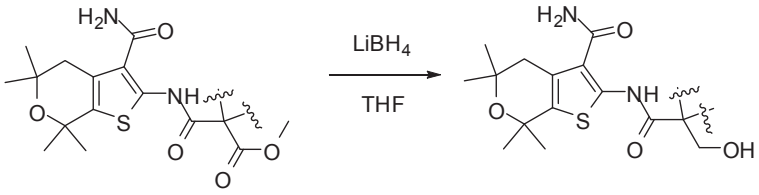
El éster se agrega a una mezcla de HCl_{aq} 2 M:dioxano (1:1). La mezcla resultante se calienta a 70°C durante la noche. El producto deseado puede obtenerse por extracción con solventes orgánicos como EtOAc o DCM. De manera alternativa, el producto deseado puede obtenerse evaporando la mezcla de reacción y purificando el material crudo obtenido mediante cromatografía.

Método D10: desprotección SEM de pirazoles usando HCl



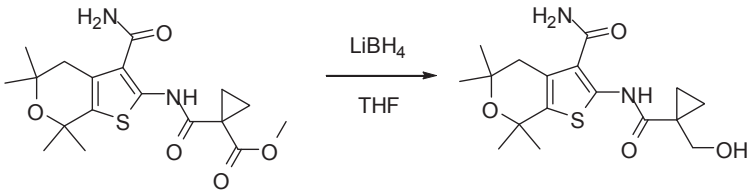
[00245] El pirazol protegido con SEM (1 eq) se disuelve en THF y se agrega una solución de HCl en dioxano 4M (3 eq) a esta mezcla. La mezcla se agita a 50°C. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora para dar un material crudo que se purifica mediante cromatografía para dar el producto deseado.

Método E_1: reducción de éster con $LiBH_4$



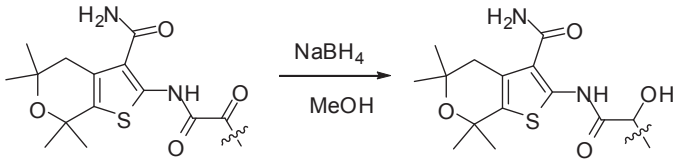
[00246] El éster (1 eq) se pesa en un recipiente junto con $LiBH_4$ (3 eq). El recipiente se coloca en un baño de hielo y luego se agrega THF seco. Cuando se agrega el solvente, la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h, se agregan otros 3 eq de $LiBH_4$ y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la reacción se detiene con HCl 2 M. El solvente orgánico se evapora y la mezcla obtenida se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra bajo vacío, y el residuo se purifica por cromatografía preparativa.

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



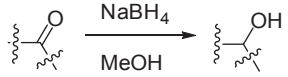
[00247] El éster (900 mg, 2,34 mmol) se pesa junto con $LiBH_4$ (153 mg, 7,02 mmol) en un recipiente. El recipiente se coloca en un baño de hielo y se agrega THF seco (20 mL) lentamente. Luego de agitar durante 5 min, el baño de hielo se elimina y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h, se agrega otra porción de $LiBH_4$ (153 mg, 7,02 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla luego se agita durante la noche. La reacción luego se detiene con HCl 2 M. La evaporación del THF provee una fase acuosa que se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra bajo vacío, y el residuo se purifica por cromatografía preparativa.

Método E_2: reducción de cetona con $NaBH_4$

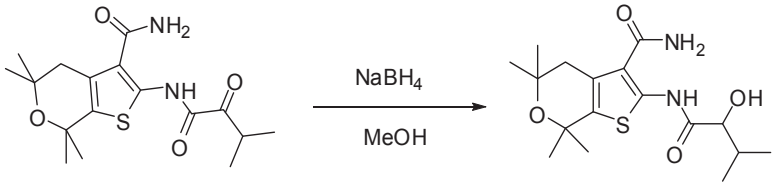


[00248] La cetona (1 eq) se disuelve en MeOH y la solución resultante se enfría a 0°C. Se agrega $NaBH_4$ (2 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el compuesto deseado.

[00249] El mismo método puede aplicarse para la reducción de aldehído



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

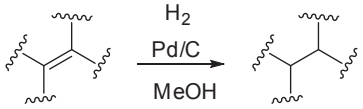


[00250] La cetona (338 mg, 0,96 mmol) se disuelve en MeOH (3,3 mL) y la solución resultante se enfría a 0°C. Se agrega $NaBH_4$ (67 mg, 1,92 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detiene con agua y se extrae con

EtOAc. La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el compuesto deseado.

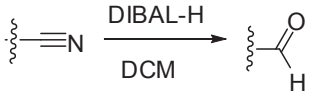
[00251] Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen mediante purificación en una columna quiral.

Método E_3: reducción de alqueno con H_2 y Pd/C



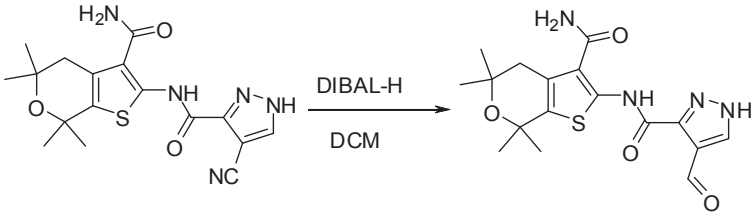
[00252] El alqueno (1 eq) se disuelve en MeOH junto con Pd/C (10 % en peso, 0,1 eq) y se aplica un globo de H_2. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla luego se filtra sobre celite y el líquido resultante se concentra para dar un residuo que se usa sin modificaciones o se purifica por cromatografía preparativa.

Método E_4: reducción de nitrilo con DIBAL-H



[00253] El nitrilo (1 eq) se disuelve en DCM y la solución resultante se enfría a -78°C bajo atmósfera de N_2. A esta mezcla, se agrega una solución de DIBAL-H en hexano (1 M, 4 eq). La reacción se agita a -78°C durante 15 min, después de lo cual se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se agrega más DIBAL-H dependiendo de la conversión del nitrilo de partida. Luego, la mezcla se detiene con agua y sal de Rochelle. La extracción con DCM provee una fase orgánica que se seca y se filtra sobre sílice. Luego de la evaporación, se obtiene un residuo que se usa sin modificaciones.

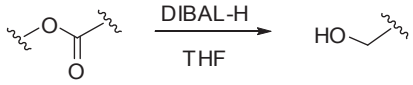
Ejemplo ilustrativo: (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico



[00254] El nitrilo (250 mg, 0,67 mmol) se disuelve en DCM (4 mL) y la solución resultante se enfría a -78°C bajo atmósfera de N_2. A esta mezcla, se agrega una solución de DIBAL-H en hexano (1 M, 2,68 mL, 2,68 mmol). La reacción se agita a -78°C durante 15 min, después de lo cual se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se agrega más DIBAL-H (2 mL, 2 mmol) a -78°C. La solución se deja

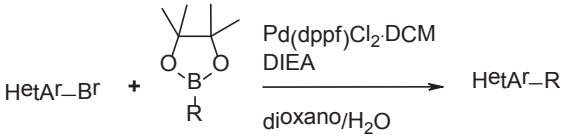
alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante otra 1 h. Luego, la mezcla se detiene con agua y sal de Rochelle. La extracción con DCM provee una fase orgánica que se seca y se filtra sobre sílice. Luego de la evaporación, se obtiene un residuo que se usa sin modificaciones.

Método E_5: reducción de éster con DIBAL-H



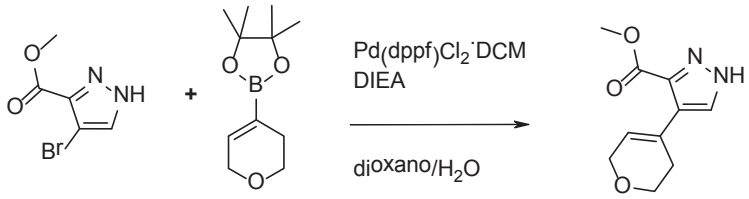
[00255] El éster (1 eq) se disuelve en THF seco a -78°C. Se agrega una mezcla de DIBAL-H en hexanos (2,2 eq) por goteo a la mezcla bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante 10 min a -78°C, después de lo cual la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente. Si la reacción resulta incompleta, puede agregarse más eq. de DIBAL-H. Luego, la mezcla se diluye con HCl acuoso (2M) y se extrae con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secan y se evapora. El material crudo obtenido puede usarse sin modificaciones o purificarse mediante cromatografía para dar el producto deseado.

Método F_1: acoplamiento de Suzuki



[00256] El bromuro de heteroarilo (1 eq) se mezcla con el éster borónico (1,25 eq), Pd(dppf)Cl_2.DCM (0,07 eq) y DIEA (2,5 eq) en una mezcla de dioxano:agua (2:1). La mezcla de reacción se calienta a 110°C hasta completarse la reacción. La dilución con DCM provee una fase orgánica que se lava con agua. Luego, la fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones o se purifica por cromatografía preparativa.

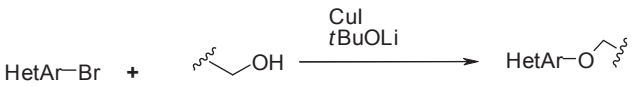
Ejemplo ilustrativo: metiléster de ácido 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



[00257] El pirazol (Int 4, 200 mg, 0,976 mmol) se mezcla con el éster borónico (256 mg, 1,22 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (56 mg, 0,068 mmol) y DIEA (425 µL, 2,43 mmol) en una mezcla de dioxano:agua (2:1, 3 mL). La mezcla de reacción se calienta a 110°C en el

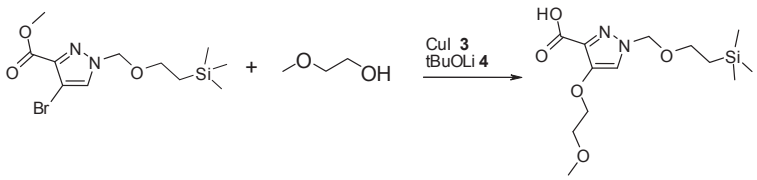
microondas durante 2 h. La dilución con DCM provee una fase orgánica que se lava con agua. Luego, la fase orgánica se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones o se purifica por cromatografía preparativa.

Método F_2: acoplamiento catalizado por Cu de alcoholes



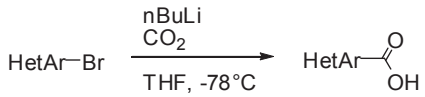
[00258] El bromuro de heteroarilo (1 eq) se mezcla con CuI (0,05 eq) y *t*BuOLi (3,0 eq). El alcohol se usa como solvente. La mezcla de reacción se calienta a 120°C en el microondas hasta completarse la reacción. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones o que se purifica mediante cromatografía.

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



[00259] El pirazol (1,10 g, 3,28 mmol) se mezcla con etilenglicol (6 mL). Se agregan CuI (31 mg, 0,164 mmol) y *t*BuOLi (789 mg, 9,85 mmol). La mezcla se calienta en el microondas a 120°C hasta completarse la reacción. Durante la reacción, el éster se hidroliza. Luego, la mezcla se diluye con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se acidifica hasta pH = 7 y se extrae con EtOAc. Esta fase orgánica se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones.

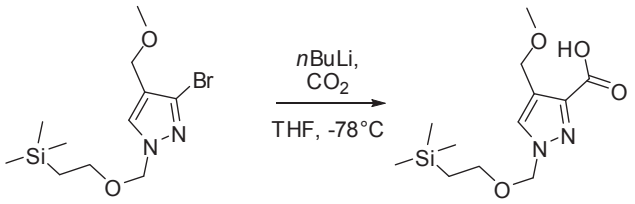
Método F_3: Carboxilación



[00260] El bromuro de heteroarilo (1 eq) se disuelve en THF seco a -78°C. Una mezcla de nBuLi en hexanos (1,2 eq) se agrega por goteo a esta mezcla. Luego de agitar durante 10 min, se burbujea gas CO_2 a través de la mezcla. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se detiene con agua. La mezcla acuosa se lleva a pH~10 y se extrae con EtOAc. La fase acuosa luego se acidifica hasta pH ~3 y se extrae con EtOAc. La fracción orgánica resultante se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones.

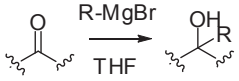
Ejemplo ilustrativo: ácido 4-metoximetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-

carboxílico



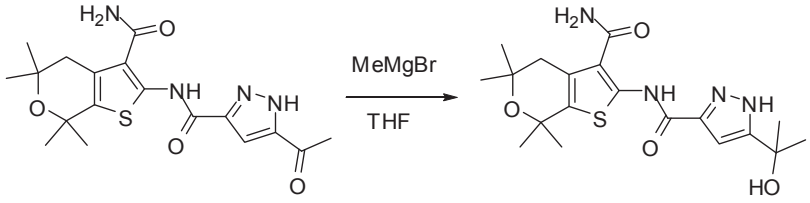
[00261] El pirazol (161 mg, 0,5 mmol) se disuelve en THF seco (3 mL) a -78°C. Se agrega una mezcla de nBuLi en hexanos (2,5 M en hexanos, 240 µL, 0,6 mmol) por goteo a esta mezcla. Luego de agitar durante 10 min, se burbujea gas CO_2 a través de la mezcla. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se detiene con agua. La mezcla acuosa se lleva a pH~10 y se extrae con EtOAc. La fase acuosa luego se acidifica hasta pH ~3 y se extrae con EtOAc. La fracción orgánica resultante se seca y se evapora para dar un material crudo que se usa sin modificaciones.

Método G_1: Grignard



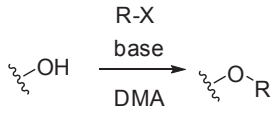
[00262] El carbonilo (1 eq) se disuelve en THF seco bajo atmósfera de N_2. Esta solución se enfría a -78°C, y luego se agrega la solución de bromuro de organomagnesio (4 eq). Luego de la adición, la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. Luego, la mezcla se detiene con agua y se diluye con una solución saturada de NH_4Cl. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca, se filtra y se evapora.

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



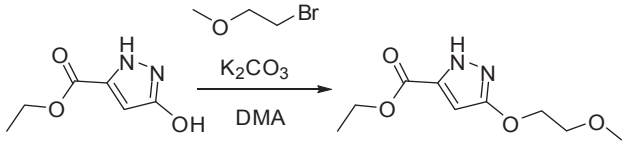
[00263] El carbonilo (98 mg, 0,25 mmol) se disuelve en THF seco bajo atmósfera de N_2. Esta solución se enfría a -78°C, y luego se agrega el MeMgBr (3 M en éter, 0,33 mL, 1 mmol). Luego de la adición, la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. Luego, la mezcla se detiene con agua y se diluye con una solución saturada de NH_4Cl. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca, se filtra y se evapora. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

Método H_1: alquilación de alcoholes



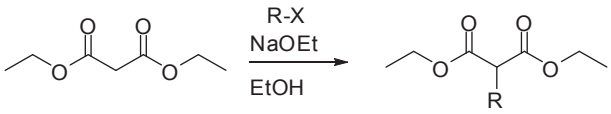
[00264] Una mezcla del alcohol (1 eq), agente de alquilación (1 eq) y base (1,2 eq) se mezcla en DMA. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se detiene con agua y se diluye con salmuera. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca, se filtra y se evapora. El material crudo obtenido se usa sin modificaciones.

Ejemplo ilustrativo: etiléster de ácido 5-(2-Metoxi-etoxi)-2H-pirazol-3-carboxílico



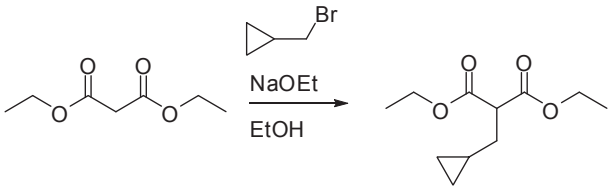
[00265] Una mezcla del alcohol (79 mg, 0,5 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (47 µL, 0,5 mmol) y K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) se mezcla en DMA (1 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se detiene con agua y se diluye con salmuera. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca, se filtra y se evapora. El residuo obtenido se usa sin modificaciones.

Método H_2: alquilación de ésteres malónicos



[00266] Una solución de NaOEt (1,1 eq) en EtOH se agita a 0°C. El malonato de dietilo (1 eq) se agrega a esta mezcla junto con el agente de alquilación deseado (1,1 eq). El baño de hielo se deja fundir y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se detiene con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa sin modificaciones.

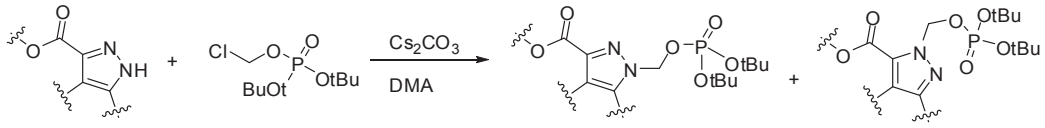
Ejemplo ilustrativo: dietiléster de ácido 2-ciclopropilmetil-malónico



[00267] Una solución de NaOEt en EtOH (2,7 M, 2,6 mL, 6,9 mmol) se enfría a 0°C y se agrega malonato de dietilo (0,95 mL, 6,2 mmol) con otros 1,5 mL de EtOH. Luego se

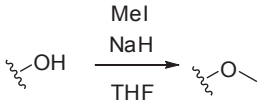
agrega bromometilciclopropano (0,67 mL, 6,9 mmol). La mezcla resultante se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla luego se detiene con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa sin modificaciones.

Método H3: alquilación del anillo pirazol



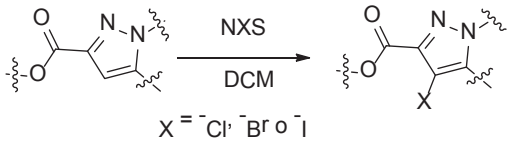
[00268] Se disuelve di-tert-butiléster clorometiléster de ácido fosfórico (1 eq) en DMA junto con el pirazol (1 eq) y Cs_2CO_3 (1,25 eq). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La dilución con agua provee una fase acuosa que se extrae con EtOAc. La fase orgánica obtenida se seca y se evapora para dar el producto deseado que se usa sin modificaciones.

Método H_4: metilación de alcoholes



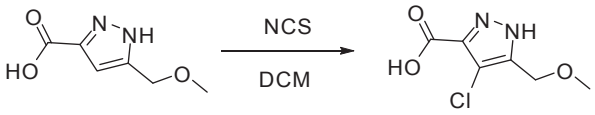
[00269] Una mezcla del alcohol (1 eq) se disuelve en THF seco y se enfría a 0°C. Se agrega NaH (1,2 eq) en porciones. La mezcla resultante se agita durante 10 min a 0°C, después de lo cual se agrega MeI (1,2 eq). Finalmente, el baño de hielo se elimina y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Luego de diluir con agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secan y se evapora. El material crudo obtenido se usa sin modificaciones o se purifica mediante cromatografía para dar el producto deseado.

Método I_1: halogenación usando NXS



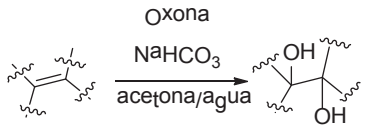
[00270] Una solución del pirazol (1 eq) y N-halosuccinimida (NXS) (1,2 eq) se agita a 55°C durante la noche. Dependiendo de la conversión, pueden agregarse más eq. de NXS después de agitar durante la noche. La mezcla se somete a tratamiento posterior particionándose entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase orgánica luego se seca y se evapora para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía o se usa sin modificaciones.

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



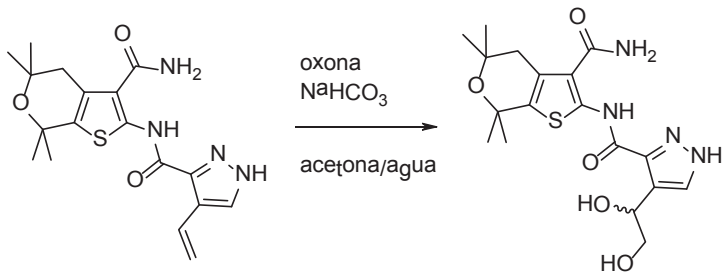
[00271] Una solución del pirazol disponible comercialmente (156 mg, 1 mmol) y NCS (160 mg, 1,2 eq) se agita a 55°C durante la noche. Se agregan otros 31 mg (0,2 mmol) de NCS y la mezcla se mantiene a 55°C durante otras 4 h. La mezcla luego se diluye con solución de LiOH 1M y se lava con EtOAc. Luego, la fase acuosa se acidifica con solución de HCl 2 M hasta pH = 1. La extracción con EtOAc provee una fase orgánica que se seca y se evapora para dar un residuo que se usa sin modificaciones.

Método J_1: oxidación de un alqueno a un diol



[00272] Se agrega oxona (2 eq) y $NaHCO_3$ (4 eq) a una solución del alqueno (1 eq) en una mezcla de acetona:agua (4:1). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Dependiendo de la conversión, puede agregarse más oxona y $NaHCO_3$ a la mezcla después de agitar durante la noche. La mezcla luego se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con una solución de Na_2SO_3 y agua. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía preparativa o se usa sin modificaciones.

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

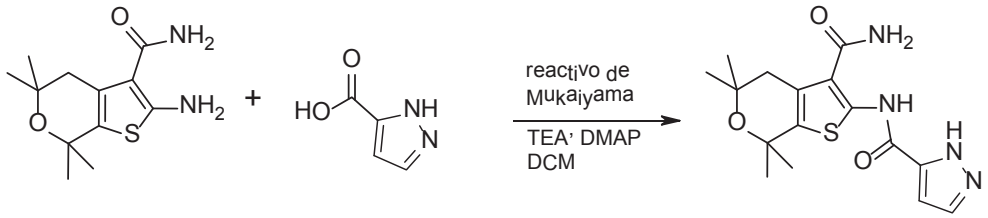


[00273] Se agregana oxona (395 mg, 0,64 mmol) y $NaHCO_3$ (108 mg, 1,28 mmol) a una solución del alqueno (120 mg, 0,32 mmol) en una mezcla de acetona:agua (4:1, 3 mL). Luego de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se agregaa más oxona y $NaHCO_3$ a la mezcla. La mezcla se agita durante otras 4 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con una solución de Na_2SO_3 y agua. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un

residuo que se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

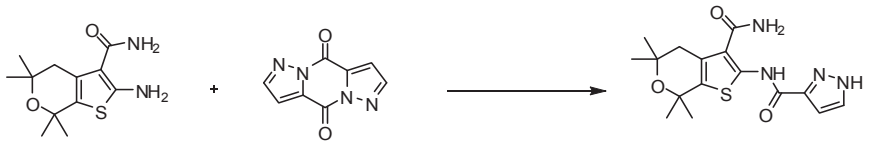
Ejemplo 4. ***Ejemplos ilustrativos para la preparación de los compuestos de la invención***

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



[00274] El Intermediario 3 (15 g, 59 mmol) y ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (9,9 g, 88 mmol) se suspenden en DCM (250 mL). Se agregan reactivo de Mukaiyama (ioduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (18,1 g, 71 mmol), TEA (24,7 mL, 177 mmol) y DMAP (3,6 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante la noche y luego se enfría. La mezcla se evapora y el material crudo obtenido se suspende en una solución de HCl 1 M. Luego de agitar durante 10 min, la suspensión se filtra y el precipitado obtenido se aísla. Este precipitado se resuspende en unaa solución de ácido cítrico 0,1 M. Nuevamente, la filtración provee un precipitado. Se lleva a cabo una tercera trituración usando éter como solvente para dar un precipitado luego de la filtración. Finalmente, el precipitado (13,6 g) se suspende en EtOH (816 mL) y se calienta a reflujo. A esta suspensión, se agregan 65 mL de DMF y se obtiene una solución transparente. La solución se concentra a 275 mL y se enfría a 0°C. Se obtiene una suspensión, el sólido se separa mediante filtración, y la almohadilla se seca dando el producto deseado.

Ruta alternativa

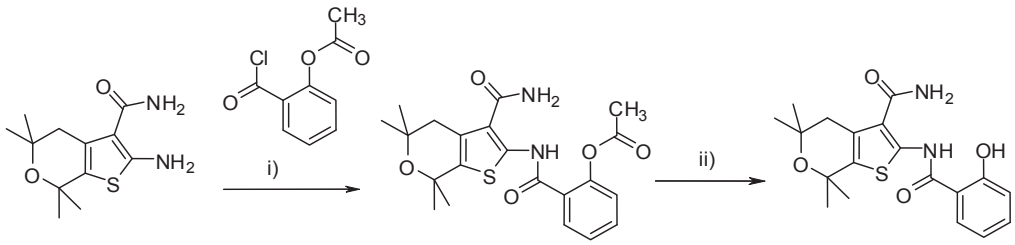


[00275] A una solución agitada (400 rpm) de 600 g (2,36 mol) del Intermediario 3 en DMAc (6 L), se agregan a temperatura ambiente 1,3 equivalentes del Intermediario 11. A esta suspensión resultante, a temperatura ambiente, Se agrega DIPEA (618 mL, 1,5 eq.) en porciones pequeñas durante un periodo de 5 min. La suspensión resultante se calienta a 80 ºC y se agita durante 18h a esta temperatura. La mezcla resultante se enfría a 15ºC y se agrega una solución acuosa saturada de NH_4Cl (7,5 L) a lo largo de 30 minutos manteniendo así la temperatura interna entre 15-24 ºC. El producto sólido resultante se recoge mediante filtración, y se tritura con agua (7,5 L) bajo agitación mecánica (600 rpm)

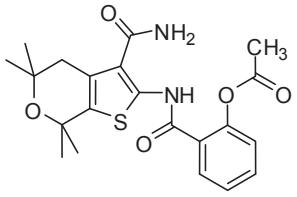
durante 30 min. La suspensión resultante se filtra y el sólido resultante se tritura en MTBE (8 L) bajo agitación mecánica durante 45 minutos. El sólido resultante se separa mediante filtración, y se seca en un horno de vacío.

[00276] Finalmente, el sólido se purifica por trituración en caliente en etanol. Por lo tanto, el sólido crudo se suspende en EtOH absoluto (16 L) durante 1,5 h a 78 ºC. La suspensión se enfría a 20 ºC y luego se agita durante otra hora. El producto sólido se recoge mediante filtración, se lava con 500 mL y nuevamente con 200 ml de EtOH absoluto, luego se seca para dar el producto deseado.

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

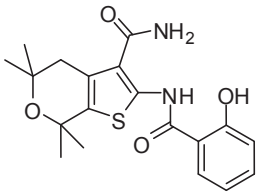


Paso i): síntesis de 2-(2-acetoxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida



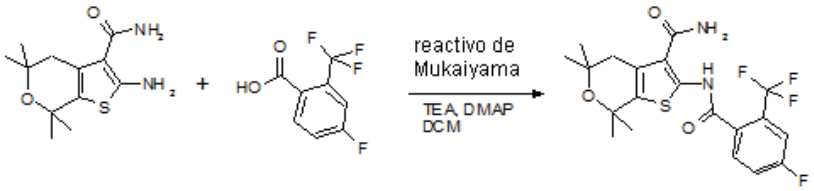
[00277] Una solución del Int 2 (112 mg, 0,44 mmol) y piridina (53µL, 0,66 mmol) en 5 mL de DCM, enfriada a 0°C, se trata por goteo con una solución del cloruro de ácido (114 mg, 0,57 mmol) en 5 mL de DCM. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se lava con $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se seca y se evapora para dar el producto crudo que se usa sin modificaciones.

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



[00278] A una solución de 2-(2-acetoxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida (200 mg, 0,48 mmol) en 4 mL de MeOH/dioxano=1:1, enfriada a 0°C, se agrega carbonato de potasio (66 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 min, se retira por filtración y el filtrado luego se acidifica con HCl 1M. Se forma un precipitado que se separa mediante filtración para dar el compuesto deseado que se usa sin modificaciones.

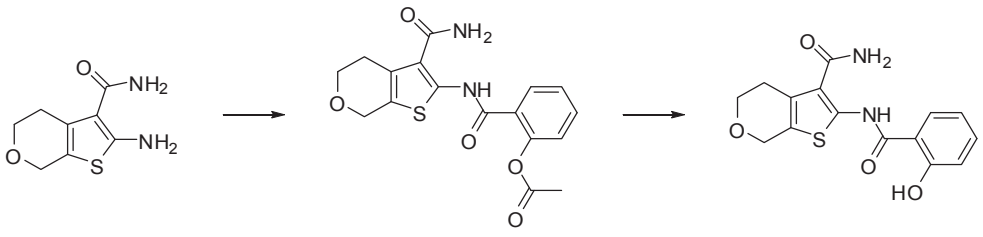
Compuesto 8: *2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida*



[00279] El Intermediario 2 (69 mg, 0,27 mmol) y ácido 4-fluoro-2-trifluoro-benzoico (114 mg, 0,55 mmol) se suspenden en DCM (5 mL). Se agrega reactivo de Mukaiyama (ioduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (140 mg, 0,55 mmol), TEA (0,170 mL, 1,1 mmol) y DMAP (17 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas y luego se enfría, se diluye con DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado. Las fases orgánicas se combinan, se seca y se evapora para dar el producto crudo, el cual se purifica por cromatografía preparativa para dar el producto deseado.

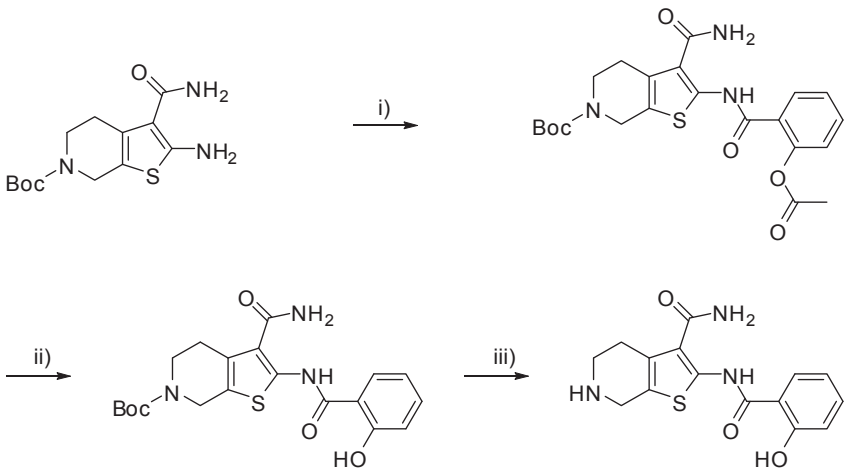
Ejemplo 5. ***Ejemplo ilustrativos para la preparación de los compuestos comparativos.***

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



[00280] Se sintetizó usando el intermediario disponible comercialmente 2-amino-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida en el método A1 y D1.

Compuesto C: *2-(2-hidroxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida*



Paso i)

[00281] Se somete tert-butiléster de ácido 2-amino-3-carbamoil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico al Método A1 para obtener el compuesto deseado.

Paso ii)

[00282] El producto del paso i descrito precedentemente se somete al Método D1 para obtener el compuesto deseado.

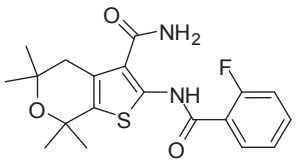
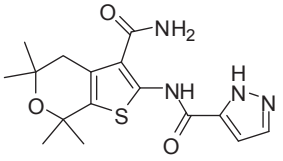
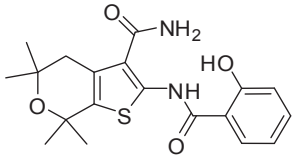
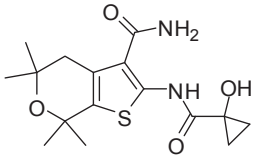
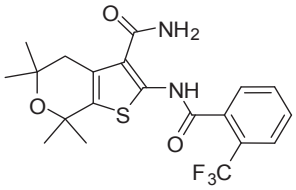
Paso iii)

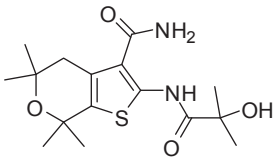
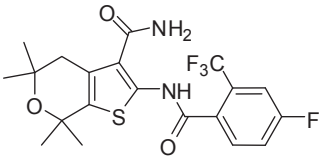
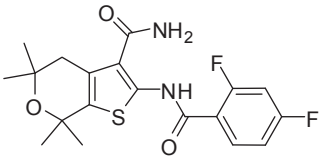
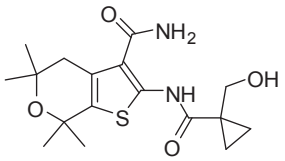
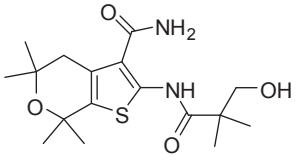
[00283] El producto de paso ii descrito precedentemente (1 eq) se disuelve en una mezcla de TFA y DCM a 0°C. El baño de hielo se deja fundir y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluye con DCM y se extrae con una solución saturada de $NaHCO_3$. La trituración con di-isopropilether provee el compuesto deseado.

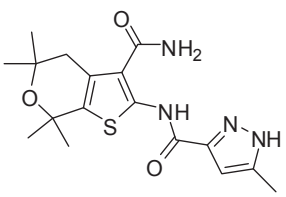
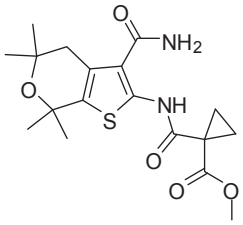
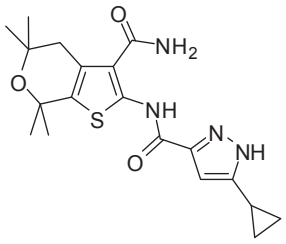
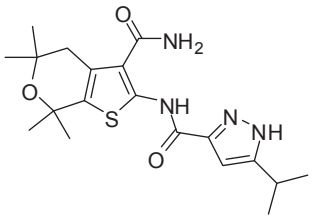
[00284] De manera similar, el Compuesto Comparativo A puede prepararse siguiendo el mismo método que el descrito para el Compuesto Comparativo C, comenzando a partir de amida de ácido 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico disponible comercialmente.

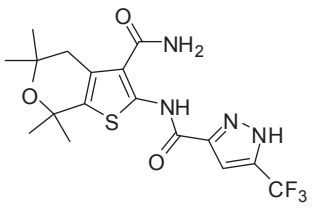
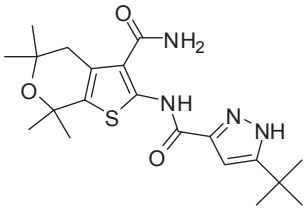
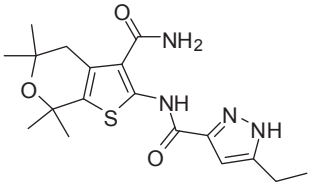
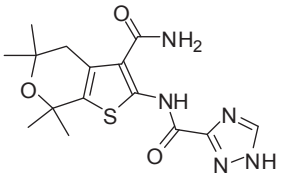
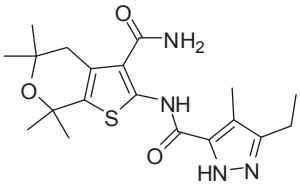
Tabla II. Lista de compuestos finales

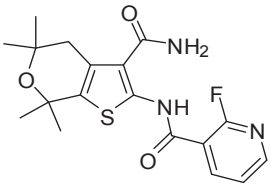
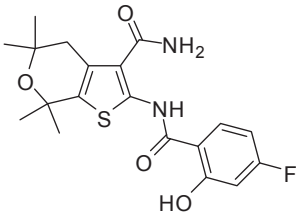
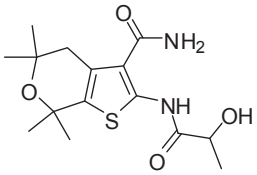
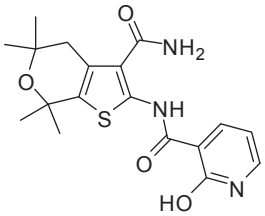
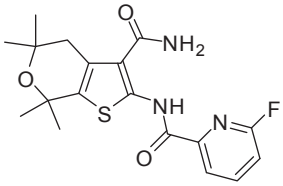
Comp. #	Estructura	Nombre	Mtd	Int	PM	Mes

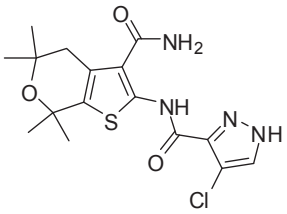
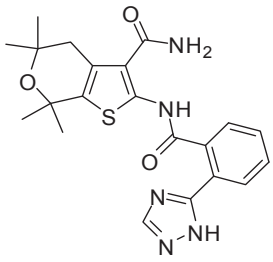
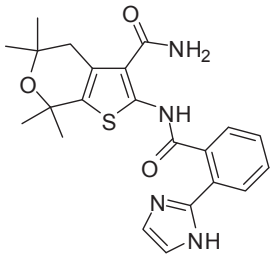
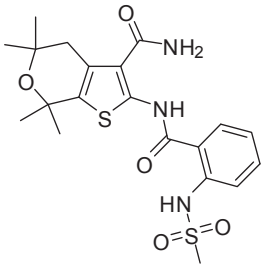
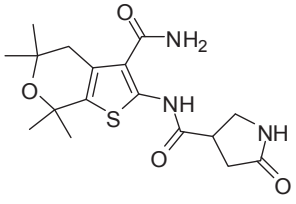
1		2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	376	377
2		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	A2	Int3	348	371
3		2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1, D1	Int3	374	375
4		2-(1-hidroxiciclopropan carboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int3	338	339
5		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	426	427

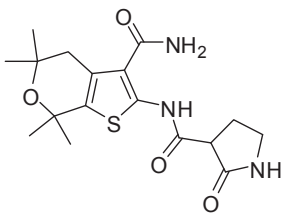
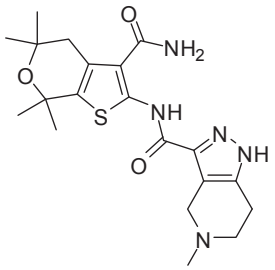
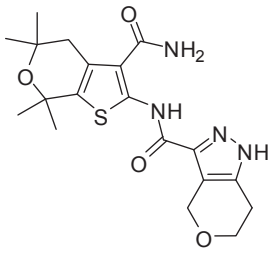
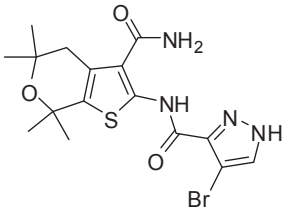
6		2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int3	340	341
7		2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	444	445
8		2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	394	378
9		2-(1-(hidroximetil)ciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, B, A1, D1	Int3	352	353
10		2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, B, A1, D1	Int3	354	355

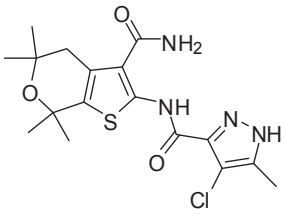
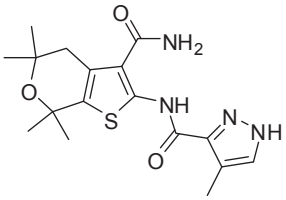
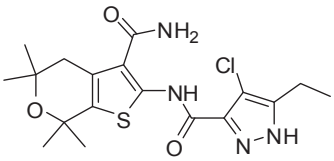
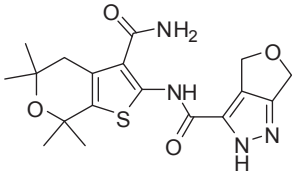
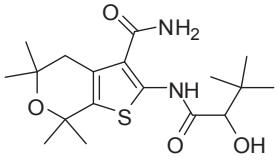
11		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	362	363
12		1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropancarboxilato de metilo	A2	Int3	380	381
13		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	388	389
14		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	390	391

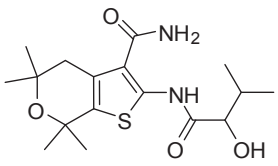
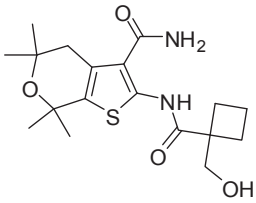
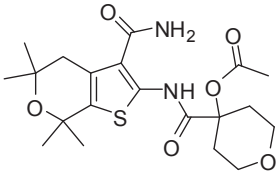
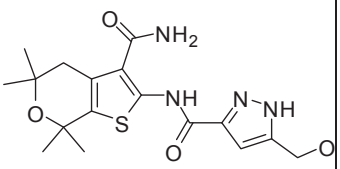
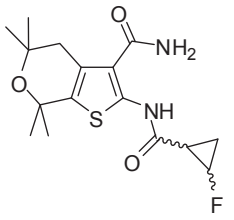
15		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	416	417
16		5-tert-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	404	405
17		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	376	377
18		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	A2	Int3	349	350
19		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	A2	Int3	390	391

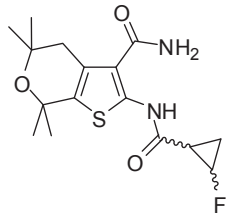
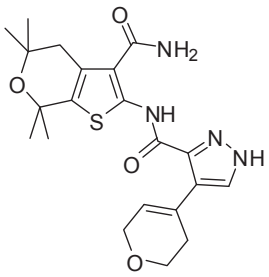
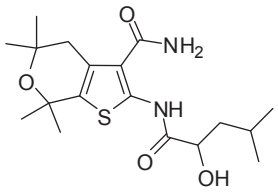
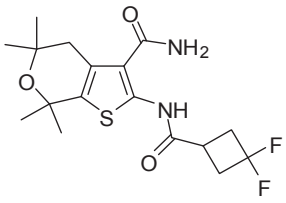
20		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida	A2	Int3	377	378
21		2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	392	393
22		2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D1	Int3	326	327
23		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	A2, D3	Int3	375	376
24		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida	A2	Int3	377	378

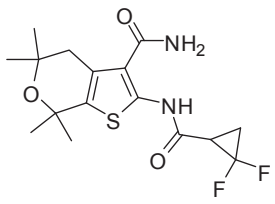
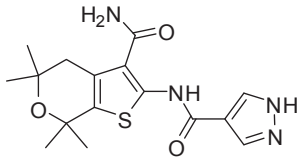
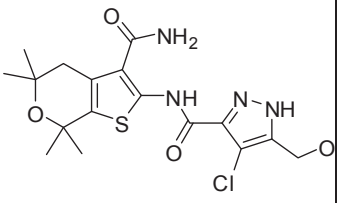
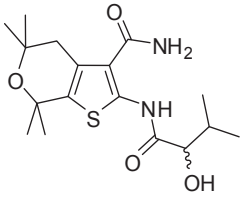
25		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	382	383
26		2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	425	426
27		2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	424	425
28		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido) benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	451	452
29		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida	A2	Int3	365	366

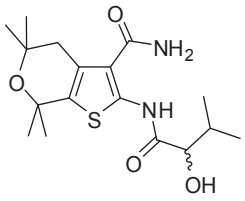
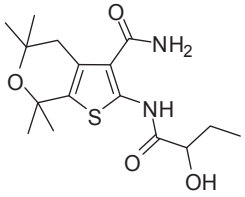
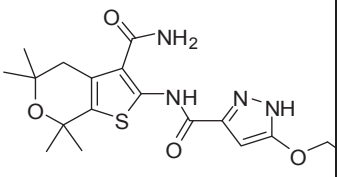
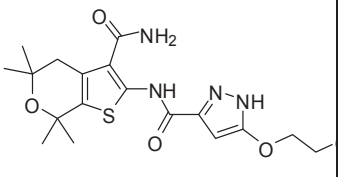
30		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	A2	Int3	365	366
31		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	A2	Int3	418	419
32		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	404	405
33		4-bromo-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	427	428

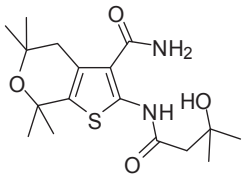
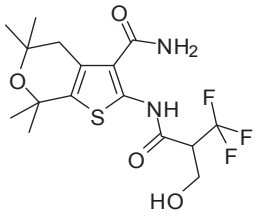
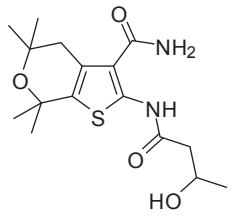
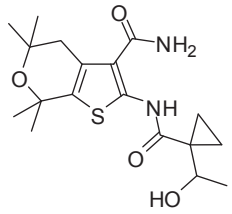
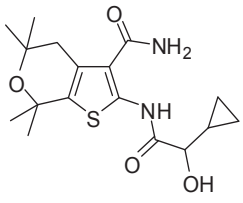
34		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	397	398
35		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	362	363
36		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	411	412
37		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	390	391
38		2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369

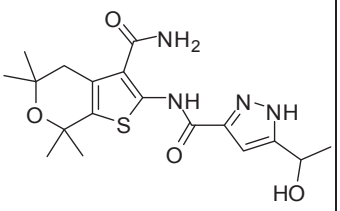
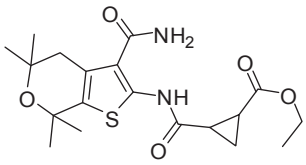
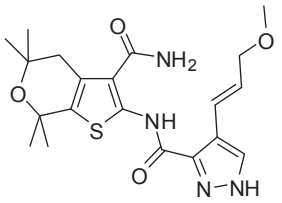
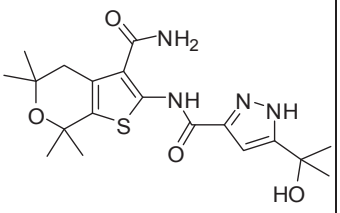
39		2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	354	355
40		2-(1-(hidroximetil)ciclobutancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, D2, A2, D4	Int 3	366	367
41		acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo	C1, B, A2	Int3	424	425
42		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D2, A2	Int3	392	393
43		Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 1	A2	Int 3	340	341

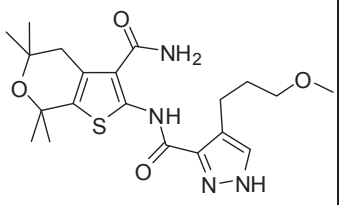
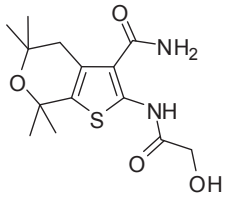
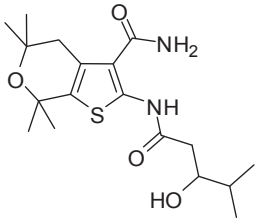
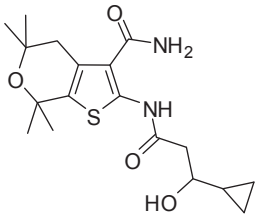
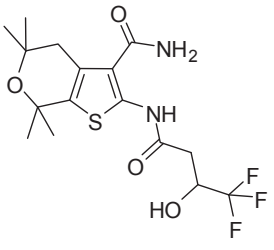
44		Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 2	A2	Int 3	340	341
45		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2, D2, F1	Int 3, Int 4	431	431
46		2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
47		2-[(3,3-difluorociclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	372	373

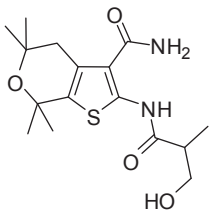
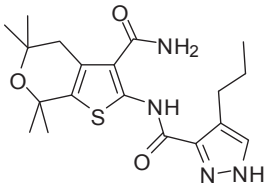
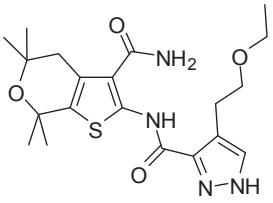
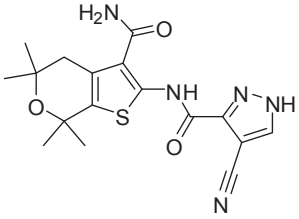
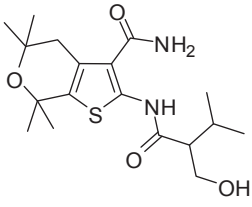
48		2-[(2,2-difluorociclopropan carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	358	359
49		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	D5, A2, D2, C3	Int 3	348	349
50		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	I1,A2	Int 3	427	427
51		2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 1	A2, E2	Int 3	354	338

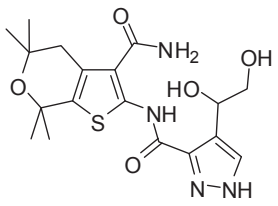
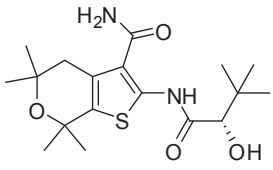
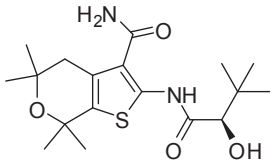
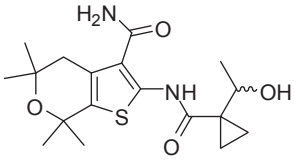
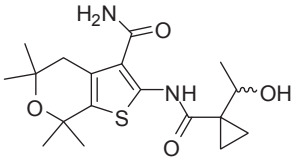
52		2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida Enantiómero 2	A2, E2	Int 3	354	338
53		2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	340	324
54		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	D2, A2	Int 3, Int 10	392	393
55		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico	H1, D2, A2	Int 3, Int 9	423	423

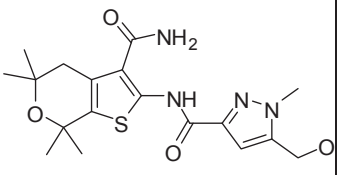
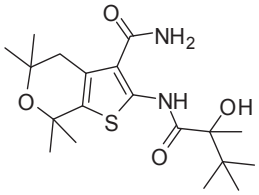
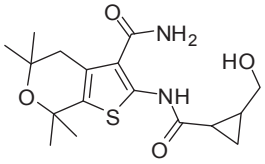
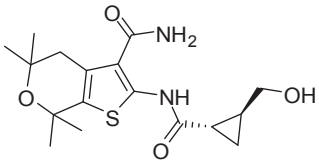
56		2-[(3-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	354	338
57		5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	394	395
58		2-(3-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	340	324
59		2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	366	350
60		2-[(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	352	336

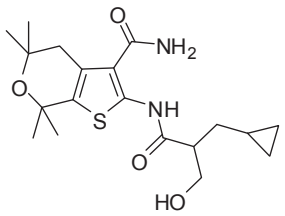
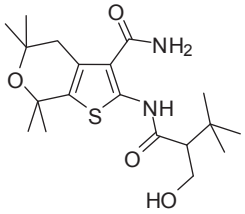
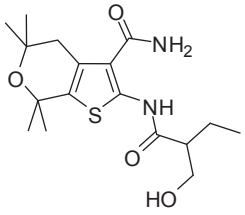
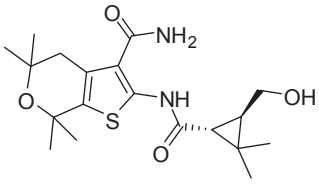
61		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico	D2, A2, E2	Int 3, Int 7	392	393
62		etiléster de ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico	A2	Int 3	394	395
63		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	419	419
64		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D2, A2, G1	Int 3, Int 7	407	407

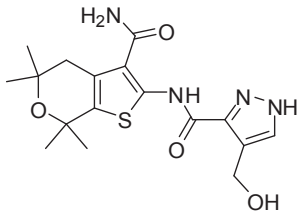
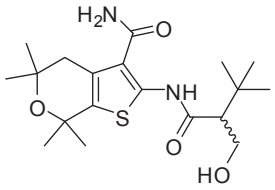
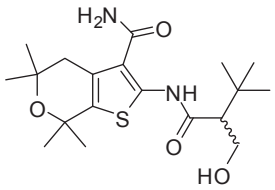
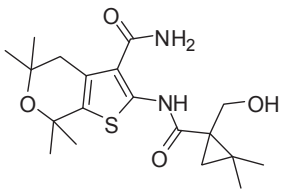
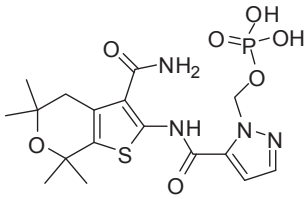
65		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	421	421
66		2-[(2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1, D2	Int 3	312	296
67		2-[(3-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	369	352
68		2-[(3-ciclopropil-3-hidroxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	366	350
69		5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E2	Int 3	394	378

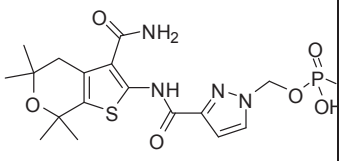
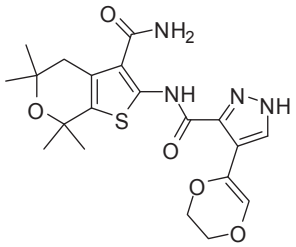
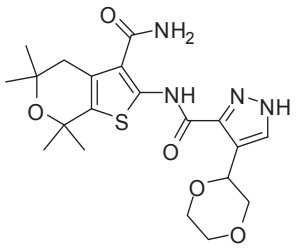
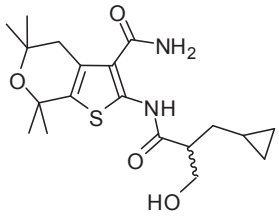
70		2-[(3-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C2, A2, D4	Int 3	340	324
71		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	391	391
72		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	421	421
73		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-ciano-1H-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	373	374
74		2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E1	Int 3	369	352

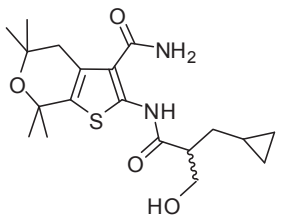
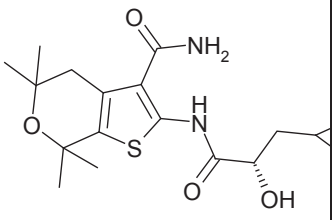
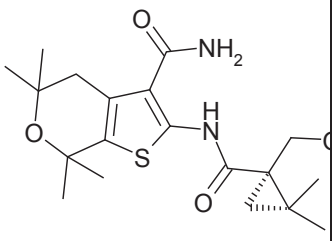
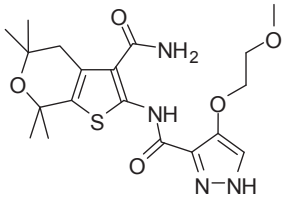
75		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida	J1, D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	408	409
76		2-[[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
77		2-[[(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	369	369
78		2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	366	366
79		2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int 3	348	348

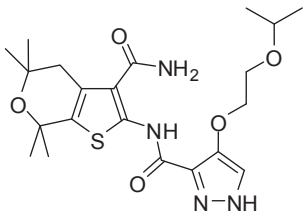
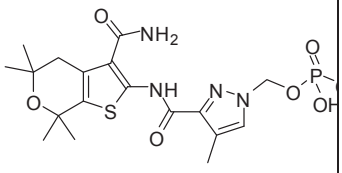
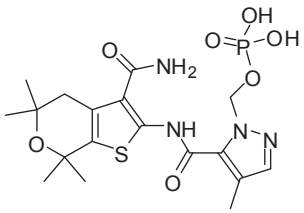
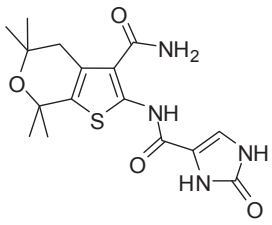
80		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida	C4, D2, A2, D6	Int 3	392	393
81		2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, G1	Int 3	383	383
82		2-[[2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E1	Int 3	352	353
83		2-[[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D2	Int 3	352	353

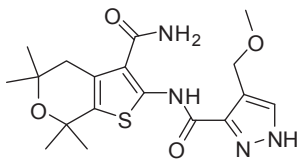
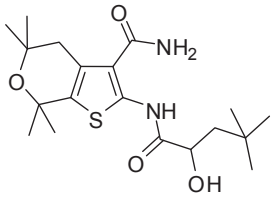
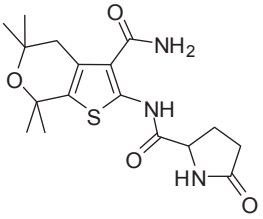
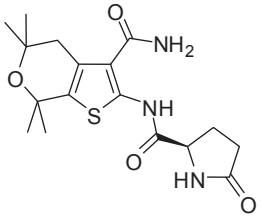
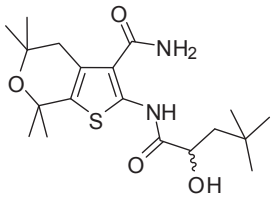
84		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	H2, A4, E1	Int 3	381	364
85		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
86		2-[2-(hidroximetil)butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A4, E1	Int 3	354	338
87		2-[[(1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D2	Int 3	381	381

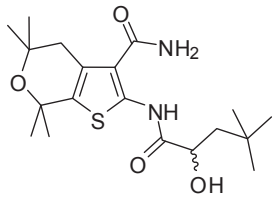
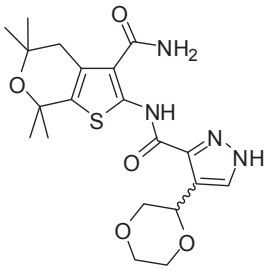
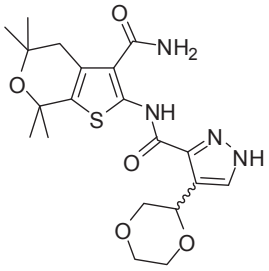
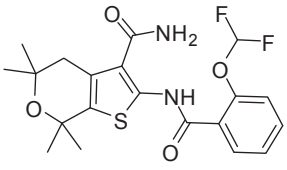
88		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	E2, E4, A2	Int 3	378	379
89		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
90		2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1	Int 3	383	383
91		2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E1	Int 3	381	381
92		fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo	H3, D7, A2, D8	Int3	458	459

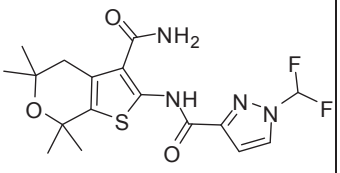
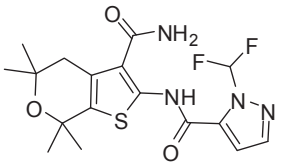
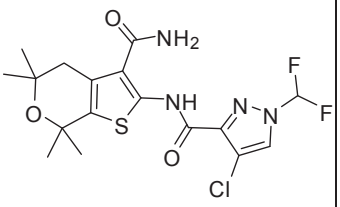
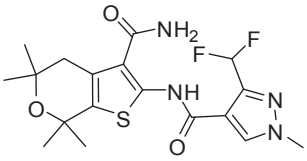
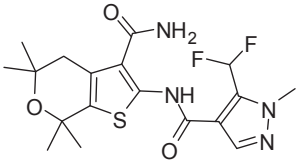
93		fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo	H3, D7, A2, D8	Int3	458	459
94		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	F1, D2, A2	Int3	432	433
95		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	F1, D2, A2, E3	Int3	434	435
96		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	A4, E1, sep. quir.	Int3	381	381

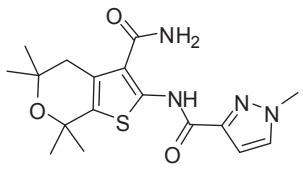
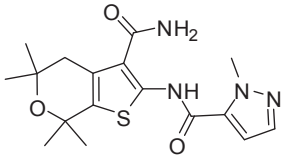
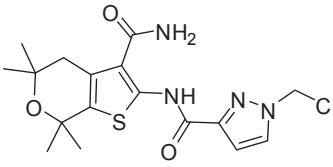
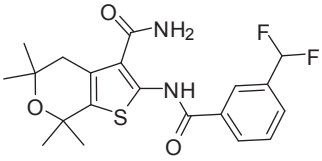
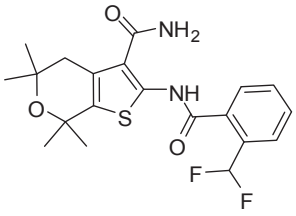
97		2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	A4, E1, sep. quir.	Int3	381	381
98		2-[[(2S)-3-ciclopropil-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D2	Int3	366	367
99		2-[[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	D2, A2, E1, sep. quir.	Int3	381	381
100		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida	C3, F2, A2, D5	Int3, Int4	423	423

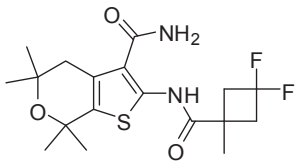
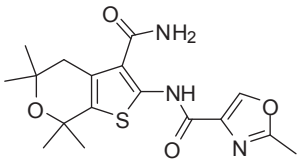
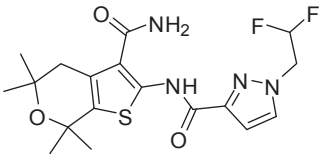
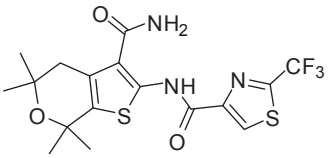
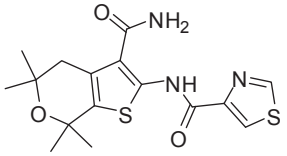
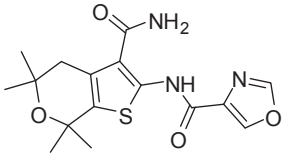
101		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-isopropoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida	C3, F2, A2, D5	Int3, Int4	451	451
102		fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473
103		fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473
104		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida	B2, A1	Int3	364	365

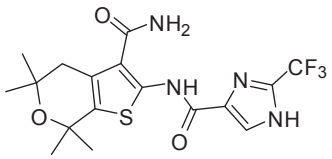
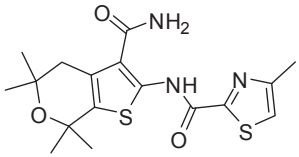
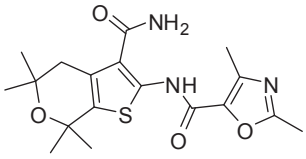
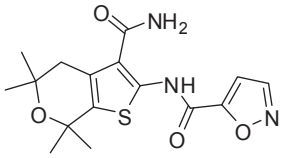
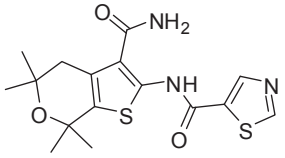
105		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A2, C3, D10, E5, H4, F3	Int 3	392	393
106		2-[(2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, E2	Int3	383	383
107		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida	A2	Int3	365	366
108		(2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida	A2	Int3	365	366
109		2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	A2, E2, Sep. quir.	Int3	383	383

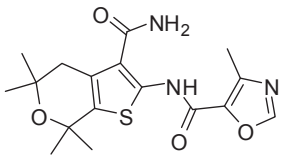
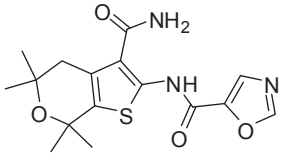
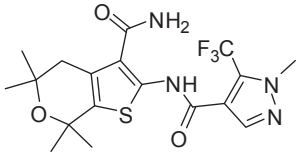
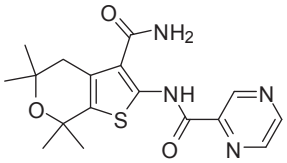
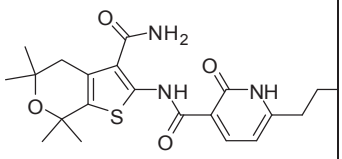
110		2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	A2, E2, Sep. quir.	Int3	383	383
111		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1	F1, D2, A2, E3, sep. quir.	Int3, Int 4	435	435
112		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2	F1, D2, A2, E3, sep. quir.	Int3, Int 4	435	435
113		2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	424	425

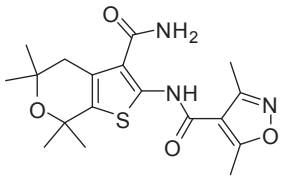
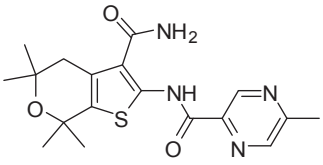
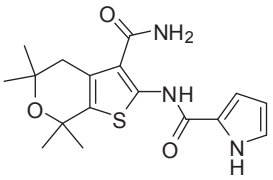
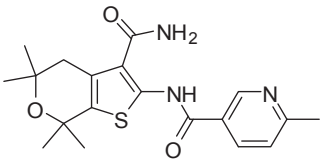
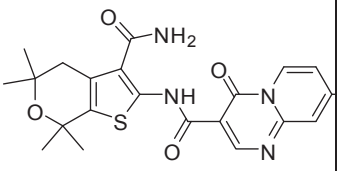
114		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	398	399
115		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	398	399
116		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-(difluorometil)pirazol-3-carboxamida	A2, I1	Int 3	433	433
117		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	412	413
118		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	412	413

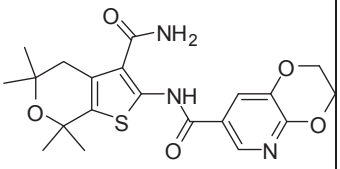
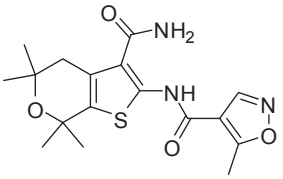
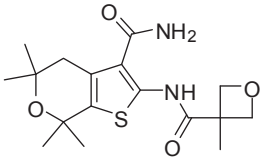
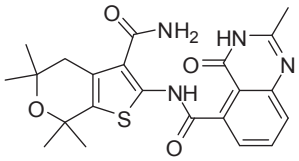
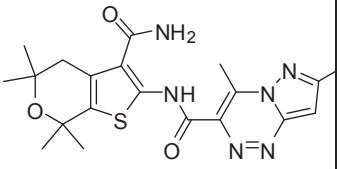
119		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
120		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	362	363
121		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int 3	430	431
122		2-[[3-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	408	409
123		2-[[2-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int 3	408	409

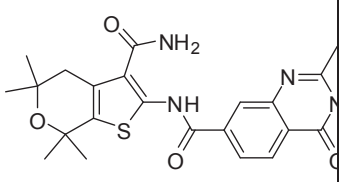
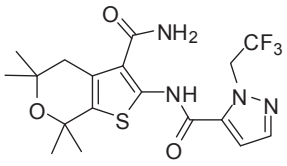
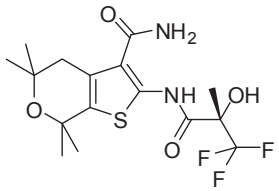
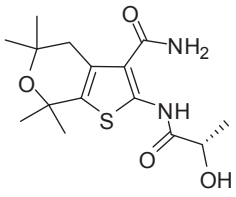
124		2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutancarbonil) amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	386	387
125		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida	A2	Int3	363	363
126		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	412	413
127		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida	A2	Int 3	433	434
128		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida	A2	Int 3	365	366
129		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida	A2	Int 3	349	350

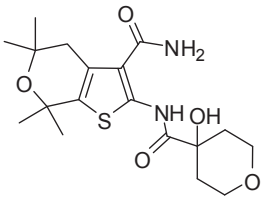
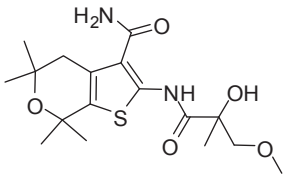
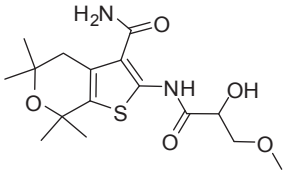
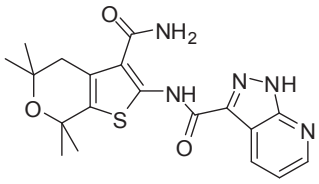
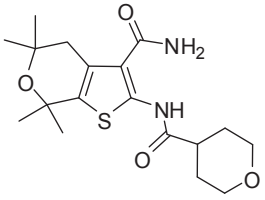
130		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida	A2	Int 3	416	417
131		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida	A2	Int 3	380	380
132		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	377	378
133		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	349	350
134		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida	A2	Int 3	365	366

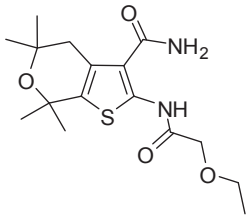
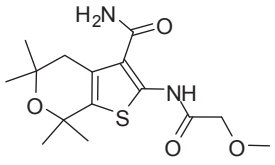
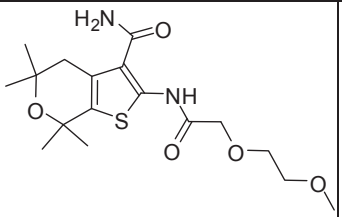
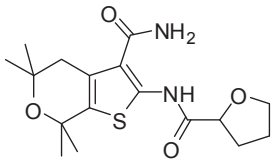
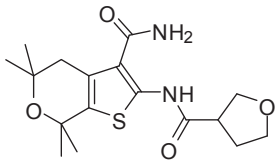
135		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	363	364
136		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida	A2	Int 3	349	350
137		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida	A2	Int 3	430	431
138		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-carboxamida	A2	Int3	360	361
139		6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida	A2	Int3	432	432

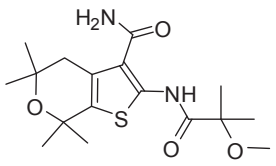
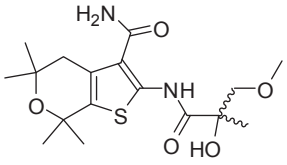
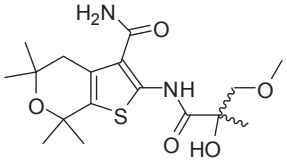
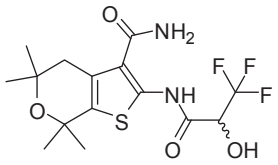
140		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida	A2	Int3	377	378_
141		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-carboxamida	A2	Int3	374	375
142		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	A2	Int3	347	348
143		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida	A2	Int3	373	374
144		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida	A2	Int3	441	441

145		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-carboxamida	A2	Int3	417	418
146		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida	A2	Int3	363	364
147		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetane-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	352	353
148		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida	A2	Int3	441	441
149		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxamida	A2	Int3	429	429

150		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida	A2	Int3	441	441
151		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida	A2	Int3	430	431
152		5,5,7,7-tetrametil-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int3	394	393 (M-H)
153		2-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2, D9	Int3	326	325 (M-H)

154		2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D9	Int3	382	383,2
155		2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D9	Int3	370	371,18
156		2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int3	356	357,18
157		N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	B, A1	Int3	399	398,28 (M-H)
158		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	366	367,23

159		2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	340	339,11 (M-H)
160		2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A1	Int3	326	327,13
161		2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	370	371,17
162		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	352	351,24 (M-H)
163		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	352	351,20 (M-H)

164		2-[(2-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	354	355
165		2-[[2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1	Sep. quir.	Int3	370	371
166		2-[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2	Sep. quir.	Int3	370	371
167		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	C1, A2, D1	Int3	380	379,24 (M-H)

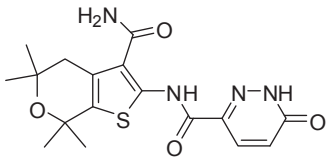
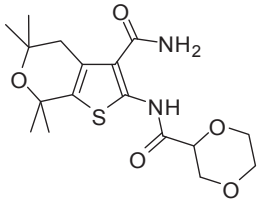
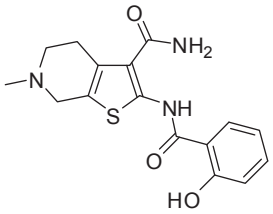
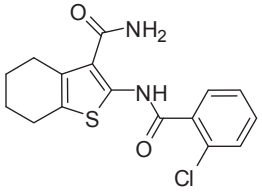
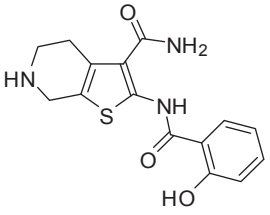
168		(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico	A2	Int3	376	375 (M-H)
169		2-(1,4-dioxano-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	A2	Int3	368	369

Tabla III. Compuestos Comparativos

Comp. #	Estructura	Nombre	PM
A		2-(2-hidroxibenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida	331,4
B		2-(2-clorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida	334,8
C		2-(2-hidroxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida	317,4

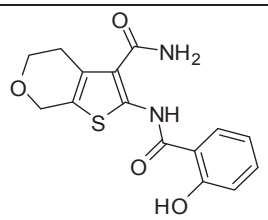
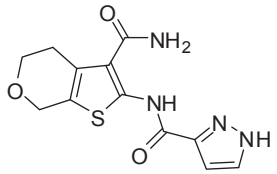
Comp. #	Estructura	Nombre	PM
D		2-(2-hidroxibenzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida	318,4
E		N-(3-carbamoil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	292,3

Tabla IV. **Datos RMN de compuestos representativos de la nvención**

Comp. #	(δ) datos RMN
1	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,67 (1 H, d), 8,01 (1 H, t), 7,68 (1 H, m), 7,74 (1 H, m), 7,40 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 2,75 (2 H, s), 1,47 (6 H, s), 1,21 (6 H, s).
2	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6) : 13,55 (1 H, s br), 12,53 (1 H, s br), 7,94 (1 H, s br), 7,54 (1 H, s br), 7,10 (1 H, s br), 6,79 (1 H, s), 2,73 (2 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s), 1,45 (6 H, s).
3	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,91 (1 H, s), 11,66 (1 H, s), 7,95 (1 H, dd), 7,46 (1 H, s br), 7,39 - 7,45 (1 H, m), 7,06 (1 H, s br), 6,93 - 7,02 (2 H, m), 2,72 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
4	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,30 (1 H, s), 7,56 (1H, s br), 6,96 (1 H, s br), 6,83 (1 H, s), 2,72 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,19 (6 H, s), 1,15 (2 H, m), 1,03 (2 H, m).
5	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,04 (1 H, s), 7,89 (1 H, d), 7,79 (3H, m), 7,60 (1 H, m), 7,16 (1 H, s br), 2,69 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
6	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,05 (1 H, s), 7,53 (1 H, s br), 6,95 (1 H, s br), 5,97 (1 H, s), 2,70 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,33 (6 H, s), 1,19 (6 H, s).
7	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,03 (1 H, s), 7,90 (1 H, dd), 7,84 (1 H, dd), 7,73 (1 H, m), 7,62 (1 H, s br), 7,20 (1 H, s br), 2,70 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,21 (6 H, s).

Comp. #	(δ) datos RMN
8	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,65 (1 H, d), 8,06 (1 H, m), 7,69 (1 H, s br), 7,52 (1 H, m), 7,32 (1 H, m), 7,07 (1 H, s br), 2,74 (2 H, s), 1,46 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
9	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,06 (1 H, s), 7,12 (2 H, m), 5,30 (1 H, t), 3,58 (2 H, d), 2,67 (2 H, s), 1,40 (6 H, s), 1,17 (6 H, s), 1,05 (2 H, m), 0,82 (2 H, m).
10	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,00 (1 H, s), 7,50 (1 H, s br), 6,94 (1 H, s br), 5,16 (1 H, t), 3,41 (2 H, d), 2,69 (2 H, s), 1,41 (6 H, s), 1,18 (6H, s), 1,13 (6 H, s).
17	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 13,26 (1 H, s), 12,39 (1 H, s), 7,60 (1 H, s br), 7,00 (1 H, s br), 6,56 (1 H, s), 2,73 (2 H, s), 2,66 (2 H, q), 1,45 (6 H, s), 1,24 (6 H, s), 1,22 (3 H, t).
22	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 11,99 (1 H, s), 7,60 (1 H, s br), 7,00 (1 H, s br), 6,16 (1 H, d), 4,22 (1 H, m), 2,70 (2 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,29 (3 H, d), 1,18 (6 H, s).
38	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 11,97 (1 H, s), 7,51 (1 H, s br), 6,94 (1 H, s br), 6,20 (1 H, d), 3,73 (1 H, d), 2,70 (2 H, s), 1,43 (6 H, s), 1,18 (6 H, d), 0,92 (9 H, s).
39	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 11,99 (1 H, s), 7,53 (1 H, s br), 6,96 (1 H, s br), 6,10 (1 H, d), 3,97 (1 H, dd), 2,70 (2 H, s), 2,08 (1 H, m), 1,43 (6 H, s), 1,19 (6 H, d), 0,95 (6 H, d), 0,76 (6H, d).
40	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 11,75 (1 H, s), 7,46 (1 H, s br), 6,98 (1 H, s br), 5,30 (1 H, t), 3,66 (2 H, d), 2,69 (2 H, s), 2,26 (2 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,42 (6H, s), 1,19 (6H, s).
41	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 12,31 (1 H, s), 7,37 (2 H, m), 3,77 (2 H, m), 3,60 (2 H, m), 2,70 (2 H, s), 2,16 (3 H, s), 2,04 (2 H, m), 1,98 (2 H, m), 1,42 (6 H, s), 1,18 (6 H, s).
42	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 13,63 (1 H, s), 12,44 (1 H, s), 7,59 (1 H, s br), 7,05 (1 H, s br), 6,73 (1 H, s), 4,47 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 2,73 (2 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
65	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d6): 13,32 (1 H, s), 12,40 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,60 (1 H, br), 6,95 (1 H, br), 3,33 (2 H, t), 3,23 (3 H, s), 2,76 (2 H, t), 2,72 (2 H, s), 1,79 (2 H, m), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).

Comp. #	(δ) datos RMN
71	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d6): 13,34 (1 H, s), 12,42 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,55 (1 H, br), 6,95 (1 H, br), 2,73 (2 H, s), 2,70 (2 H, t), 1,54 (2 H, qt), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s), 0,90 (3 H, t).
86	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d6): 11,58 (1 H, s), 7,59 (1H, br. s), 7,00 (1H, br. s), 4,91 (1H, t), 3,53 (2H, t), 2,69 (2H, s), 2,42 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,41 (6H, s), 1,18 (6H, s), 1,02 (1H, d), 0,83 (3H, t).
60	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d6): 11,99 (1 H, s), 7,59 (1H, br. s), 6,98 (1H, br. s), 6,07 (1H, m), 3,82 (1H, t), 2,72 (2H, s), 1,41 (6H, s), 1,19 (6H, s), 1,06 (1H, m), 0,40 (4H, m).
64	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 13,34 (1 H, s), 12,39 (1 H, s), 7,55 (1 H, s br), 7,00 (1 H, s br), 6,59 (1 H, d), 5,44 (1 H, s), 2,73 (1 H, s), 1,48 (6 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,20 (6 H, s).
81	^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 13,34 (1 H,s), 7,55 (1H, br.s), 7,00 (1H,br.s), 5,78 (1H, s br), 2,73 (1H, s), 1,45 (6H, s), 1,30 (3H, s), 1,81 (6H, d), 0,93 (9H, s).
91	^{1}H RMN δ (ppm) (DMSO-d_6): 13,34 (1 H,s), 7,55 (1H, s br), 7,00 (1H,s br), 5,78 (1H, s br), 3,85 (2H, q), 3,58 (2H,q), 2,67 (2H, s), 1,41 (6H, d), 1,23 (3H, s), 1,18 (6H, s), 1,00 (3H, s).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 6. ***Ensayos in vitro***

6.1. Ensayo de influjo de haluro-YFP para la mutación CFTR-ΔF508

[00285] El ensayo de influjo de haluro-YFP mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular CFBE41o- del epitelio bronquial con fibrosis quística. El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la probabilidad de apertura de los canales CFTR existentes en la membrana. Emplea la observación que en la variante YFP H148Q, I152L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) la fluorescencia es neuralizada sustancialmente por iones de haluro como Cl- y I-. (Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002)

[00286] Para tal fin, se siembran células CFBE41o- en placas de 96 pocillos (6000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del informante YFP. Las células se incuban a 27 °C, 5% de CO_2 durante 24 horas para permitir el

plegamiento apropiado y la migración a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador del CFTR durante 24 h a 37 °C.

[00287] Al día siguiente, se activan los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10,67 μM) y el compuesto de prueba en 1x D-PBS (de Gibco, N° cat. 14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I^- (137 mM de NaI, 2,7 mM de KI, 1,76 mM de KH_2PO_4, 10,1 mM de Na_2HPO_4, 5 mM de glucosa). La neutralización inducida por I^- de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I^- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1- (fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se puede derivar un valor de EC_{50} de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

Tabla V. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-ΔF508 de los compuestos de la invención.

N° Comp.	EC_{50} (nM)
1	12,16
2	10,00
3	4,40
4	32,00
5	63,43
6	75,77
7	60,16
8	22,81
9	28,00
10	121,05
11	27,18
12	951,90
13	17,86
14	32,23
15	7,56
16	25,26
17	15,51
18	829,10
19	41,85
20	305,40

21	6,46
22	219,00
23	102,40
24	313,80
25	4,14
26	1269,00
27	440,00
28	378,40
29	10000,00
30	141,10
31	354,00
32	23,00
33	4,00
34	10,00
35	3,00
36	13,00
37	16,00
38	5,00
39	6,00
40	32,00
41	1739,00
42	12,16

Tabla VI. Valor de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-ΔF508 de compuestos comparativos.

N° Comp.	**EC_{50} (nM)**
A	>10000
B	<370
C	>10000
D	156,4
E	478,7

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

[00288] El ensayo de influjo de haluro-YFP mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular CFBE41o- del epitelio bronquial con fibrosis quística. El ensayo se usa para

evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la probabilidad de apertura de los canales CFTR existentes en la membrana. Emplea la observación que en la variante YFP H148Q, I152L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) la fluorescencia es neutralizada sustancialmente por iones de haluro como Cl- y I- (Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002).

[00289] Para tal fin, se siembran células CFBE41o- en placas de 384 pocillos (3000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del informante YFP. Las células se incuban a 27 °C, 5% de CO2 durante 24 horas para permitir el plegamiento apropiado y la migración a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador del CFTR durante 24 h a 37 °C.

[00290] Al día siguiente, se activan los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10,67 µM) y el compuesto de prueba en 1x D-PBS en un volumen total de 30 µl (de Gibco, N° cat. 14090-041) durante 10 minutos antes de la adición de 30 µl de la siguiente solución de I- (375 mM de NaI, 7,5 mM de KI, 1,76 mM de KH2PO4, 10,1 mM de Na2HPO4, 13,75 mM de glucosa). La neutralización inducida por I- de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I- durante 2 min con un equipo FDSS/ µCell (Hamamatsu). La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1- (fluorescencia después de 36 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se puede derivar un valor de EC50 de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

Tabla VII. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-ΔF508 de los compuestos de la invención.

N° Comp.	EC_{50} (nM)
1	65,56
2	3,40
3	6,46
4	22,58
5	47,84
6	16,24
7	70,30
8	27,32
9	15,12
10	74,62

11	12,56
12	196,90
13	6,13
14	9,44
15	2,72
16	90,78
17	10,33
18	467,20
19	7,33
20	422,30
21	0,71
22	83,00
23	190,10
24	234,40
25	2,25
26	667,00
27	189,00
28	146,80
29	10000,00
30	101,24
31	354,10
32	39,60
33	6,93
34	10,08
35	2,44
36	12,40
37	25,42
38	5,99
39	4,51
40	35,58
41	602,10
42	15,34
43	495,50
44	275,80

45	29,59
46	2,84
47	117,60
48	66,64
49	125,30
50	10,61
51	92,55
52	1,97
53	9,91
54	8,51
55	24,52
56	79,29
57	2000,00
58	177,80
59	8,74
60	18,42
61	188,30
62	301,00
63	66,35
64	167,20
65	26,98
66	83,96
67	42,75
68	60,02
69	34,19
70	176,00
71	14,41
72	17,86
73	20,84
74	82,60
75	667,00
76	2,17
77	126,95
78	6,39

79	23,64
80	667,00
81	3,23
82	2000,00
83	643,65
84	25,35
85	93,48
86	160,30
87	667,00
88	144,80
89	312,70
90	120,40
91	64,05
93	478,9
94	30,09
95	24,48
96	97,40
97	113,10
98	2,62
99	28,31
100	189,70
101	26,82
102	667,00
104	2000,00
105	6,67
106	0,54
107	386,90
108	2000,00
109	4,32
110	0,66
111	23,90
112	34,37
113	77,45
114	40,86

115	62,08
116	88,04
117	239,10
118	303,30
119	158,75
120	121,25
121	18,67
122	41,72
123	87,94
124	40,61
125	193,90
126	555,20
127	2000,00
128	34,18
129	77,30
130	2000,00
131	167,90
132	2000,00
133	552,00
134	78,58
135	138,30
136	81,50
137	128,20
138	52,22
139	56,97
140	143,50
141	99,46
143	153,40
144	471,60
145	153,50
146	202,30
147	169,00
148	2000,00
149	345,80

150	667,00
151	20,13
152	12,04
153	33,94
154	62,48
155	71,50
157	33,14
158	300,50
159	667,00
160	640,70
161	667,00
162	602,50
163	636,25
164	646,20
165	145,14
166	116,20
167	7,58
169	667

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

[00291] El ensayo de influjo de haluro-YFP mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR). El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la apertura de los canales CFTR mutantes existentes en la membrana. Emplea la observación que en la variante YFP H148Q, I152L, F47L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) la fluorescencia es neutralizada sustancialmente por iones de haluro como Cl^- y I^- (Galietta et al., 2001).

[00292] Para tal fin, se siembran células HEK293 en placas de 96 pocillos. Durante la siembra, las células se transfectan de manera reversa con vectores plasmídicos que dirigen la expresión del mutante CFTR G551D y del informante YFP. Las células se incuban a 37 °C, 5% de CO_2 durante 24 horas para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR.

[00293] Al día siguiente, se activan los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10,67 µM) y el compuesto de prueba en D-PBS (Gibco) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I^- (137 mM de NaI, 2,7 mM de KI, 1,76 mM de KH_2PO_4, 10,1 mM de Na_2HPO_4, 5 mM de glucosa). La neutralización

inducida por I^- de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I^- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1- (fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se puede derivar un valor de EC_{50} de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

[00294] Se desarrollaron ensayos YHA similares con otros mutantes de CFTR defectuosos para la regulación de canales o defectuosos para la conductancia de canales para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del canal. Los ejemplos de mutantes son G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. Este ensayo también se usa para mutantes CFTR de clase I adicionales, incluyendo G542X, W1282X; para mutantes de clase II incluyendo N1303K, y para los mutantes de clase III incluyendo S1251N; o el CFTC de tipo salvaje.

Tabla VIII. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTC-G551D de los compuestos de la invención.

	N° Comp.	EC_{50} (nM)
	1	281,90
	2	500,00
	3	162,20
	4	1340,00
	5	764,00
	6	10000,00
	7	1087,80
	8	308,30
	9	1000,00
	10	2651,50
	11	589,83
	12	3330,00
	13	197,90
	14	376,60
	15	77,48
	16	5252,70
	17	192,73
	18	3330,00
	19	356,60

	20	3290,50
	21	57,54
	22	10000,00
	23	1270,50
	24	10000,00
	25	80,58
	26	10000,00
	27	1666,00
	28	2003,00
	29	10000,00
	30	6665,00
	31	10000,00
	32	853,90
	33	92,05
	34	270,30
	35	182,70
	36	716,30
	37	892,00
	41	10000,00
	43	10000,00
	44	10000,00
	45	1136,70
	46	1425,50
	47	4706,00
	48	4565,00
	49	5672,00
	50	288,34
	51	5553,30
	53	3330,00
	54	10000,00
	55	599,83
	56	10000,00
	57	10000,00
	58	10000,00

	59	3330,00
	60	6665,00
	61	4164,00
	62	3330,00
	63	1186,00
	64	2905,00
	65	1556,70
	66	3330,00
	67	3330,00
	68	3330,00
	69	3330,00
	70	3330,00
	71	1170,60
	72	367,80
	73	569,60
	74	3330,00
	75	10000,00
	76	412,00
	77	7776,70
	78	3354,00
	79	3330,00
	80	10000,00
	81	6665,00
	82	10000,00
	83	10000,00
	84	3330,00
	85	3330,00
	86	10000,00
	88	1175,00
	89	10000,00
	90	3200,00
	93	3330
	94	540,95
	95	1063

	96	3330,00
	97	2777,50
	98	5107,70
	99	1337,20
	100	2865,00
	101	1364,00
	102	10000,00
	104	10000,00
	105	730,10
	106	981,45
	107	10000,00
	108	10000,00
	109	3260,50
	110	209,30
	111	3100,50
	112	1829,50
	113	2786,00
	114	1706,30
	115	586,20
	116	1521,00
	117	6665,00
	118	10000,00
	119	2172,50
	120	2405,00
	121	1004,30
	122	2380,00
	123	824,90
	124	685,20
	125	3330,00
	126	3330,00
	127	10000,00
	128	877,70
	129	2290,00
	130	10000,00

	131	10000,00
	132	10000,00
	133	3330,00
	134	2021,00
	135	2026,00
	136	2532,70
	137	2657,00
	138	10000,00
	139	577,05
	140	10000,00
	141	1621,00
	143	2706,00
	144	10000,00
	145	10000,00
	146	10000,00
	147	10000,00
	148	10000,00
	149	10000,00
	150	10000,00
	151	970,83
	152	2163,00
	153	10000,00
	154	10000,00
	155	10000,00
	157	10000,00
	158	10000,00
	159	10000,00
	160	10000,00
	161	10000,00
	162	10000,00
	163	10000,00
	164	10000,00
	165	10000,00
	166	10000,00

	167	10000,00
G51851 6	169	10000,00

Tabla IX. Valor de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-G551D de compuestos comparativos.

N° Comp.	EC_{50}
A	>10000
D	>10000
E	2895

Tabla X. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTC-G178R de los compuestos de la invención.

N° Comp.	EC_{50} (nM)
2	56,9
9	699
13	98,8
14	169
15	87,5
33	88,6
34	42,2
35	44,1
38	96,8
39	1360
40	>3330
42	156
45	368
46	19
50	47,4
52	39,7
55	58,3
71	89,3
72	31,4
76	14,1
77	2210
92	82,24
94	67,61

98	41,51
101	346,6
105	54,41
106	26
110	22,49
121	465,7
136	785,9
151	221,45
154	3330
92	82,24
94	67,61
98	41,51
101	346,6
105	54,41
106	26
110	22,49
121	465,7
136	785,9
151	221,45
154	3330

Tabla XI. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-G1349D de los compuestos de la invención.

N° Comp.	EC_{50} (nM)
2	63,3
9	578
13	75,3
14	371
15	75,3
33	116
34	47,4
35	118
38	517
39	1340
40	1910

42	678
45	325
46	58,4
50	70,5
52	60,9
55	74
71	97,7
72	64
76	24,4
77	1310
94	672,30
95	81,43
98	54,67
101	888,00
105	120,00
106	199,90
110	141,70
121	536,30
136	1192,00
151	463,70
154	3330,00

Tabla XII. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-S549N de los compuestos de la invención.

N° Comp.	**EC_{50} (nM)**
2	211
9	902
13	158
14	253
15	208
33	164
34	444
35	120
38	690
39	1100

40	1930
42	508
45	1520
46	140
50	105
52	86,5
55	108
71	196
72	122
76	31,5
77	1450
94	344,50
95	290,80
98	73,02
101	947,00
105	292,70
106	21,80
110	261,40
121	598,90
136	2605,00
151	3330,00
154	2374,00

Tabla XIII. Valor ilustrativo de EC_{50} medido en el ensayo de influjo de haluro-YFP para CFTR-R117H de los compuestos de la invención.

N° Comp.	**EC_{50} (nM)**
2	166
9	433
13	177
14	207
15	158
33	165
34	301
35	180
38	64,3

39	145
40	2900
42	193
45	1200
46	24,4
50	76,3
52	11,4
55	38,9
71	116
72	147
76	15,3
77	1010
94	147,50
95	106,10
98	26,69
101	1123,00
105	434,80
106	11,74
110	49,88
121	723,80
136	806,70
151	780,00
154	1577,00
94	147,50
95	106,10
98	26,69
101	1123,00
105	434,80
106	11,74
110	49,88
121	723,80
136	806,70
151	780,00
154	1577,00

6.4. Ensayo de influjo de haluro-YFP para la mutación CFTR-ΔF508

- solución amortiguadora de gluconato

[00295] El ensayo de influjo de haluro-YFP mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de los canales de la fibrosis quística (CFTR) en la línea celular CFBE41o- del epitelio bronquial con fibrosis quística. El ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para incrementar la probabilidad de apertura de los canales CFTR existentes en la membrana. Emplea la observación que en la variante YFP H148Q, I152L de la proteína fluorescente amarilla (YFP) la fluorescencia es neuralizada sustancialmente por iones de haluro como Cl- y I- (Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002).

[00296] Para tal fin, se siembran células CFBE41o- en placas de 96 pocillos (6000 células CFBE/pocillo). Un día después de la siembra, las células CFBE se transducen con vectores adenovirales que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del informante YFP. Las células se incuban a 27 °C, 5% de CO2 durante 24 horas para permitir el plegamiento apropiado y la migración a la membrana del canal CFTR o se tratan con un modulador del CFTR durante 24 horas a 37 °C.

[00297] Al día siguiente, se activan los canales CFTR mediante tratamiento con el inductor de AMPc forskolina (10,67 μM) y el compuesto de prueba en solución amortiguadora de gluconato (137 mM de gluconato disódico, 2,7 mM de KCl, 1,76 mM de KH2PO4, 10,1 mM de Na2HPO4, 5 mM de glucosa) durante 10 minutos antes de la adición de una solución de I- (137 mM de NaI, 2,7 mM de KI, 1,76 mM de KH2PO4, 10,1 mM de Na2HPO4, 5 mM de glucosa). La neutralización inducida por I- de la fluorescencia se registra inmediatamente después de la inyección de I- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para incrementar la apertura de canales se correlaciona directamente con la disminución de la fluorescencia, y se expresa como (1- (fluorescencia después de 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y se puede derivar un valor de EC50 de un gráfico de (1-F/F0) versus concentración del compuesto.

Ejemplo 7. Ensayos celulares

[00298] Las mediciones electrofisiológicas en cultivos primarios de células del epitelio bronquial humano constituyen un sustituto preclínico útil de la eficacia clínica (Rowe y Verkman, 2013), y por ello los compuestos son evaluados en una cámara Ussing y/o con un ensayo TECC que son ensayos de medición electrofisiológica.

7.1. Ensayo en cámaras Ussing

7.1.1. Protocolo

[00299] En el ensayo en cámaras Ussing se mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por medición de la corriente de cortocircuito (*I*sc) generada por encima de la membrana basolateral y apical de células

epiteliales de pulmón.

[00300] Con el fin de medir la *I*sc, el epitelio se pone en cortocircuito por inyección de una corriente que se ajusta con un amplificador de retroalimentación para mantener el potencial transepitelial (*Vt*) en 0 mV. La cantidad de corriente requerida se ajusta con un circuito de retroalimentación y se mide de manera continua. El voltaje se corta de manera intermitente en valores diferentes de 0 mV lo cual permite estimar la resistencia transepitelial (*Rt*).

[00301] Para tal fin, se plaquean células del epitelio bronquial aislado de pacientes con CF homocigotas para la mutación CFTR ÄF508 (hAEC-CF, Epithelix) o heterocigota para las mutaciones CFTR G551D y ÄF508 (Universidad de Chapel Hill, Carolina del Norte) sobre soportes Snapwell recubiertos con colágeno tipo IV (Corning-Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan proporcionando una interfase de aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que semejan el epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas CFTR ÄF508, las células diferenciadas son tratadas con 3 µM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para los heterocigotas G551D/ ÄF508, se usan células diferenciadas como tales para los registros.

[00302] Para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en cámaras Ussing para medir la corriente de cortocircuito (*I*sc). Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$, 1,2 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 0,8 mM de KH_2PO_4, 0,8 mM de K_2HPO_4, pH 7,4, 5 mM de glucosa) sobre el lado basolateral y con una solución de glutamato-Ringer (120 mM de glutamato de sodio, 25 mM de $NaHCO_3$, 1,2 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 0,8 mM de KH_2PO_4, 0,8 mM de K_2HPO_4, pH 7,4, 5 mM de glucosa) sobre el lado apical para generar un gradiente de Cl^-. Ambas cámaras son gasificadas con 95% de O_2, 5% de CO_2, y se mantienen a 27 °C. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, los valores de EC_{50} se pueden generar por medición del impacto de diferentes concentraciones del compuesto sobre la corriente de cortocircuito en las células primarias, para lo cual se usa el mismo Snapwell para la adición de cantidades crecientes del compuesto y el aumento en la señal

I_{sc} en cada paso es transformado luego en una curva de dosis-respuesta.. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

7.2. Ensayo TECC

7.2.1. Protocolo para células primarias del epitelio bronquial

[00303] En el ensayo TECC (circuito de pinza transepitelial, diseño EP) se mide la funcionalidad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) por medición de la corriente de cortocircuito (*I*sc) generada por encima de la membrana basolateral y apical de células epiteliales de pulmón.. En el TECC, se mide el potencial transepitelial PD y la resistencia transepitelial (*Rt*) en un circuito abierto y se transforma en *I*sc usando la ley de Ohm. Se pueden medir 24 pocillos simultáneamente, permitiendo un mayor rendimiento en comparación con las cámaras Ussing.

[00304] Para tal fin, se plaquean células del epitelio bronquial aislado de pacientes con CF homocigotas para la Mutación CFTR ΔF508 (hAEC-CF, Epithelix) sobre soportes Transwell recubiertos con colágeno tipo IV (Costar). Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan proporcionando una interfase de aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que semejan el epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas CFTR ΔF508, las células diferenciadas son tratadas con 3 µM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Los epitelios de las vías respiratorias humanas se generan proporcionando una interfase de aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que semejan el epitelio ciliado pseudoestratificado *in vivo* (Fulcher et al., 2005). En el caso de las muestras homocigotas CFTR ΔF508, las células diferenciadas son tratadas con 3 µM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 EE.UU., N° cat. S1565) para permitir una expresión suficiente de la proteína CFTR apropiadamente plegada sobre la membrana (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de los registros electrofisiológicos. Para los heterocigotas G551D/ ÄF508, se usan células diferenciadas como tales para los registros.

[00305] La información sobre los compuestos se puede recuperar sobre las muestras homocigotas ΔF508 CFTR observando una mayor actividad CFTR cuando los compuestos se agregan en una modalidad aguda o en una modalidad crónica. En el caso de las muestras heterocigotas G551D/ ΔF508 CFTR, los compuestos se agregan según

una modalidad aguda a las células diferenciadas.

[00306] En la modalidad aguda, para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$,1,2 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 0,8 mM de KH_2PO_4, 0,8 mM de K_2HPO_4, pH 7,4, 5 mM de glucosa) sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 20 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en células primarias, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

[00307] En la modalidad crónica, las células diferenciadas son tratadas con 3 μM de VX809 (2626 South Bucle West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, N° cat. S1565) y compuestos potenciadores a diferente concentraciones (48 horas de tratamiento basolateral y 24 horas de tratamiento apical), antes de efectuar los registros electrofisiológicos. Para el registro electrofisiológico, los epitelios respiratorios humanos se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (120 mM de NaCl, 25 mM de $NaHCO_3$,1,2 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 0,8 mM de KH_2PO_4, 0,8 mM de K_2HPO_4, pH 7,4, 5 mM de glucosa) sobre ambos lados basolateral y apical. Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 20 minutos, con registros cada 2 minutos. El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en células primarias, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

[00308] Se realizan registros TECC similares usando células primarias con otros mutantes de CFTR defectuosos para la regulación de canales o defectuosos para la conductancia de canales para determinar el efecto del compuesto sobre la actividad del

canal. Los ejemplos de mutantes incluyen R117H, G178R. De manera similar, se pueden utilizar las células primarias que contienen mutantes CFTR de clase I, incluyendo G542X, W1282X; y mutantes de clase II adicionales, incluyendo N1303K, para los registros electrofisiológicos.

7.2.2. Resultados

[00309] Cuando se empleaba este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores. La diferencia entre ΔIsc medida como DMSO (nivel basal), y la ΔIsc medida con el compuesto evaluado.

[00310]

7.2.2. Mediciones de la corriente de cortocircuito (Isc)

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

N° Comp.	ΔIsc (µA/cm^2)	ΔIsc (µA/cm^2), DMSO	Aumento de corriente, (µA/cm^2)
2	10,9207	-0,7427	11,6634
4	4,6728	-0,5211	5,1939
10	3,9356	-0,5211	4,4567

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

N° Comp.	ΔIsc (µA/cm^2)	ΔIsc (µA/cm^2), DMSO	Aumento de corriente, (µA/cm^2)
2	4,5996	-0,3248	4,9244
A	-0,3807		-0,0559
B	0,1807		0,5055
E	0,1663		0,4911

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

Concentración	DMSO	Comp A, ΔIsc (µA/cm^2)	Comp B, ΔIsc (µA/cm^2)	Comp E, ΔIsc (µA/cm^2)	Comp 2, ΔIsc (µA/cm^2)
50 nM		-0,3807	0,1807	0,1663	4,5996
100 nM	-0,3734	-0,5401	0,4762	-0,0318	4,9327
200 nM		-0,6598	0,8022	0,5241	5,0457

[00311] Según se muestra en la Tabla X, la Tabla XII y la Tabla XIII en la Figura 1,

los compuestos de la invención demuestran tener actividad sobre la proteína CFTR, a 3μM o 50 nM o 50/100/200 nM, en tanto no se mide tal actividad para los análogos estructurales (compuestos comparativos A, B y E), que permanecen en el nivel basal.

7.2.2.2. Mediciones de EC_{50} con el ensayo TECC CFTR ΔF508

Tabla XVII. Valores de EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR ΔF508 para los compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos.

N° Comp.	EC_{50}
2	36,96
6	165,4, 60,93
9	237,1, 65,02
21	16,27
105	54,43
154	502,1

7.2.3. FRT: Protocolo con CFTR G551D

[00312] Para los registros de G551D, se plaquean células de tiroides de rata de Fisher (FRT) transfectadas de manera estable con G551D CFTR (una línea celular de baja expresión de CFTR-G551D y una línea celular de gran expresión de CFTR-G551D de Rosalind Franklin University of Medicine and Science , Chicago, Illinois) sobre soportes Transwell (Costar, 6,5 mm de diámetro, 0,4 μM de tamaño de poro). Las células se cultivan durante 8-10 d bajo condiciones de interfase líquido-líquido antes de efectuar las lecturas electrofisiológicas. Para el registro electrofisiológico, las células FRT-G551D se montan en la placa de calentamiento TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en medio de cultivo amortiguado con Hepes sin FBS sobre ambos lados basolateral y apical.Se usa amilorida apical para inhibir las corrientes ENaC endógenas, en tanto se aplica forskolina sobre ambos lados apical y basolateral para estimular el CFTR. Después de la excitación con forskolina, se agregan los compuestos sobre ambos lados para evaluar su potencial para aumentar la regulación del CFTR. Las mediciones se efectúan durante un marco de tiempo de 10 minutos, con registros cada 2 min.El aumento en la *I*sc se usa como una medida para la mayor actividad del CFTR, se pueden generar valores de EC_{50} por medición del impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la *I*sc en las células, para lo cual cada Transwell es tratada con una concentración diferente del compuesto. Se usa Inh-172, un inhibidor específico del CFTR, para evaluar la especificidad de los compuestos evaluados.

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

[00313] Cuando se empleaba este protocolo, se midieron los siguientes valores de EC_{50}.

Tabla XVIII. EC_{50} en el ensayo TECC con CFTR G551D para compuestos ilustrativos de la invención y compuestos comparativos en células de gran expresión.

N° Comp.	EC_{50}
2	66,16, 90,25, 85, 61,52, 57,84, 87,43
9	360,7, 527, 694,8, 400,1, 510,7
25	70
35	43,7
110	192,7
136	62470

7.3. Ensayos Patch-Clamp

[00314] La técnica Patch clamp es muy versátil y poderosa, y se puede usar para estudiar la actividad de canales iónicos individuales en un parche aislado de la membrana celular. Los experimentos con Patch-clamp se pueden conducir para cuantificar los efectos de los compuestos sobre la actividad del canal CFTR en parches de adentro hacia fuera recortados de células que sobreexpresan los canales CFTR de tipo salvaje, CFTR ÄF508 CFTR o G551D . Específicamente, se puede calcular la probabilidad de apertura de los canales ÄF508, de tipo salvaje o G551D CFTR de diferentes parches para el análisis estadístico. El impacto del compuesto sobre la probabilidad de apertura del canal CFTR se comparará con la probabilidad de apertura en ausencia del compuesto, ya sea medida o descrita en la literatura. Los moduladores de CFTR aumentarán la probabilidad de apertura del CFTR mutante.

[00315] Experimentos con Patch clamp en células completas para determinar la potencia de los compuestos. Para ello, se mantienen células que contienen G551D CFTR (valor basal de FRT) a -40 mV y se aumento de -100 a +10 mV una vez cada 5 segundos. La corriente CFTR se mide a -100 mV y se monitorea la corriente a -50 mV (cerca de la inversión de Cl-) para monitorear la estabilidad de la célula. Para cada célula, se registra una corriente basal, se aplicó 10 μM de FSK durante 8-10 min seguido por diferentes concentraciones del compuesto (4-5 min cada una) y luego por 10 μM de compuesto que sirvió como el 100% de activación para la normalización. Por último, se agrega un cóctel de inhibidores (10 μM de CFTRinh-172 y 20 μM de GlyH101) para confirmar que la corriente se origina a partir del CFTR.

Ejemplo 8. Ensayos farmacocinéticos, DMPK y de toxicidad

8.1. Solubilidad termodinámica

[00316] Se prepara una solución de 1 mg/ml del compuesto de prueba en una solución amortiguadora de fosfato 0,2 M de pH 7,4 o una solución amortiguadora de

citrato 0,1 M de pH 3,0 a temperatura ambiente en un vial de vidrio.

[00317] Las muestras se hacen rotar en un Rotator Drive STR 4 (Stuart Scientific, Bibby) a velocidad 3,0 a temperatura ambiente durante 24 h.

[00318] Después de 24 h, 800 µl de la muestra se transfieren a un tubo Eppendorf y se centrifugan a 5 min a 14000 rpm. Luego se transfieren 200 µl del sobrenadante de la muestra a una placa para solubilidad MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) y el sobrenadante se filtra (10-12" de Hg) con la ayuda de un colector vacío en una placa de polipropileno con fondo en V, de 96 pocillos Greiner limpia (N° Cat. 651201). Se diluyen 5 µl del filtrado en 95 µl (F20) de la misma solución amortiguadora usada para incubar en la placa que contienen la curva estándar (Greiner, N° Cat. 651201).

[00319] La curva estándar para el compuesto se prepara fresca en DMSO comenzando a partir de una solución madre con 10 mM de DMSO diluida con un factor 2 en DMSO (5000 µM) y luego se diluye adicionalmente en DMSO hasta 19,5 µM. Luego se transfieren 3 µl de la serie de dilución desde 5000 µM a 97 µl de una mezcla de acetonitrilo-solución amortiguadora (50/50). El rango final de concentraciones es de entre 2,5 y 150 µM.

[00320] La placa se sella con almohadillas de sellado (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) y las muestras se miden a temperatura ambiente con un equipo LCMS (ZQ 1525 de Waters) bajo condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

[00321] Las muestras se analizan por LCMS con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El solvente A es amoníaco 15 mM y el solvente B es acetonitrilo. La muestra se corre bajo atomización de ion positivo con una columna XBridge C18 3,5 µM (2,1 x 30 mm), de Waters. El gradiente de solventes pasa con un tiempo de corrida total de 2 min y varía en un rango entre 5% de B y 95% de B.

[00322] Las áreas pico se analizan con la ayuda del paquequete de software Masslynx y las áreas pico de las muestras se grafican contra la curva estándar para obtener la solubilidad del compuesto.

[00323] Los valores de solubilidad se informan en µM o µg/ml.

8.2. ***Solubilidad acuosa***

[00324] Comenzando a partir de una solución madre 10 mM en DMSO, se prepara una dilución en serie del compuesto en DMSO. La serie de dilución se transfiere a una placa 96 NUNC Maxisorb de fondo en F (N° Cat. 442404) y se agrega una solución amortiguadora de fosfato 0,1 M de pH 7,4 o una solución amortiguadora de citrato 0,1 M de pH 3,0 a temperatura ambiente.

[00325] La concentración final varía en un rango entre 300 µM y 18,75 µM en 5

pasos de dilución iguales. La concentración final de DMSO no excede el 3%. Se agrega 200 µM de Pireno a las esquinas de cada placa de 96 pocillos y servirá como punto de referencia para la calibración del eje Z bajo microscopio.

[00326] Las placas de ensayo se sellan y se incuban durante 1 h a 37 °C bajo agitación a 230 rpm. Las placas se escanean luego bajo microscopio óptico, obteniéndose imágenes individuales de precipitado por concentración. El precipitado se analiza y se convierte en un valor numérico con un software para que se pueda obtener un gráfico. La primera concentración a la cual el compuesto aparece completamente disuelto es la concentración informada; sin embargo, la verdadera concentración se encuentra en algún punto entre esta concentración y un paso de dilución superior.

[00327] Los valores de solubilidad medidos de acuerdo con este protocolo se informan en µg/ml.

8.3. Unión a proteínas plasmáticas (diálisis de equilibrio)

[00328] Se diluye una solución madre 10 mM del compuesto en DMSO con un factor 5 en DMSO. Esta solución se diluye adicionalmente en plasma de humano, de rata, de ratón o de perro recién descongelado (BioReclamation INC) con una concentración final de 10 µM y una concentración final de DMSO del 0,5% (5,5 µl en 1094,5 µl de plasma en una placa PP-Masterblock de 96 pocillos (Greiner, N° Cat. 780285))

[00329] Se prepara una placa con insertos Pierce Red Device (ThermoScientific, N° Cat. 89809) y se llena con 750 µl de PBS en la cámara de solución amortiguadora y con 500 µl del plasma en la cámara de plasma. La placa se incuba durante 4 h a 37 °C bajo agitación a 230 rpm. Después de la incubación, se transfieren 120 µl de ambas cámaras a 360 µl de acetonitrilo en placas PP de pocillos profundos, de fondo redondo, de 96 pocillos (Nunc, N° Cat. 278743) y se sellan con una tapa de papel de aluminio. Las muestras se mezclan y se colocan sobre hielo durante 30 min. Esta placa se centrifuga luego por 30 min a 1200 rcf a 4°C y el sobrenadante se transfiere a una placa PP de fondo en v y 96 pocillos (Greiner, 651201) para el análisis por LCMS.

[00330] La placa se sella con almohadillas de sellado (MA96RD-04S) sw www.kinesis.co.uk) y las muestras se miden a temperatura ambiente con un equipo LCMS (ZQ 1525 de Waters) bajo condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

[00331] Las muestras se analizan por LCMS con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El solvente A es amoníaco 15 mM y el solvente B es acetonitrilo. La muestra se corre bajo atomización de ion positivo con una columna XBridge C18 3,5 µM (2,1 x 30 mm), de Waters. El gradiente de solventes pasa con un tiempo de corrida total de 2 min y varía en un rango entre 5% de B y 95% de B.

[00332] El área pico del compuesto en la cámara de solución amortiguadora y la cámara de plasma se considera como de un 100% de compuesto. El porcentaje unido a plasma deriva de estos resultados y se informa como el porcentaje unido a plasma.

[00333] La solubilidad del compuesto en la concentración de prueba final en PBS se inspecciona bajo microscopio para indicar si se observa precipitación, o no.

8.4. ***Permeabilidad de Caco2***

[00334] Se conducen ensayos bidireccionales con Caco-2 como se describe a continuación. Las células Caco-2 se obtienen de la *European Collection of Cell Cultures* (ECACC, Cat. 86010202) y se usaron después de 21 días de cultivo celular en placas Transwell de 24 pocillos (Fisher TKT-545-020B).

[00335] Se siembran 2 x 10^5 células/pocillo en medio de plaqueado que consiste en DMEM + GlutaMAXI + 1% de NEAA + 10% de FBS (FetalClone II) + 1% de Pen/Strep. El medio se cambia cada 2-3 días.

[00336] Los compuestos de prueba y de referencia (propranolol y rodamina 123 o vinblastina, todos de Sigma) se preparan en la solución salina equilibrada de Hanks que contiene 25 mM de HEPES (pH 7,4) y se agregan ya sea a la cámara apical (125 µl) o a la cámara basolateral (600 µl) del ensamblaje de placas Transwell a una concentración de 10 µM con una concentración final de DMSO del 0,25%.

[00337] Se agrega 50 µM de Lucifer amarillo (Sigma) a la solución amortiguadora donante en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas de célula por monitoreo de la permeación de Lucifer amarillo. Dado que Lucifer amarillo (LY) no puede permear libremente por las barreras lipofílicas, un alto grado de transporte de LY indica una integridad pobre de la capa de células.

[00338] Después de 1 h de incubación a 37 °C bajo agitación en un agitador orbital a 150 rpm, se tomaron alícuotas de 70 µl de ambas cámaras apical (A) y basal (B) y se agregaron a 100 µl de una solución de acetonitrilo:agua 50:50 que contiene al estándar interno analítico (0,5 µM de carbamazepina) en una placa de 96 pocillos.

[00339] El Lucifer amarillo se mide con un equipo Spectramax Gemini XS (Ex a 426 nm y Em a 538 nm) en una placa limpia de 96 pocillos que contiene 150 µl de líquido de los lados basolateral y apical.

[00340] Las concentraciones de compuesto en las muestras se miden por cromatografía líquida de alta presión/espectroscopía de masa (LC-MS/MS).

[00341] Los valores de permeabilidad aparente (P_{app}) se calculan a partir de la siguiente relación:

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

V = volumen de cámara

V T_{inc} = tiempo de incubación.

Área de superficie = 0,33cm^2

[00342] Las relaciones de eflujo, indicativas del eflujo activo desde la superficie celular apical, se calculan usando la relación de P_{app} B>A/ P_{app} A>B.

Se usan los siguientes criterios de aceptación de ensayo:

[00343] Propranolol: valor de P_{app} (A>B) ≥ 20($\times 10^{-6}$ cm/s)

[00344] Rodamina 123 o Vinblastina: valor de P_{app} (A>B) < 5 ($\times 10^{-6}$ cm/s), con una relación de eflujo ≥5.

[00345] Permeabilidad de Lucifer amarillo: ≤100 nm/s

8.5. ***Permeabilidad de MDCKII-MDR1***

[00346] Las células MDCKII-MDR1 son células epiteliales de riñón canino Madin-Darby, que sobreexpresan al gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) humano, que codifica a la glicoproteína P (P-gp). Las células se obtienen del Netherlands Cancer Institute y se usan después de 3-4 días de cultivo celular en placas con inserto para cultivo celular de 24 pocillos Millicell (Millipore, PSRP010R5). Se conduce un ensayo de permeabilidad bidireccional con MDCKII-MDR1 como se describe a continuación.

[00347] Se siembran 3 x 105 células/ml (1,2 x 105 células/pocillo) en medio de plaqueado que consiste en DMEM + 1% de Glutamax-100 + 1% de antibiótico/antimicótico + 10% de FBS (Biowest, S1810). Las células se dejan en incubador de CO2 durante 3-4 días. El medio se cambia 24 h después de la siembra y el día del experimento.

[00348] Los compuestos de prueba y de referencia (amprenavir y propranolol) se preparan en solución amortiguadora salina con fosfato de Dulbecco (D-PBS, pH 7,4) y se agregan a las cámaras apical (400 µl) o basolateral (800 µl) del ensamblaje de placas con insertos para cultivo celular Millicell a una concentración final de 10 µM (0,5 µM en el caso de amprenavir) con una concentración final de DMSO del 1%.

[00349] Se agrega 100 µM de Lucifer amarillo (Sigma) a todas las soluciones amortiguadoras donantes, para evaluar la integridad de las monocapas de células por monitoreo de la permeación de Lucifer amarillo. Lucifer amarillo es un marcador fluorescente para la vía paracelular y se usa como control interno en cada monocapa para verificar la integridad de la unión estrecha durante el ensayo.

[00350] Después de 1 h de incubación a 37 °C bajo agitación en un agitador orbital a 150 rpm, se toman alícuotas de 75 µl de ambas cámaras apical (A) y basal (B) y se agregan a 225 µl de una solución de acetonitrilo:agua (2:1) que contiene al estándar interno analítico (10 ng/ml de warfarina) en una placa de 96 pocillos. También se toman alícuotas al comienzo del experimento de las soluciones donantes para obtener la

concentración inicial (Co).

[00351] Las concentraciones de compuesto en las muestras se miden por cromatografía líquida de alta presión/espectroscopía de masa (LC-MS/MS).

[00352] El Lucifer amarillo se mide con un equipo Fluoroscan Ascent FL Thermo Scientific (Ex a 485 nm y Em a 530 nm) en una placa de 96 pocillos que contiene 150 µl de líquido de todos los pocillos receptores (lado basolateral o apical).

8.6. ***Estabilidad microsómica***

[00353] Se diluye una solución madre de compuesto en DMSO 10 mM a 6 µM en una solución amortiguadora de fosfato 105 mM, pH 7,4 en una placa de 96 pocillos profundos (Greiner, N° Cat. 780285) y se precalentó a 37 °C.

[00354] Se diluye una solución madre de trabajo de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH, Roche, 10127671001) 700 U/ml con un factor de 1:700 en una solución amortiguadora de fosfato 105 mM, pH 7,4. Se diluye una mezcla de cofactores que contiene 0,528 M de $MgCl_2$,$6H_2O$ (Sigma, M2670), 0,528 M de glucosa-6-fosfato (Sigma, G-7879) y 0,208 M de NADP+ (Sigma,N-0505) con un factor de 1:8 en una solución amortiguadora de fosfato 105 mM, pH 7,4.

[00355] Se elabora una solución de trabajo que contiene 1 mg/ml de microsomas hepáticos (Provider, Xenotech) de las especies de interés (humano, ratón, rata, perro …), 0,8 U/ml de G6PDH y una mezcla de cofactores (6,6 mM de $MgCl_2$, 6,6 mM de glucosa-6-fosfato, 2,6 mM de NADP+). Esta mezcla se preincuba durante 15 min, pero nunca más que 20 min, a temperatura ambiente.

[00356] Después de la preincubación, la dilución de compuesto y la mezcla que contiene a los microsomas, se agregan juntos en cantidades iguales y se incuban durante 30 min a 300 rpm. Para el punto de tiempo de 0 min, se agregan dos volúmenes de MeOH a la dilución del compuesto antes de agregar la mezcla de microsomas. Las concentraciones finales durante la incubación son: 3 µM de compuesto de prueba o compuesto control, 0,5 mg/ml de microsomas, 0,4 U/ml de G6PDH, 3,3 mM de $MgCl_2$, 3,3 mM de glucosa-6-fosfato y 1,3 mM de NaDP+.

[00357] Después de 30 min de incubación, se detiene la reacción con 2 volúmenes de MeOH.

[00358] Se mezclan las muestras de ambos puntos de tiempo, se centrifugan y se cosecha el sobrenadante para su análisis con un equipo LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (es decir, las alturas de los pico) se referencian a las muestras del punto de tiempo cero (como el 100%) con el fin de determinar el porcentaje de compuesto remanente. Los compuestos estándar, propanolol y verapamilo, están incluidos en el diseño del ensayo.

[00359] Los datos de estabilidad microsómica se expresan como un porcentaje de la cantidad total de compuesto remanente después de 30 min.

8.7. *Estudio farmacocinético en roedores*

8.7.1. *Animales*

[00360] Se obtienen ratas Sprague-Dawley (machos, de 5-6 semanas de vida) de Janvier (Francia). Se deja que las ratas se adapten durante por lo menos 5 días antes del tratamiento y se mantienen con un ciclo de 12 h luz/oscuridad. La temperatura se mantiene en aproximadamente 22 °C, y se proveen alimentos y agua *ad libitum*. Dos días antes de la administración de los compuestos de prueba, se puede practicar una cirugía en las ratas para colocar un catéter en la vena yugular bajo anestesia con isoflurano. Después de la cirugía, las ratas se albergan individualmente. Las ratas son deprivadas de alimento durante por lo menos 16 h antes de la dosificación oral y 6 h después. Se provee acceso a agua *ad libitum*.

8.7.2. *Estudios farmacocinéticos en plasma*

[00361] Los compuestos se formulan en PEG200/salina fisiológica (25/75) para la ruta intravenosa y en 0,5% de metilcelulosa y EtOH/PEG 200/metilcelulosa 0,5% (10/25/65 v/v/v) para la ruta oral. Los compuestos de prueba son administrados por vía oral como un solo gavaje esofágico a 5 mg/kg bajo un volumen de dosificación de 5 ml/kg y por vía intravenosa como un bolo por la vena caudal a 1 mg/kg bajo un volumen de dosificación de 5 ml/kg. Cada grupo consta de 3 ratas. Las muestras de sangre se recolectan por la vena yugular con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo: 0,05 (ruta intravenosa), 0,25 (ruta oral), 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 h. Como alternativa, las muestras de sangre se recolectan por el seno retro-orbital con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo 0,25, 1, 3 y 6 h (ruta oral). Las muestras de sangre completa se centrifugan a 1500 g durante 10 min y las muestras de plasma resultantes se guardan -20 °C hasta el momento del análisis.

8.7.3. Estudios de distribución en pulmón

[00362] Los compuestos se formulan en 0,5% de metilcelulosa y EtOH/PEG 200/ metilcelulosa 0,5% (10/25/65 v/v/v) por la ruta oral. Los compuestos de prueba son administrados por vía oral como un solo gavaje esofágico a 10 mg/kg con un volumen de dosificación de 5 ml/kg. Cada grupo consta de 12 ratas. En cada punto de tiempo, típicamente 1, 3, 6 y 24 h, se sacrifican los animales y se recolectan muestras de sangre y pulmón. Las muestras de sangre completa se centrifugan a 1500 g durante 10 min y las muestras de plasma resultantes, junto con las muestras de pulmón, se guardan -20 °C hasta el momento del análisis.

8.7.4. *Cuantificación de los niveles de compuesto en muestras de*

plasma y pulmón

[00363] Las muestras de pulmón se muelen en la presencia de esferas de cerámica y las proteínas presentes en las muestras de plasma y pulmón se hacen precipitar con un solvente orgánico. Las concentraciones de cada compuesto de prueba se determinan con un método de LC-MS/MS en el cual el espectrómetro de masa se opera en la modalidad de electroatomización positiva o negativa.

8.7.5. *Determinación de los parámetros farmacocinéticos*

[00364] Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Winnonlin® o Phoenix® (Pharsight®, EE.UU.).

8.7.6. Análisis de los datos

[00365] Para cada animal, se determina la relación de pulmón a plasma como la relación entre la concentración del compuesto en pulmón y en plasma. En cada punto de tiempo de toma de muestra, se calculan los valores de la media, error estándar de la media (eem) y el coeficiente de variación (CV%) usando datos de tres animales.

8.7.7. Resultados

[00366] Cuando se empleaba este protocolo, se obtuvieron los siguientes valores de exposición.

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

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

8.7.8. Ensayo de activación celular con PXR

[00367] El ensayo permite determinar la actividad de inducción de CYP de un compuesto, usando el receptor de pregnano X humano (PXR), cuya función primaria consiste en sobrerregular la síntesis de la citocromo P450 en la presencia de agentes tóxicos.

[00368] Este ensayo de activación está en manos de Cyprotex. (15 Beech Lane, Macclesfield, Cheshire, SK10 2DR Reino Unido, Tel: +44 (0)1625 505100).

[00369] La activación transcripcional se monitorea por luminiscencia. Los datos se expresan como la activación con relación al control de vehículo. El uso de 5 o más dosis de compuesto de prueba y un control positivo permite derivar los valores de EC_{50} y Emáx

mediante análisis de regresión no lineal de las curvas log de dosis-respuesta.

[00370] Los valores de los compuestos de prueba se comparan con los que se obtuvieron para el control positivo (10 µM de rifampicina).

[00371] El umbral de respuesta significativa de definió en un 35% de la respuesta máxima obtenida con el control positivo.

8.7.9. Inhibición directa de CYP450 en microsomas hepáticos humanos

[00372] El ensayo mide la potencia de inhibición de un compuesto de las isoenzimas principales CYP450.

[00373] Se prepara una solución madre de compuesto de prueba 5 mM en metanol. Esta solución madre se diluye en serie 1:3 en metanol seguido por una dilución 50x en solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, dando como resultado siete concentraciones del compuesto de prueba (0,14-100 µM, 2% de metanol).

[00374] La dilución de compuesto obtenida se agrega a microsomas hepáticos humanos a 20 mg de proteína/ml (BD Biosciences, ya sea N° Cat. 452161 o, como alternativa, N° Cat. 452117) y sustrato sonda (véase la tabla más adelante).

[00375] Después de precalentar la solución durante 5 min a 37 °C, la reacción se inicia por adición de una mezcla de cofactores (7,65 mg/ml de glucosa-6-fosfato, 1,7 mg/ml de NADP, 6 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

[00376] Después de incubación a 37°C (Tabla siguiente), la reacción (50 µl) se termina por adición de 150 µl de una solución de acetonitrilo:metanol (2:1) con el estándar interno (warfarina). Las muestras se centrifugan (535 g, 25 min, +4°C) y las fracciones de sobrenadante se analizan por LC-MS/MS.

[00377] El porcentaje de control se calcula como:

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

$[\text{Met}]_{\text{prueba}}$ = concentración de metabolito sonda en el posillo de control del compuesto de prueba

$[\text{Met}]_{\text{solvente}}$ = concentración del metabolito sonda en el pocillo de control de solvente

[00378] Se generan gráficos del porcentaje de actividad control versus concentración y se ajustan usando el software GraphPad Prism para generar las IC_{50}.

Tabla XX. Isoformas y condiciones de prueba

Isoforma	Microsomas,	Sustrato	Metabolito	Incubación	Control	Control

P450	(mg/ml)	sonda	sonda	(min)	positivo	negativo
1A2	0,1	Fenacetina (35 µM)	Acetaminofeno	10	Furafilina	Sulfafenazol
2C9	0,1	Diclofenac (10 µM)	4'-OH-diclofenac	5	Sulfafenazol	Furafilina
2C19	0,25	S-(+)-Mefenitoína (30 µM)	4'-OH-mefenitoína	15	Tranilcipromina	Fenacetina
2D6	0,1	Bufuralol (10 µM)	OH-bufuralol	10	Quinidina	Sulfafenazol
3A4	0,1	Midazolam (3µM)	1'-OH-midazolam	5	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,25	Testosterona (100 µM)	6β-OH-testosterona	15	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,1	Nifedipina (5 µM)	Nifedipin oxidada	5	Ketoconazol	Sulfafenazol
3A4	0,1	Atorvastatina (10 µM)	2-OH atorvastatina	10	Ketoconazol	Sulfafenazol

8.7.10. Determinación del fenotipo de la reacción de CYP450

8.7.10.1Protocolo

[00379] El objetivo de este ensayo consiste en evaluar cuáles de las principales isoenzima(s) de CYP450 están involucradas en el metabolismo de un compuesto de prueba.

[00380] Se prepara una solución madre de compuesto de prueba 1 mM en DMSO. Esta solución madre se diluye en solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, dando como resultado una concentración de ensayo final del compuesto de prueba de 1 µM, 01% de DMSO. Esta dilución del compuesto se agrega a las isoenzimas de la citocromo P450 humana expresada por ADNc (BD Biosciences, N° Cat. CYP1A2:456203; CYP2C19:456259; CYP2C9:456258; CYP3A4:456202; CYP2D6:456217), cuyas condiciones específicas dependían de los estudios de isoforma: véase la Tabla más abajo.

[00381] Después de precalentar por 10 min a 37 °C, la reacción se inicia por adición de una mezcla de cofactores (las concentraciones de reacción finales en el ensayo fueron: 0,6 U/ml de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), 3,3 mM de $MgCl_2$, 3,3 mM de glucosa-6-fosfato y 1,3 mM de NADP+ para CYP3A4, CYP2C9,

CYP2C19 y CYP1A2; y 0,6 U/ml de G6PDH, 0,41 mM de $MgCl_2$, 0,41 mM de glucosa-6-fosfato y 8,2 µM de NADP+ para CYP2D6).

[00382] En paralelo, se conduce un control de estabilidad por incubación del compuesto de prueba con enzimas desnaturalizadas (por calor) y una mezcla de cofactores para evaluar la estabilidad de los mismos durante el tiempo de incubación.

[00383] Para cada uno de los puntos de tiempo, después de la incubación a 37°C (véase la Tabla XVII), las muestras (50 µl) se terminan con 100 µl de solución de acetonitrilo con el estándar interno (warfarina). Las muestras se centrifugan (805 g, 20 minutos, +4°C) y las fracciones de sobrenadante se filtran (Varian Captiva N° Cat. A5960002), diluidas en agua/acetonitrilo (85/15) y fueron analizadas por LC-MS/MS (véase la Tabla 3). Las respuestas del instrumento (relación de las áreas de los picos del compuesto de prueba y del estándar interno) se referencian a las muestras del punto de tiempo cero (100%) con el fin de determinar el porcentaje de compuesto remanente. Se usan gráficos del % de compuesto de prueba remanente para determinar el perfil de metabolismo del compuesto de prueba usando el software Graph Pad Prism.

Tabla XXI. Condiciones de ensayo para la determinación del fenotipo de la reacción CYP

Isoforma de la citocromo P450	Enzima (mg/ml)	Incubación (min)	Control positivo
1A2	0,1	0-30-60	Fenacetina (1 µM)
2C9	0,1	0-30-60	Diclofenac (1 µM)
2C19	0,1	0-30-60	Omeprazol (1 µM)
2D6	0,1	0-30-60	Dextrometorfán (1 µM)
3A4	0,1	0-30-60	Testosterona (1 µM)

8.7.11. Inhibición dependiente del tiempo (TDI)

8.7.11.1Protocolo

[00384] El ensayo de inhibición basado en el mecanismo para CYP3A4 se lleva a cabo para evaluar la presencia de cualquier TDI.

[00385] Se prepara una solución madre de compuesto de prueba 5 mM en metanol. Esta solución madre se diluye en serie 1:3 en metanol y luego se agrega por duplicados a una mezcla que contiene 50 mM de solución amortiguadora de fosfato de potasio, pH 7,4 y microsomas hepáticos humanos (BD Gentest). Las condiciones de reacción finales son: siete concentraciones del compuesto de prueba (0,14 - 100 µM), preparadas por duplicado y 2% de metanol.

[00386] A continuación se muestra un resumen de las condiciones específicas.

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

[00387] Después de precalentar durante 5 minutos a 37 °C, comienzan los 20 min de preincubación por adición de un sustrato sonda al primer rango de concentración (primera réplica) y una mezcla de cofactores (7,65 mg/ml de glucosa-6-fosfato, 1,7 mg/ml de NADP, 6 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) a la segunda réplica.

[00388] Una vez terminada la preincubación, finalmente se inicia la reacción por adición de la mezcla de cofactores a la primera réplica y el sustrato sonda a la segunda réplica (distinta de la preincubación).

[00389] Después de la incubación a 37°C, se termina la reacción (alícuota de 50 μl) con 150 μl de una solución de acetonitrilo:metanol (2:1) con el estándar interno (warfarina). Las muestras se centrifugan y las fracciones de sobrenadante se analizan por LC-MS/MS.

[00390] Las respuestas del instrumento (relación de las áreas de los picos del compuesto de prueba y del estándar interno) se referencian a las de los controles de solvente (consideradas como el 100%) con el fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda.

[00391] Se generan gráficos de porcentaje de actividad control versus concentración y se ajustan usando el software GraphPad Prism para determinar el valor de IC_{50} para ambas preincubaciones de sustratos y cofactores, así como el cambio de IC_{50}.

8.7.11.2. Resultados

[00392] Por ejemplo, cuando se emplea este protocolo, el valor de IC_{50} para el Compuesto 2 es > 100 μM, tanto sin y con preincubación usando Midazolam o testosterona como sustrato sonda, lo cual indica que no hay evidencia de una inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4.

CONCLUSIONES GENERALES

[00393] Los datos provistos en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención presentan una actividad significativa *in vitro*, y que pueden ser de utilidad *in vivo* en el tratamiento de CF y en la mejora ante los compuestos comparativos.

[00394] En particular, los compuestos de la invención presentan sorprendentemente una mejora significativa *in vitro* en cuanto a la potencia en el ensayo de influjo de haluro-YFP para las mutaciones CFTR-ΔF508 y CFTR-G551D en comparación con los análogos cercanos: por ejemplo, el Compuesto 3 (compuesto de la invención) versus el Compuesto comparativo D, o el Compuesto 2 (compuesto de la invención) versus el Compuesto comparativo E.

[00395] Aún más, según se demuestra en el ensayo TECC, por ejemplo el Compuesto 2 muestra sorprendentemente una actividad que no se observa con los análogos estrechamente relacionados, es decir, los compuestos comparativos A, B o E.

COMENTARIOS FINALES

[00396] Los especialistas en el arte podrán apreciar que las descripciones precedentes son de naturaleza ejemplificativa y explicativa, y pretenden ilustrar la invención y sus formas de realización preferidas. Los experimentos de rutina permitirán al especialistas reconoces que es posible efectuar modificaciones y variaciones evidentes sin apartarse del espíritu de la invención. Todas dichas modificaciones que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se consideran incluidas en las mismas. Por consiguiente, se considera que la invención se defina, no por la descripción precedente, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

[00397] Todas las publicaciones, que incluye pero no se limita a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta realización se incorporan a la presente documentación por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para su incorporación en la presente a modo de referencia como si estuviera totalmente detallada.

[00398] Se comprenderá que factores tales como la capacidad de penetración diferencial en las células de los diversos compuestos puede contribuir en las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares in vitro.

[00399] Por lo menos algunos de los nombres químicos del compuesto de la invención indicados y descritos en esta solicitud pueden haberse generado de manera automática mediante el uso de un programa de software para nombres químicos disponible comercialmente, y que no fueron verificados de manera independiente. Los programas representativos para realizar esta función incluyen la herramientas para nombres Lexichem comercializadas por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software comercializada por MDL, Inc. En el caso en que exista una discrepancia entre el nombre químico indicado y la estructura representada, prevalecerá la estructura representada.

REFERENCIAS

Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575–606. doi:10.1002/humu.10041

Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.

Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183–206.

Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3

Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080.

Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3

Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87–90. doi:10.1038/nbt0102-87

Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (δF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl− Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347–12350.

Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709–2717.

Remington, J.P., 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, in: Gennaro, A.R. (Ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761

Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1

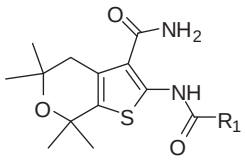
Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas.

Future Med. Chem. 4, 329–345. doi:10.4155/fmc.12.1

REIVINDICACIONES

1) Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



I

donde

R^1 es

- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre O, N, y S, sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente,
- C_{6-10} arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente, o
- C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente,

cada R^2 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alquilo,
- -C(=O)-C_{1-4} alcoxi,
- oxo,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente), y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} seleccionados en forma independiente),

cada R^3 se selecciona entre

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente),
- C_{3-7} cicloalquilo,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heterocicloalquenilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S,
- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, O, y S, y
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alquilo;

cada R^4 se selecciona entre

- halo,
- OH,
- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico,
- -CN, y
- C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R^{5c} seleccionados en forma independiente),

cada R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} se selecciona en forma independiente entre

- halo,
- OH,
- $-OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, y
- C_{1-4} alcoxi; y

cada R^{6a}, o R^{6b} se selecciona en forma independiente entre H, y C_{1-4} alquilo;

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

2) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

reivindicación 1, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico o espirocíclico sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente.

3) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^2 seleccionados en forma independiente.

4) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, donde R^2 es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

5) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es fenilo, sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente.

6) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo.

7) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^3 seleccionados en forma independiente.

8) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 5 o 7, donde R^3 es F, Cl, OH, o CN.

9) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 5 o 7, donde R^3 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^{5b} seleccionados en forma independiente.

10) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9, donde R^{5b} es F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, o $-OCH_3$.

11) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$,$–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, o $-C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos R^4 seleccionados en forma independiente.

12) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11, donde R^4 es F, Cl, OH, o CN.

13) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre:
2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-

carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(1-(hidroximetil)ciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropancarboxilato de metilo,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
5-tert-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-

1H-pirazol-5-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-fluoronicotinamida,

2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-fluoropicolinamida,

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

2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-

1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida,

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo,

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

Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,

Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,

2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,

2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

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

2-(3-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

etiléster de ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

2-[[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

2-[[2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[2-(hidroximetil)butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[(1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

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

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

2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,

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

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

2-[[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-dihidroimidazol-4-carboxamida,

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

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxamida,

2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,

2-[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,

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

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

2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[[3-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[2-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida,

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

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-carboxamida,
6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetan-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-

quinazolin-7-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-3-metoxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2-metoxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
2-[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del ácido 6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico, y
2-(1,4-dioxan-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-

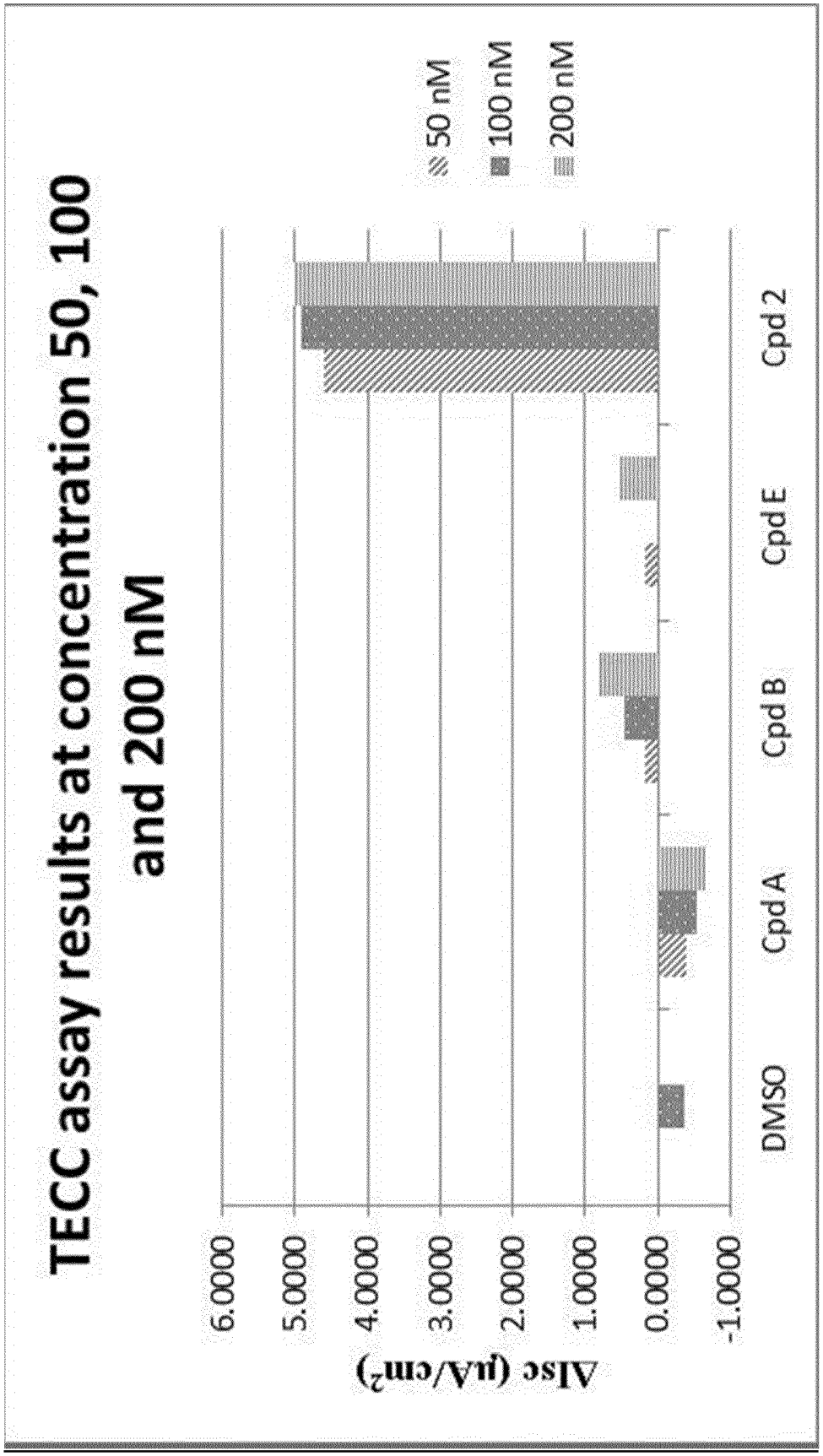
carboxamida.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

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

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

FIGURE 1


TECC assay results at concentration 50, 100 and 200 nM
50 nM
100 nM
200 nM
ΔIsc (μA/cm²)
6.0000
5.0000
4.0000
3.0000
2.0000
1.0000
0.0000
-1.0000
DMSO
Cpd A
Cpd B
Cpd E
Cpd 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/066806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/04 A61K31/38
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/154888 A1 (PROTEOSTASIS THERAPEUTICS INC [US]; TAIT BRADLEY [US]; POWELL NOEL A []) 15 November 2012 (2012-11-15) claims 1-111	1-16
X	WO 2005/023818 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG [DE]; KOUL ANIL [BE]; KLEBL BERT [DE]; MUELL) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 1-8	1-13
A	A. B. PINKERTON ET AL.: "Synthesis and SAR of thiophene containing kinesin spindle protein (KSP) inhibitors", BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 17, 29 April 2007 (2007-04-29), pages 3562-3569, XP002713782, table 3; compound 41	1-16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 October 2014	23/10/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Herz, Claus

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/066806

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D. W. NELSON ET AL.: "Synthesis and evaluation of 2-amido-3-carboxamide thiophene CB2 receptor agonists for pain management", BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 22, 4 February 2012 (2012-02-04), pages 2604-2608, XP002713783, table 1 -----	1-16

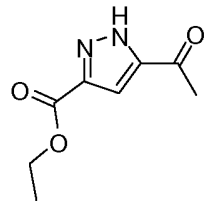
1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

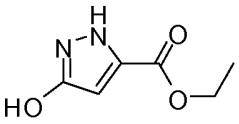
International application No
PCT/EP2014/066806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012154888 A1	15-11-2012	US 2013072473 A1	21-03-2013
		WO 2012154888 A1	15-11-2012
WO 2005023818 A2	17-03-2005	AU 2004270394 A1	17-03-2005
		CA 2572750 A1	17-03-2005
		EP 1670804 A2	21-06-2006
		US 2007275962 A1	29-11-2007
		WO 2005023818 A2	17-03-2005



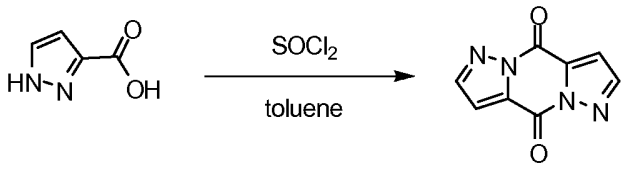
[00211] But-3-yn-2-one (Int 5, 1 eq) and diazo-acetic acid ethyl ester (Int 6, 1.1 eq) are added to a solution of $InCl_3$ (0.2 eq) in water and stirred for 30 min at room temperature. After overnight stirring at room temperature, the mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. The resulting organic phase is dried and evaporated to give the desired product.

Intermediate 9: 5-Hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester



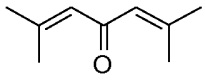
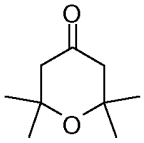
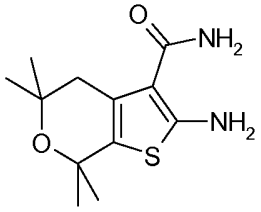
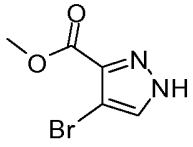
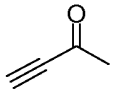
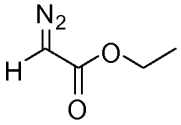
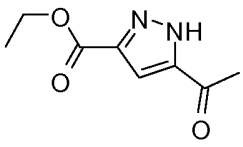
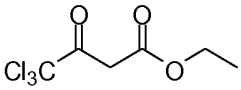
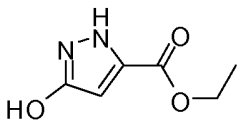
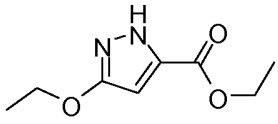
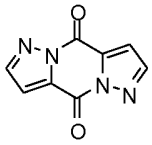
[00212] 4,4,4-Trichloro-3-oxo-butyric acid ethyl ester (Int 8, 1 eq) and $H_2NNH_2.HCl$ (1.1 eq) are mixed in EtOH. The resulting mixture is refluxed overnight. The mixture is then evaporated and the obtained crude is purified by chromatography to give Int 9 and 5-ethoxy-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (Int 10).

Intermediate 11: Dipyrazolo[1,5-a;1',5'-d]pyrazine-4,9-dione



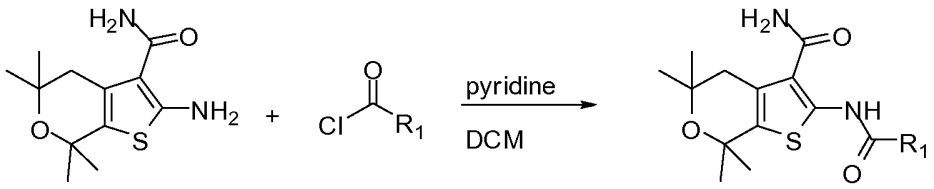
[00213] 10 g (89 mmol) of pyrrazole carboxylic acid is suspended in toluene 100 mL at room temperature. Then, 2 equivalents of thionyl chloride are added, followed by a catalytic amount of DMF (0.5 ml). The mixture was stirred for 1h at 75°C. After 1h at 70 °C, the reaction was cooled to room temperature, the solid material was collected by filtration, washed with toluene and resuspended in DCM. Triethylamine (2 equivalents) was added and the suspension was stirred for 2h at room temperature. The product was collected by filtration, washed with DCM and dried at 40°C under vacuum to afford the desired product.

Table I. Illustrative intermediates towards the compounds of the invention

Int	Structure	SM	MW	Mes
1		Commercially available	138	139
2		Commercially available or Int1	156	157
3		Int 2	254	238
4		Commercially available	205	205-207
5		Commercially available	68	NA
6		Commercially available	114	NA
7		Int 5, Int 6	182	183
8		Commercially available	69	NA
9		Int 8	156	157
10		Int 8	184	185
11		Commercially available	188	–

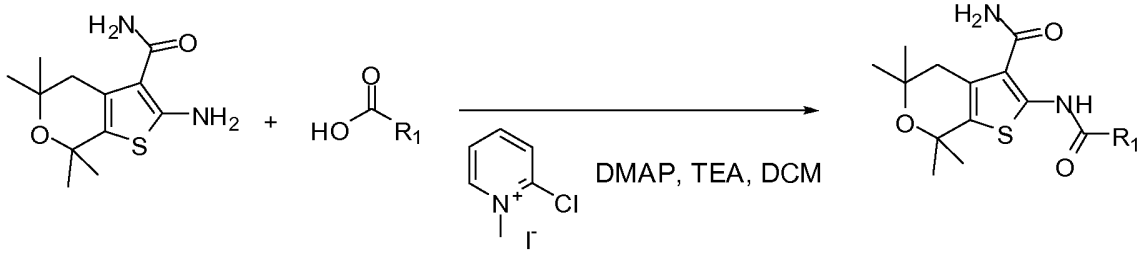
Example 3. General Synthetic Methods for Preparation of the Compounds of Invention

Method A1: Amide coupling with acid chlorides



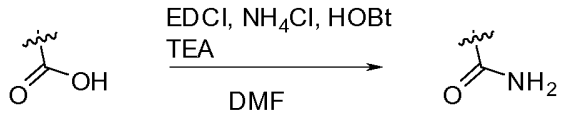
[00214] The amino-thiophene (1 eq) is mixed with DCM and pyridine (1.5 eq). This mixture is cooled in an ice bath. The acid chloride (1.15 eq) as obtained by Method B or from a commercial source is dissolved in DCM and added to this mixture. When the addition is complete, the ice bath is removed and the resulting mixture is stirred at room temperature 1-2 hours. The mixture is then evaporated, and the residue is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

Method A2: Mukaiyama coupling



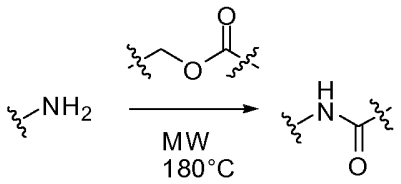
[00215] A reaction vessel is charged with the amino-thiophene (1 eq), carboxylic acid (2 eq), DMAP (0.5 eq), TEA (4 eq) and 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (2 eq) in DCM. After stirring the mixture at 50°C for 2 h, the mixture is cooled, diluted with DCM and washed with aqueous $NaHCO_3$. Organic phase is dried over $MgSO_4$. Evaporation gives a crude residue that is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

Method A3: Primary amide formation



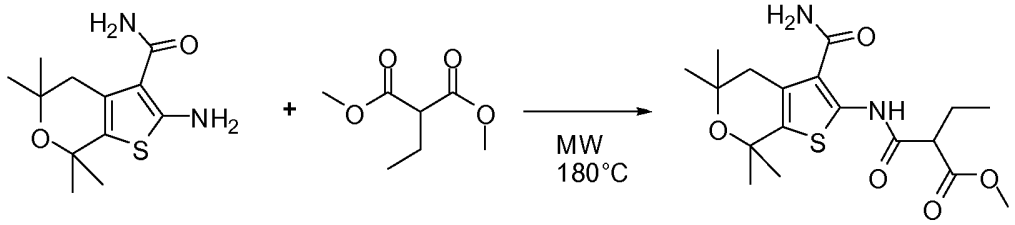
[00216] The acid (1 eq) is dissolved in DMF and NH_4Cl (2 eq), TEA (2 eq), HOBt (1.5 eq) and EDC (1.5 eq) are added. Resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase is evaporated and the obtained crude is purified by preparative chromatography to give the desired product.

Method A4: Amide coupling with esters



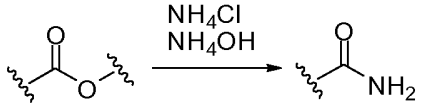
[00217] The amine (1 eq) is mixed with the ester (10 eq) and the resuling mixture is heated at high temperature (180°C or more) in a microwave oven. After 30 min, the mixture is diluted with EtOAc and washed with brine. Evaporation of the organic phase gives a residue that is used as such in the next step.

Illustrative example: 2-(3-Carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester



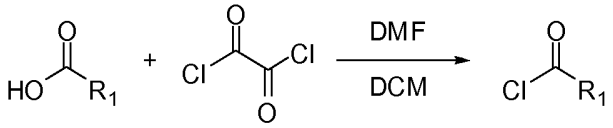
[00218] The amine (100 mg, 0.39 mmol) is mixed with 2-Ethyl-malonic acid dimethyl ester (0.6 mL, 3.99 mmol) and the resuling mixture is heated 180°C in the microwave oven. After 30 min, the mixture is diluted with EtOAc and washed with brine. Evaporation of the organic phase gives a residue that is used as such.

Method A5: Amide formation



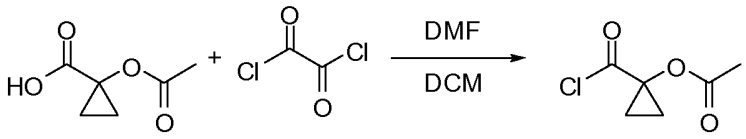
[00219] The ester (1 eq) is mixed with NH_4Cl (spatula) and a solution of NH_4OH. The resulting mixture is stirred at room temperature until the reaction is finshed. Mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. Organic layer is then dried and evaporated. Desired product is obtained by chromatographic purification.

Method B: Acid chloride formation.



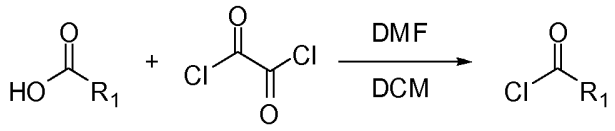
[00220] The acid (1 eq) is dissolved in DCM and treated with oxalyl chloride (10 eq) and a few drops of DMF. The mixture is stirred at 45°C in a sealed tube for 1.5h. The mixture is then evaporated, and the crude is used as such.

Illustrative example: Acetic acid 1-chlorocarbonyl-cyclopropyl ester



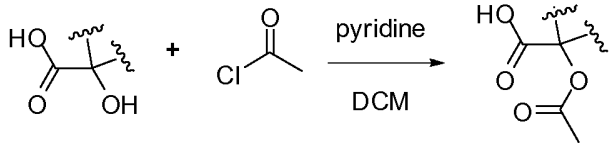
[00221] A solution of 1-acetoxy-cyclopropanecarboxylic acid (100 mg, 0.69 mmol) in DCM (1 mL) is treated with oxalyl chloride (0.59 mL, 6.9 mmol) and one drop of DMF and then stirred at 45°C in a sealed tube for 1 h. Solvent and excess of oxalyl chloride are evaporated (several times by washing with DCM) to give the acid chloride (72.7 mg), which is used in the next step as such.

Method B2: Acid chloride formation.



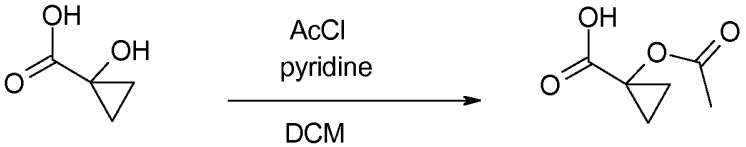
[00222] The acid (1 eq) is dissolved in DCM and treated with oxalyl chloride (10 eq) and a few drops of DMF. The mixture is stirred at 45°C in a sealed tube for 1.5h. The mixture is then evaporated, and the crude is used as such.

Method C1: Acetyl protection of hydroxy-acids



[00223] The alcohol (1 eq) is mixed with pyridine (1.2 eq) and DCM and the resulting solution is cooled at 0°C. After the dropwise addition of AcCl (1 eq), the mixture is stirred at room temperature for 3 h, the mixture is then washed with aqueous NH_4Cl and the aqueous phase is extracted twice with DCM. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

Illustrative example: 1-Acetoxy-cyclopropanecarboxylic acid



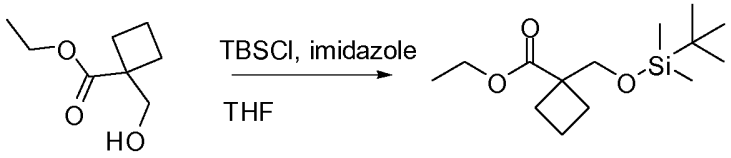
[00224] A solution of 1-hydroxy-cyclopropanecarboxylic acid (100 mg, 0.98 mmol) and pyridine (100 µL) in 3 mL of DCM is cooled to 0°C. A solution of acetyl chloride (80 µL, 1.18 mmol) in 3 mL of DCM is then added dropwise to the ice cold mixture. After the addition, the resulting mixture is stirred at room temperature for 3h. Next, the mixture is washed with saturated NH_4Cl. The aqueous phase is extracted twice with DCM. The combined organic phases are combined, dried over $MgSO_4$, filtered, andevaporated to afford the desired product that is used as such.

Method C2: TBS protection of hydroxyl groups



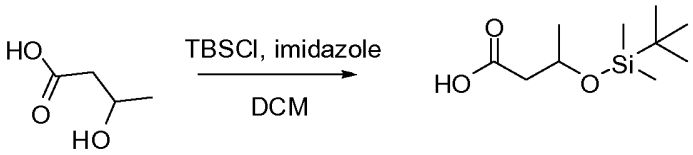
[00225] The alcohol (1 eq) is dissolved in dry THF at 0°C. After the addition of imidazole (1.4 eq) and TBSCl (1.2 eq), the solution was stirred at 0°C for 30 min. Mixture is then stirred at room temperature overnight. Evaporation gives a residue that is dissolved in EtOAc. This organic phase is extracted with NH_4Cl. The organic phase is then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

Illustrative example: 1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester)



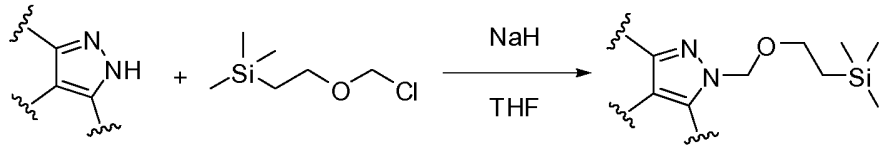
[00226] The alcohol (400 mg, 2.5 mmol) is dissolved in dry THF (4 mL). Solution is cooled till 0°C and imidazole (238 mg, 3.5 mmol) and TBSCl (457 mg, 3.0 mmol) are added. After 30 min, the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is then concentrated under vacuo, and the residue is redissolved in EtOAc. This organic phase is extracted with NH_4Cl. The organic phase is then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

Illustrative example: 3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-butyric acid



[00227] 3-Hydroxy-butyric acid (500 mg, 4.8 mmol) is dissolved in a mixture of TBSCl (1.5 g, 10.1 mmol) in dry DCM (48 mL). The resulting mixture is stirred overnight at room temperature. The resulting suspension is then filtered and the obtained residues are washed with DCM, then stirred in Et_2O and filtered. The obtained filtrate is evaporated to give the desired product that is used as such.

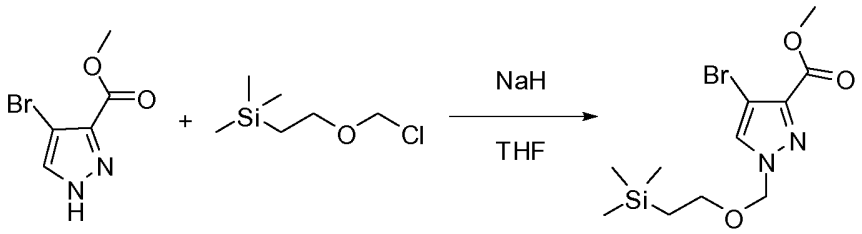
Method C3: SEM protection of pyrazoles



[00228] The pyrazole (1 eq) is dissolved in dry THF at 0°C. After addition of NaH (1.5 eq), the mixture is stirred at 0°C under N_2 atmosphere for 30 min. Next, SEM-Cl (1.5 eq) is slowly added and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Subsequently, the mixture is quenched with

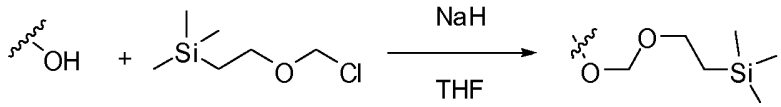
water and extracted with EtOAc. The organic phase is isolated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

Illustrative example: 4-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester



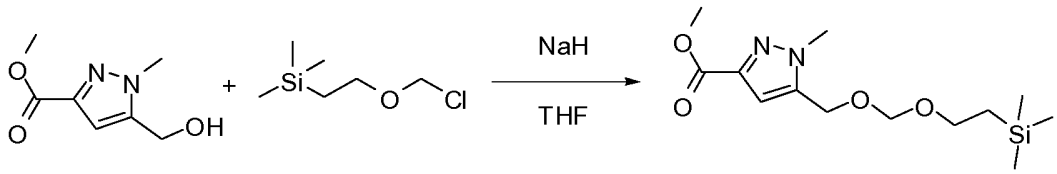
[00229] The pyrazole (Int 4, 2 g, 9.76 mmol) is dissolved in dry THF (20 mL) at 0°C. After addition of NaH (60w%, 584 mg, 14.6 mmol), the mixture is stirred at 0°C under N_2 atmosphere for 30 min. Next, SEM-Cl (2.58 mL, 14.6 mmol) is slowly added and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Subsequently, the mixture is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase is isolated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

Method C4: SEM protection of alcohols



[00230] The alcohol (1 eq) is dissolved in dry THF at 0°C. After the addition of NaH (1.3 eq), the mixture is stirred at 0°C under N_2 atmosphere for 30 min. Next, SEM-Cl (1.2 eq) is slowly added and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. If any starting material remains, additional NaH and SEM-Cl is added. Finally, the mixture is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase is isolated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

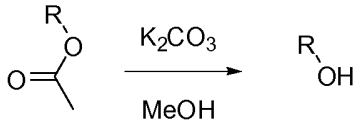
Illustrative example: 1-Methyl-5-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester



[00231] Starting from the commercially available alcohol (170 mg, 1 mmol), a solution in dry THF (2 mL) at 0°C is prepared. After the addition of NaH (60% by weight, 44 mg, 1.3 mmol), the mixture is stirred at 0°C under N_2 atmosphere for 30 min. Next, SEM-Cl (0.212 mL, 1.2 mmol) is slowly added and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Another amount of NaH (22 mg, 0.65 mmol) and SEM-Cl (0.1 mL, 0.6 eq) are added and the reaction is now stirred at 80°C for 4 h. Finally, the

mixture is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase is isolated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a residue that is used as such.

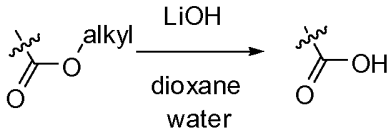
Method D1: Acetyl deprotection



[00232] The acetyl ester (1 eq) is dissolved in MeOH and treated with K_2CO_3 (2 eq) and is stirred at room temperature overnight. Additional K_2CO_3 (2 eq) is added and the obtained mixture is heated at 60°Cfor a further 5 h. Evaporation gives a residue that is purified by preparative chromatography.

[00233] Instead of using K_2CO_3 in MeOH, alternatively, LiOH (3 eq) in a MeOH-water mixture can be used.

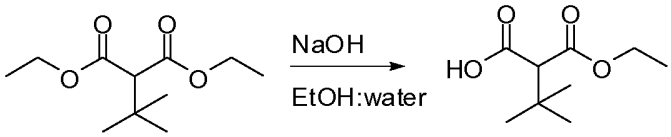
Method D2: Ester hydrolysis



[00234] The ester (1 eq) is mixed with LiOH (3 eq) in a dioxane:water mixture (2:1). The mixture is stirred at 40°C for 3 h. Evaporation gives an aqueous phase that is acidified to pH = 1. A suspension is formed which is filtered to gives the desired product as a solid.

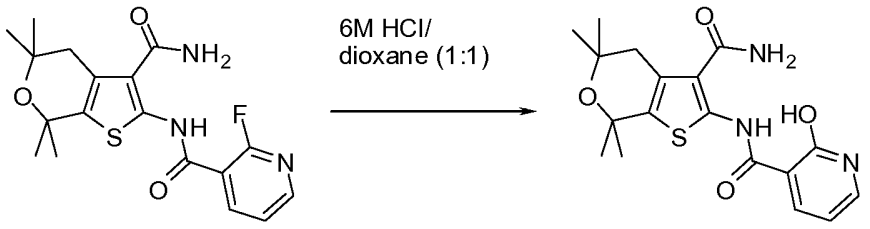
[00235] The desired acid can also be isolated by extraction with EtOAc or DCM. Drying and evaporation of the organic solvent then gives the acid that can be used as such. Instead of LiOH, NaOH can also be used. Dioxane can be replaced with other organic solvents that are miscible with water like MeOH or EtOH.

Illustrative example: 2-tert-Butyl-malonic acid monoethyl ester



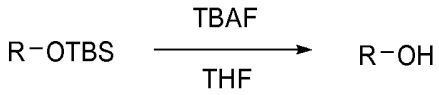
[00236] The commercially available 2-tert-butyl-malonic acid diethyl ester (1 g, 4.6 mmol) is dissolved in EtOH (7 mL). A 1N NaOH solution (5.06 mL, 5.06 mmol) is added and the resulting mixture is stirred at 40°C overnight. Next, the mixture is acidified to pH = 1 with HCl. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give the desired product.

Method D3: Hydrolysis to pyridone



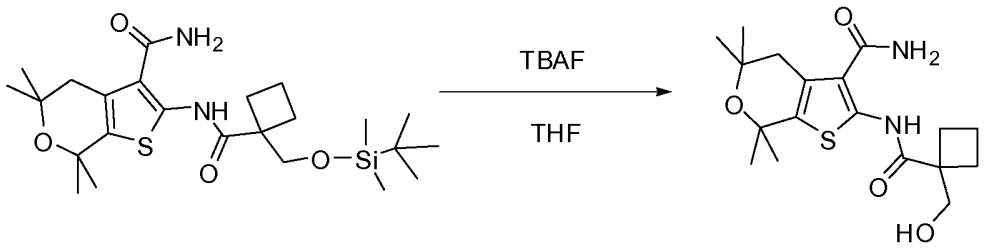
[00237] The 2-fluoropyridine is dissolved in a mixture of 6 M HCl_{aq} and dioxane. The mixture is heated for 6 h at 70°C. Evaporation gives an aqueous phase that is quenched with a saturated K_2CO_3 solution. The obtained suspension is filtered to give a solid that is washed with water. Trituration of this solid with MeOH gives the desired product.

Method D4: TBS deprotection



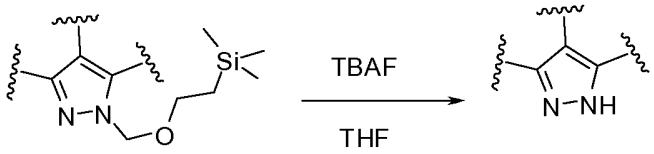
[00238] The silyl-ether (1 eq) is dissolved in dry THF and this solution is cooled at 0°C. TBAF (1.1 eq) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The solution is diluted with a saturated NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The organic phase is evaporated to give a residue that is purified by preparative chromatography.

Illustrative example: 2-(1-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide



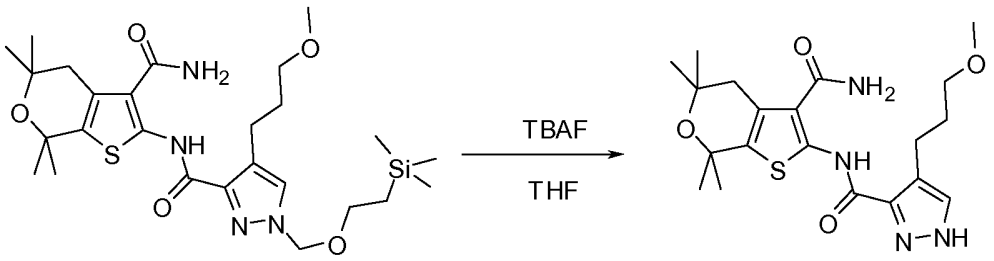
[00239] The silyl-ether (474 mg, 0.99 mmol) is dissolved dry THF (1.5 mL) and this solution is cooled at 0°C. TBAF (1.09 mL of 1 M solution in THF, 1.08 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The solution is diluted with a saturated NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The organic phase is evaporated to give a residue that is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

Method D5: SEM deprotection of pyrazoles



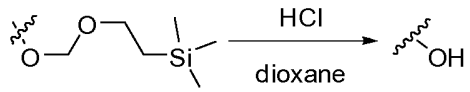
[00240] The SEM protected pyrazole (1 eq) is dissolved in THF together with TBAF (1 M solution in THF, 3 eq). The resulting solution is heated at 70°C overnight in a sealed microwave tube under inert atmosphere. Next, the reaction mixture is evaporated and the obtained crude is diluted with EtOAc. The organic phase is extracted with brine and evaporated to give a residue that is purified by preparative chromatography.

Illustrative example: N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



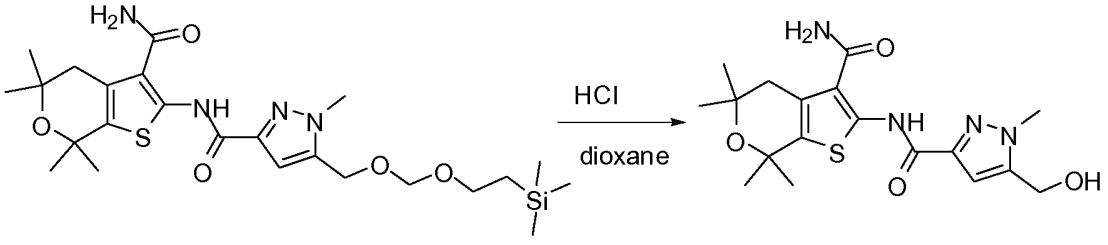
[00241] The SEM protected pyrazole (25 mg, 0.046 mmol) is dissolved in THF (1 mL) together with TBAF (1 M solution in THF, 136 µL, 0.438 mmol). The resulting solution is heated at 70°C overnight in a sealed microwave tube under inert atmosphere. Next, the reaction mixture is evaporated and the obtained crude is diluted with EtOAc. The organic phase is extracted with brine and evaporated to give a residue that is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

Method D6: SEM deprotection of alcohols



[00242] The SEM protected alcohol (1 eq) is dissolved in dioxane and a 4M HCl in dioxane solution (1 eq) is added to this mixture. After stirring at 50°C for 1 h, the mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. The organic phase is dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a crude that is purified by preparative chromatography.

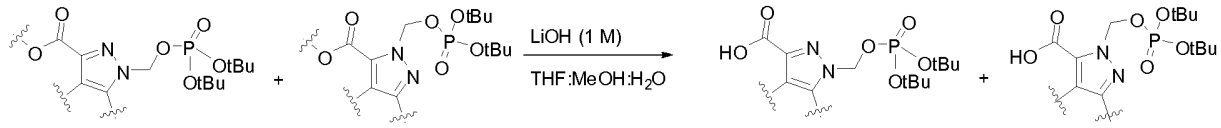
Illustrative example: N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide



[00243] The SEM protected alcohol (523 mg, 1 mmol) is dissolved in dioxane (10 mL) and a 4 M HCl in dioxane solution (0.25 mL, 1 mmol) is added to this mixture. After stirring at 50°C for 1 h, the mixture

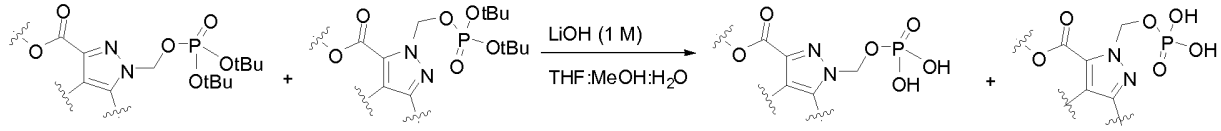
is diluted with water and extracted with EtOAc. The organic phase is dried over Na2SO4, filtered and evaporated to give a crude that is purified by preparative chromatography.

Method D7: ester hydrolysis



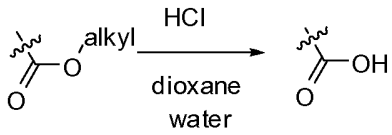
To a solution of the ester (1 eq) in THF:MeOH:H_2O, LiOH (1 eq) is added. The resulting mixture is stirred at 45°C. Next, the reaction mixture is diluted with water and LiOH (1M solution) is added until pH = 10. The aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2 after which the aqueous phase is acidified until pH = 3 using 1M HCl solution. Extraction with EtOAc gives an organic phase that dried and evaporated to give a crude that is used as such.

Method D8: phosphate ester hydrolysis



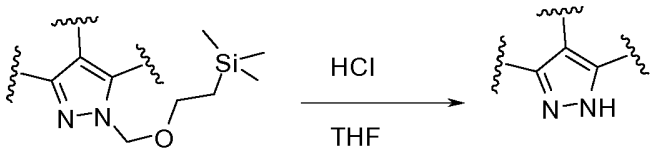
[00244] The phosphate ester (1eq) is dissolved in a mixture of acetone and H_2O (1:1) and stirred at 40°C overnight. The mixture is then partially evaporated and the obtained aqueous phase made basic with an aqueous NH_4OH solution. This solution is extracted with DCM. The aqeous solution is next acidified using 12 M HCl in H_2O. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried and evaporated. Obtained crude is purified by preparative chromatography to give the desired product. Using preparative chromatography, the 2 regio-isomers can be separated.

Method D9: ester hydrolysis



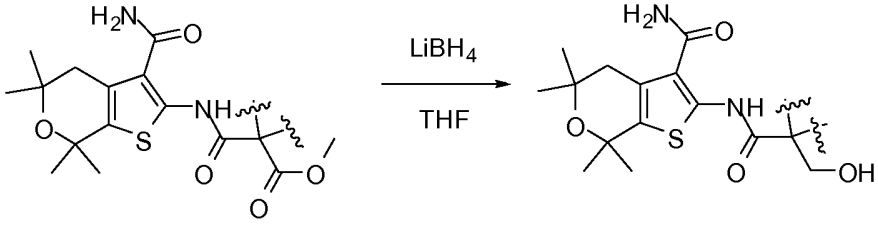
The ester is added to a mixture of 2 M HCl_{aq}:dioxane (1:1). The resulting mixture is heated at 70°C overnight. The desired product can be obtained by extraction with organic solvents like EtOAc or DCM. Alternatively, the desired product can be obtained by evaporating the reaction mixture and purifying the obtained crude by chromatography.

Method D10: SEM deprotection of pyrazoles using HCl



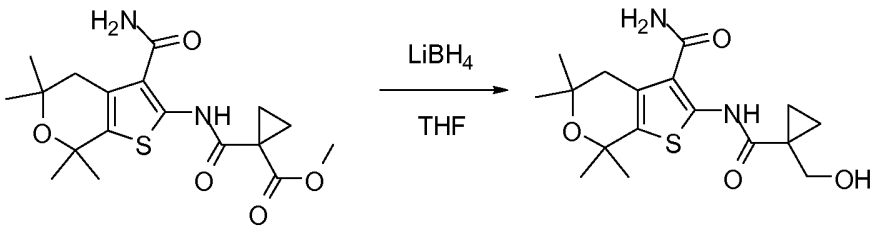
[00245] The SEM protected pyrazole (1 eq) is dissolved in THF and a 4M HCl in dioxane solution (3 eq) is added to this mixture. The mixture is stirred at 50°C. When the reaction is finished, the mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. The organic phase is dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a crude that is purified by chromatography to give the desired product.

Method E_1: Ester reduction with $LiBH_4$



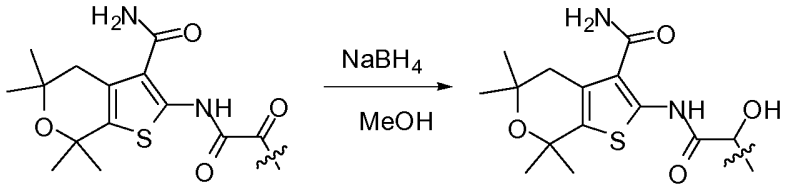
[00246] The ester (1 eq) is weighed in a flask together with $LiBH_4$ (3 eq). The flask is placed in an ice bath followed by the addition of dry THF. When the solvent is added, the mixture is stirred at room temperature. After 4 h, another 3 eq of $LiBH_4$ are added and the reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Next, the reaction is quenched with 2 M HCl. The organic solvent is evaporated and obtained mixture is extracted with DCM. The organic phase is concentrated under vacuo, and the residue is purified by preparative chromatography.

Illustrative example: 2-(1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide



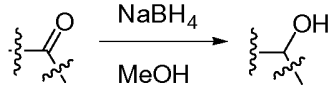
[00247] The ester (900 mg, 2.34 mmol) is weighed together with $LiBH_4$ (153 mg, 7.02 mmol) in a flask. The flask is put in an ice bath and dry THF (20 mL) is slowly added. After stirring for 5 min, the ice bath is removed and the mixture is stirred at room temperature. After 4 h, another portion of $LiBH_4$ (153 mg, 7.02 mmol) is added to the mixture at room temperature. Mixture is then stirred overnight. Reaction is subsequently quenched with 2 M HCl. Evaporation of the THF gives an aqueous phase that is extracted with DCM. The organic phase is concentrated under vacuo, and the residue is purified by preparative chromatography.

Method E_2: Keton reduction with $NaBH_4$

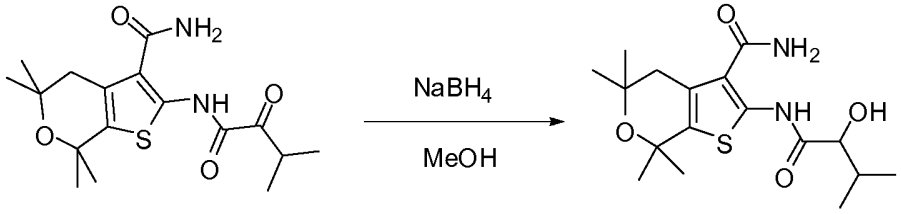


[00248] The ketone (1 eq) is dissolved in MeOH and the resulting solution is cooled at 0°C. $NaBH_4$ (2 eq) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase is evaporated and the obtained residue is purified by preparative chromatography to give desired compound.

[00249] The same method may be applied fto aldehyde reduction



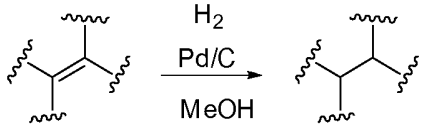
Illustrative example: 2-(2-hydroxy-3-methylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide



[00250] The ketone (338 mg, 0.96 mmol) is dissolved in MeOH (3.3 mL) and the resulting solution is cooled at 0°C. $NaBH_4$ (67 mg, 1.92 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase is evaporated and the obtained residue is purified by preparative chromatography to give desired compound.

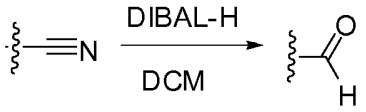
[00251] The enantiomerically pure compounds are obtained by purification on a chiral column.

Method E_3: Alkene reduction with H_2 and Pd/C



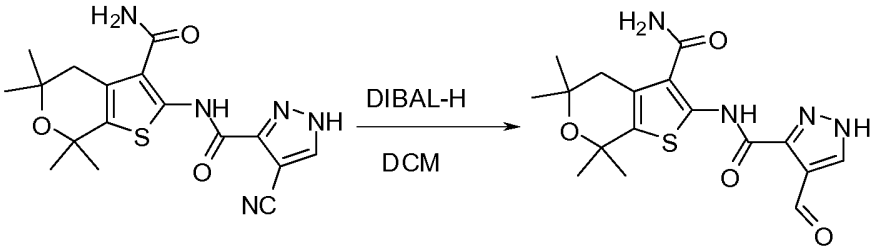
[00252] The alkene (1 eq) is dissolved in MeOH together with Pd/C (10 % by weight, 0.1 eq) and a balloon of H_2 is applied. The mixture is stirred at room temperature until the reaction is finished. The mixture is then filtered over celite and the resulting liquid is concentrated to give a residue that is used as such or purified by preparative chromatography.

Method E_4: nitrile reduction with DIBAL-H



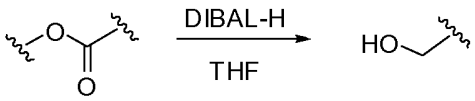
[00253] The nitrile (1 eq) is dissolved in DCM and the resulting solution is cooled at -78°C under N_2 atmosphere. To this mixture, a solution of DIBAL-H in hexane (1 M, 4 eq) is added. The reaction is stirred at -78°C for 15 min, after which it is let to warm to room temperature. After overnight stirring, extra DIBAL-H is added depending on the conversion of the starting nitrile. Next, the mixture is quenched with water and Rochelle's salt. Extraction with DCM gives an organic phase that is dried and filtered over silica. After evaporation, a residue is obtained that is used as such.

Illustrative example: 4-Formyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide



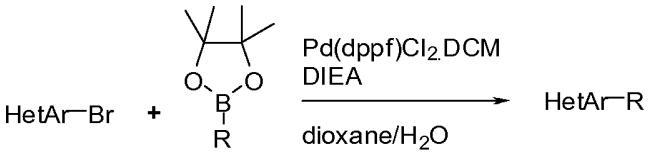
[00254] The nitrile (250 mg, 0.67 mmol) is dissolved in DCM (4 mL) and the resulting solution is cooled at -78°C under N_2 atmosphere. To this mixture, a solution of DIBAL-H in hexane (1 M, 2.68 mL, 2.68 mmol) is added. The reaction is stirred at -78°C for 15 min, after which it is allowed to warm to room temperature. After overnight stirring, additional DIBAL-H (2 mL, 2 mmol) is added at -78°C. The solution is allowed to reach room temperature and stirred for another 1 h. Next, the mixture is quenched with water and Rochelle's salt. Extraction with DCM gives an organic phase that is dried and filtered over silica. After evaporation, a residue is obtained that is used as such.

Method E_5: Ester reduction with DIBAL-H



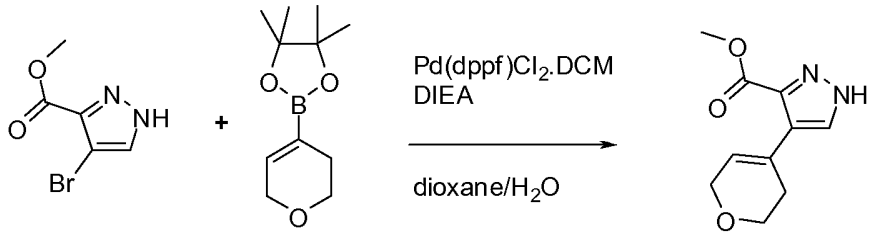
[00255] The ester (1 eq) is dissolved in dry THF at -78°C. A mixture of DIBAL-H in hexanes (2.2 eq) is added dropwise to the mixture under inert atmosphere. The mixture is stirred for 10 min at -78°C after which the mixture is allowed to reach room temperature. If the reaction is incomplete, extra eq of DIBAL-H can be added. Next, the mixture is diluted with aqueous HCl (2M) and extracted with EtOAc. Combined organic fractions are dried and evaporated. Obtained crude can be used as such or purified by chromatography to give the desired product.

Method F_1: Suzuki coupling



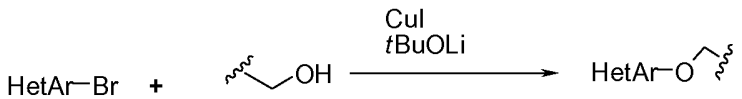
[00256] The heteroaryl bromide (1 eq) is mixed with the boronic ester (1.25 eq), Pd(dppf)Cl_2.DCM (0.07 eq) and DIEA (2.5 eq) in a dioxane:water mixture (2:1). The reaction mixture is heated at 110°C until the reaction is finished. Dilution with DCM gives an organic phase that is washed with water. Next, the organic phase is dried and evaporated to give a residue that is used as such or purified by preparative chromatography.

Illustrative example: 4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester



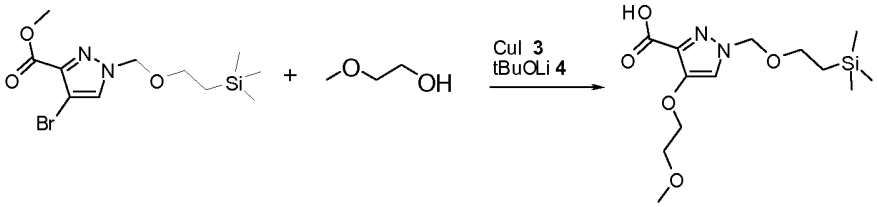
[00257] The pyrazole (Int 4, 200 mg, 0.976 mmol) is mixed with the boronic ester (256 mg, 1.22 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (56 mg, 0.068 mmol) and DIEA (425 µL, 2.43 mmol) in a dioxane:water mixture (2:1, 3 mL). The reaction mixture is heated at 110°C in the microwave for 2 h. Dilution with DCM gives an organic phase that is washed with water. Next, the organic phase is dried and evaporated to give a crude that is used as such or purified by preparative chromatography.

Method F_2: Cu catalyzed coupling of alcohols



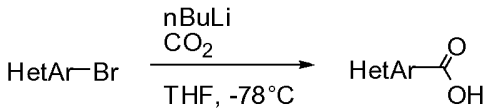
[00258] The heteroaryl bromide (1 eq) is mixed with CuI (0.05 eq) and *t*BuOLi (3.0 eq). The alcohol is used as solvent. The reaction mixture is heated at 120°C in the microwave until the reaction is finished. The mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. Organic layer is dried and evaporated to give a crude that is used such or that is purified by chromatography.

Illustrative example: 4-(2-Methoxy-ethoxy)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



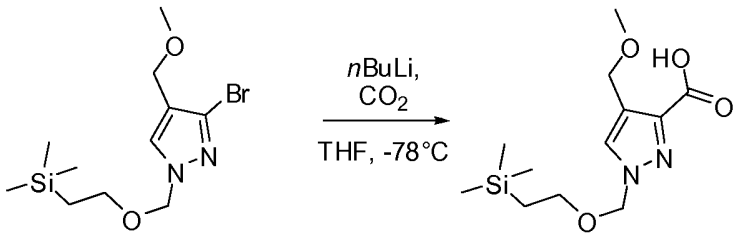
[00259] The pyrazole (1.10 g, 3.28 mmol) is mixed with ethylene glycol (6 mL). CuI (31 mg, 0.164 mmol) and *t*BuOLi (789 mg, 9.85 mmol) are added. Mixture is heated in themicrowave at 120°C until the reaction is finished. During the reaction, the ester is hydrolysed. Next, the mixture is diluted with a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. Aqueous layer is acidified till pH = 7 and extracted with EtOAc. This organic phase is dried and evaporated to give a crude that is used as such.

Method F_3: Carboxylation



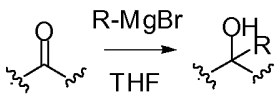
[00260] The heteroaryl bromide (1 eq) is dissolved in dry THF at -78°C. A mixture of nBuLi in hexanes (1.2 eq) is added dropwise to this mixture. After stirring for 10 min, CO_2 gas is bubbled through the mixture. The mixture is allowed to reach room temperature and quenched with water. The aqueous mixture is brought to pH~10 and extracted with EtOAc. Aqueous layer is than acidified till pH ~3 and extracted with EtOAc. The resulting organic fraction is dried and evaporated to give a crude that is used as such.

Illustrative example: 4-Methoxymethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic a cid



[00261] The pyrazole (161 mg, 0.5 mmol) is dissolved in dry THF (3 mL) at -78°C. A mixture of nBuLi in hexanes (2.5 M in hexanes, 240 µL, 0.6 mmol) is added dropwise to this mixture. After stirring for 10 min, CO_2 gas is bubbled through the mixture. The mixture is allowed to reachroom temperature and quenched with water. The aqueous mixture is brought to pH~10 and extracted with EtOAc. Aqueous layer is than acidified to pH ~3 and extracted with EtOAc. The resulting organic fraction is dried and evaporated to give a crude that is used as such.

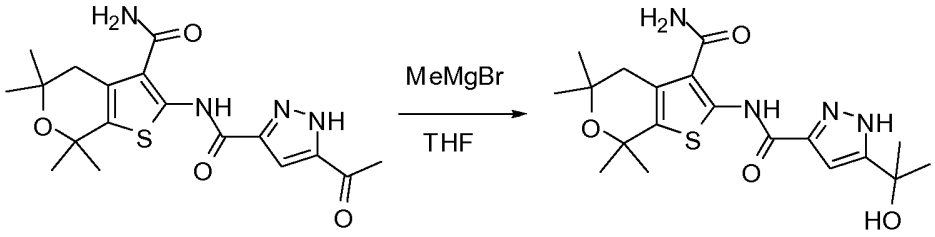
Method G_1: Grignard



[00262] The carbonyl (1 eq) is dissolved in dry THF under N_2 atmosphere. This solution is cooled at -78°C, upon which the organomagnesium bromide solution (4 eq) is added. After the addition, the reaction is allowed to reach room temperature. Next, the mixture is quenched with water and diluted with

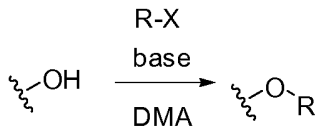
a saturated NH_4Cl solution. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried, filtered and evaporated.

Illustrative example: N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



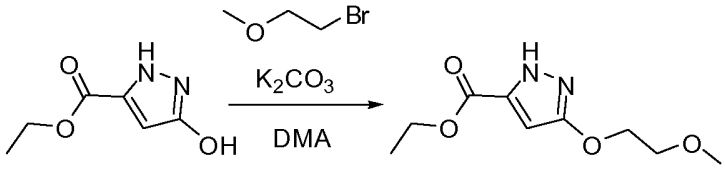
[00263] The carbonyl (98 mg, 0.25 mmol) is dissolved in dry THF under N_2 atmosphere. This solution is cooled at -78°C, upon which the MeMgBr (3 M in ether, 0.33 mL, 1 mmol) is added. After the addition, the reaction is allowed to reach room temperature. Next, the mixture is quenched with water and diluted with a saturated NH_4Cl solution. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried, filtered and evaporated. The obtained crude is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

Method H_1: alkylation of alcohols



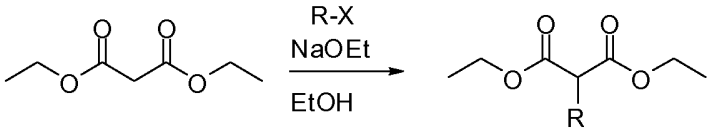
[00264] A mixture of the alcohol (1 eq), alkylating agent (1 eq) and base (1.2 eq) is mixed in DMA. The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Next, the mixture is quenched with water and diluted with brine. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried, filtered and evaporated. The obtained crude is used as such.

Illustrative example: 5-(2-Methoxy-ethoxy)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester



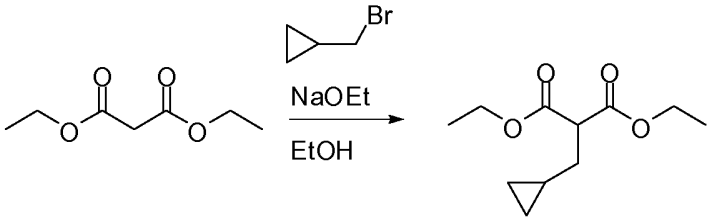
[00265] A mixture of the alcohol (79 mg, 0.5 mmol), 1-bromo-2-methoxy-ethane (47 µL, 0.5 mmol) and K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol) is mixed in DMA (1 mL). Resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Next, the mixture is quenched with water and diluted with brine. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried, filtered and evaporated. The obtained residue is used as such.

Method H_2: alkylation of malonic esters



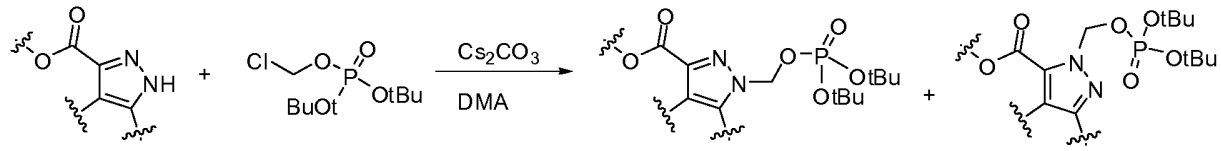
[00266] A solution of NaOEt (1.1 eq) in EtOH is stirred at 0°C. The diethyl malonate (1 eq) is added to this mixture together with the desired alkylating agent (1.1 eq). The ice bath is allowed to melt and the mixture is stirred at room temperature overnight. Next, the mixture is quenched with water and extracted with ether. The organic phase isdried and evaporated to give the desired product that is used as such.

Illustrative example: 2-Cyclopropylmethyl-malonic acid diethyl ester



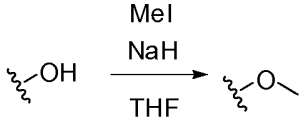
[00267] A solution of NaOEt in EtOH (2.7 M, 2.6 mL, 6.9 mmol) is cooled at 0°C and diethylmalonate (0.95 mL, 6.2 mmol) is added with another 1.5 mL of EtOH. Bromo methyl cyclopropane (0.67 mL, 6.9 mmol) is subsequently added. The resulting mixture is allowed to reach room temperature and stirred overnight. The mixture is then quenched with water and extracted with ether. The organic phase is dried and evaporated to give the desired product that is used as such.

Method H3: Alkylation of pyrazole ring



[00268] Phosphoric acid di-tert-butyl ester chloromethyl ester (1 eq) is dissolved in DMA together with the pyrazole (1 eq) and Cs_2CO_3 (1.25 eq). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Dilution with water gives an aqueous phase that is extracted with EtOAc. Obtained organic phase is dried and evaporated to give the desired product that is used as such.

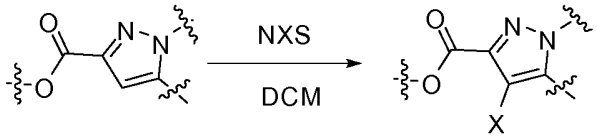
Method H_4: methylation of alcohols



[00269] A mixture of the alcohol (1 eq) is dissolved in dry THF and cooled at 0°C. NaH (1.2 eq) is added in portions. The resulting mixture is stirred for 10 min at 0°C after which MeI (1.2 eq) is added. Finally, the ice bath is removed and the mixture is stirred at room temperature. After dilution with water,

the mixture is extracted with EtOAc. Combined organic fractions are dried and evaporated. Obtained crude is used such or purified by chromatography to give the desired product.

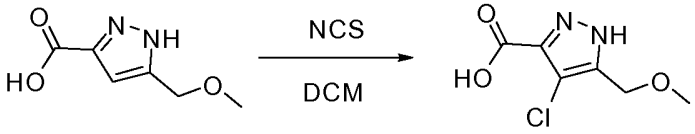
Method I_1: Halogenation using NXS



X = -Cl, -Br or -I

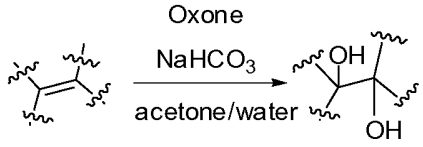
[00270] A solution of the pyrazole (1 eq) and N-halo succinimide (NXS) (1.2 eq) is stirred at 55°C overnight. Depending on the conversion, extra eq of NXS can be added after overnight stirring. The mixture is worked up by portioning between an aqueous phase and an organic phase. The organic phase is then dried and evaporated to give a residue that is either purified by chromatography or used as such.

Illustrative example: 4-Chloro-5-methoxymethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



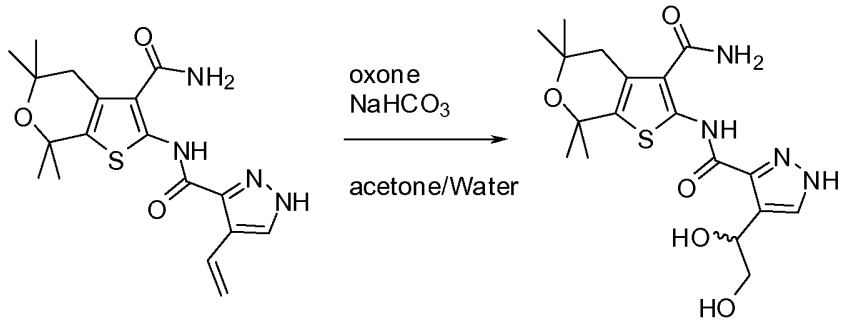
[00271] A solution of the commercially available pyrazole (156 mg, 1 mmol) and NCS (160 mg, 1.2 eq) is stirred at 55°C overnight. An additional 31 mg (0.2 mmol) of NCS is added and the mixture is kept at 55°C for another 4 h. The mixture is then diluted with 1M LiOH solution and washed with EtOAc. Next, the aqueous phase is acidified with 2 M HCl solution to pH = 1. Extraction with EtOAc gives an organic phase that is dried and evaporated to give a residue that is used as such.

Method J_1: Oxidation of an alkene to the diol



[00272] Oxone (2 eq) and $NaHCO_3$ (4 eq) are added to a solution of the alkene (1 eq) in a acetone:water mixture (4:1). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Depending on the conversion, additional oxone and $NaHCO_3$ can be added to the mixture after overnight stirring. The mixture is then concentrated, diluted with EtOAc and washed with a solution of Na_2SO_3 and water. The organic phase is dried and evaporated to give a residue that is either purified by preparative chromatography or used as such.

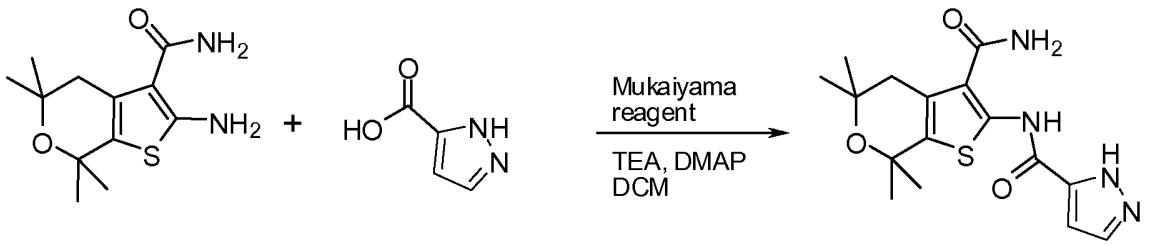
Illustrative example: N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,2-dihydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



[00273] Oxone (395 mg, 0.64 mmol) and $NaHCO_3$ (108 mg, 1.28 mmol) are added to a solution of the alkene (120 mg, 0.32 mmol) in a acetone:water mixture (4:1, 3 mL). After stirring the resulting mixture at room temperature overnight, additional oxone and $NaHCO_3$ are added to the mixture. The mixture is stirred for another 4 h at room temperature. The mixture is then concentrated, diluted with EtOAc and washed with a solution of Na_2SO_3 and water. The organic phase is dried and evaporated to give a residue that is purified by preparative chromatography to yield the desired product.

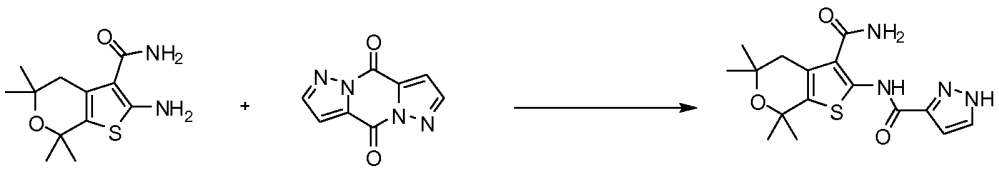
Example 4. Illustrative examples for the Preparation of the Compounds of Invention

Compound 2: *N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide*



[00274] Intermediate 3 (15 g, 59 mmol) and 2H-pyrazole-3-carboxylic acid (9.9 g, 88 mmol) are suspended in DCM (250 mL). Mukaiyama reagent (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) (18.1 g, 71 mmol), TEA (24.7 mL, 177 mmol) and DMAP (3.6 g, 29 mmol) are added. The reaction mixture is stirred at 40°C overnight and then cooled. The mixture is evaporated and the obtained crude is suspended in a 1 M HCl solution. After stirring for 10 min, the suspension is filtered and obtained precipitate is isolated. This precipitate is re-suspended in a 0.1 M citric acid solution. Again, filtration gives a precipitate. A third trituration is done using ether as a solvent to give a precipitate after filtration. Finally, the precipitate (13.6 g) is suspended in EtOH (816 mL) and heated at reflux. To this suspension, 65 mL of DMF is added and a clear solution is obtained. The solution is concentrated to 275 mL and cooled at 0°C. A suspension is obtained, the solid is separated by filtration, and the cake is dried affording the desired product.

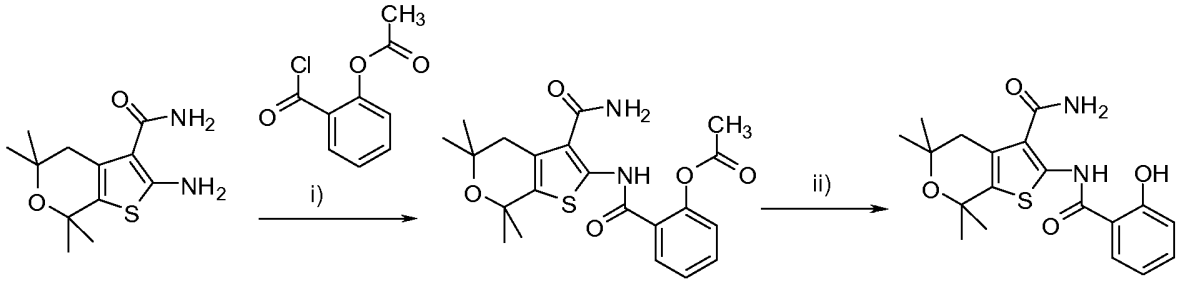
Alternative route



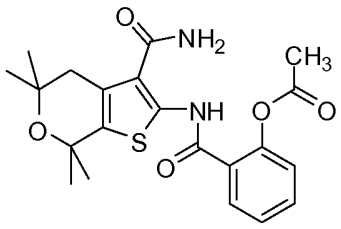
[00275] To a stirred (400 rpm) solution of 600 g (2.36 mol) of Intermediate 3 in DMAc (6 L), is added at ambient temperature 1.3 equivalents of Intermediate 11. To this resulting suspension, at room temperature, DIPEA (618 mL, 1.5 eq.) is added in small portions over a period of 5 min. The resulting suspension is heated to 80 °C and stirred for 18h at this temperature. The resulting mixture is cooled to 15°C and an aqueous saturated NH_4Cl solution (7.5 L) is added over 30 minutes thus maintening the internal temperature between 15-24 °C. The resulting solid product is collected by filtration, and triturated with water (7.5 L) under mechanical stirring (600 rpm) for 30 min. The resulting suspension is filtered and the resulting solid is triturated in MTBE (8 L) under mechanical stirring for 45 minutes. The resulting solid is separated by filtration, and dried in a vacuum stove.

[00276] Finally, the solid is purified by hot trituration in ethanol. Therefore, the crude solid is suspended in absolute EtOH (16 L) for 1.5 h at 78 °C. The suspension is cooled to 20 °C and subsequently stirred for another hour. The solid product was collected by filtration, washed with 500 mL and again with 200 ml absolute EtOH, then dried to yield the desired product.

Compound 3: *2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide*



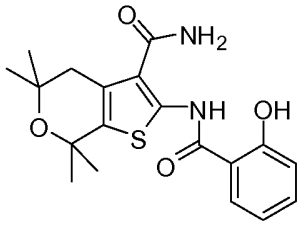
Step i): synthesis of 2-(2-acetoxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide



[00277] A solution of Int 2 (112 mg, 0.44 mmol) and pyridine (53µL, 0.66 mmol) in 5 mL of DCM, cooled to 0°C, ***is*** treated dropwise with a solution of the acid chloride (114 mg, 0.57 mmol) in 5 mL of DCM. The resulting mixture is stirred at room temperature for 1h. Mixture is washed with saturated

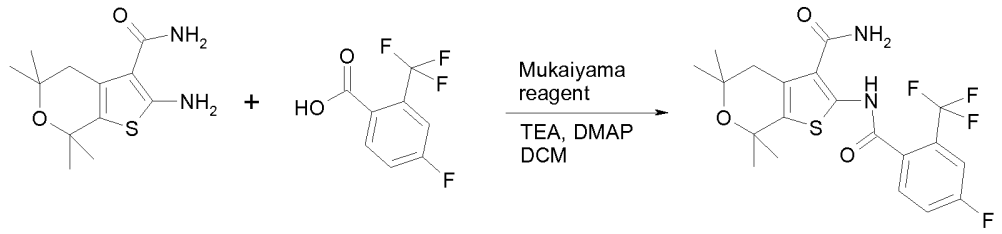
$NaHCO_3$ and aqueous phase is extracted twice with DCM. Organic phases are combined, dried and evaporated to afford the crude product that is used as such.

Step ii) synthesis of 2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide



[00278] To a solution of 2-(2-acetoxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide (200 mg, 0.48 mmol) in 4 mL of MeOH/dioxane=1:1, cooled to 0°C, is added potassium carbonate (66 mg, 0.52 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 90 min, filtered off and filtrate is then acidified with 1M HCl. A precipitate is formed which is separated by filtration to afford the desired compound which is used as such.

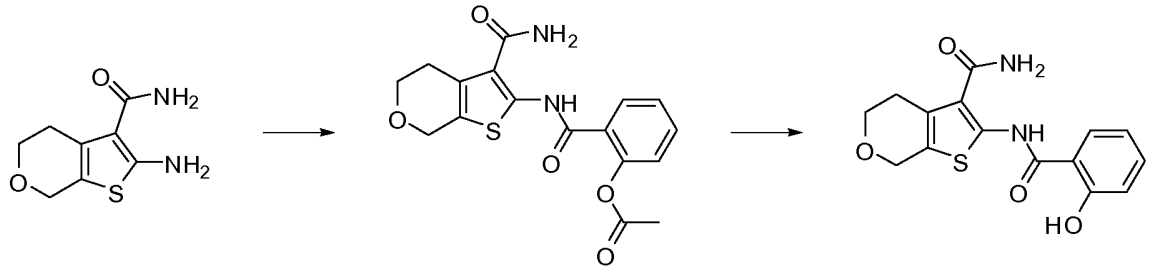
Compound 8: *2-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide*



[00279] Intermediate 2 (69 mg, 0.27 mmol) and 4-fluoro-2-trifluoro-benzoic acid (114 mg, 0.55 mmol) are suspended in DCM (5 mL). Mukaiyama reagent (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) (140 mg, 0.55 mmol), TEA (0.170 mL, 1.1 mmol) and DMAP (17 mg, 0.14 mmol) are added. The reaction mixture is stirred at 50°C for 2 hours and then cooled, diluted with DCM and washed with saturated $NaHCO_3$. Organic phases are combined, dried and evaporated to afford the crude product, which is purified by preparative chromatography to give the desired product.

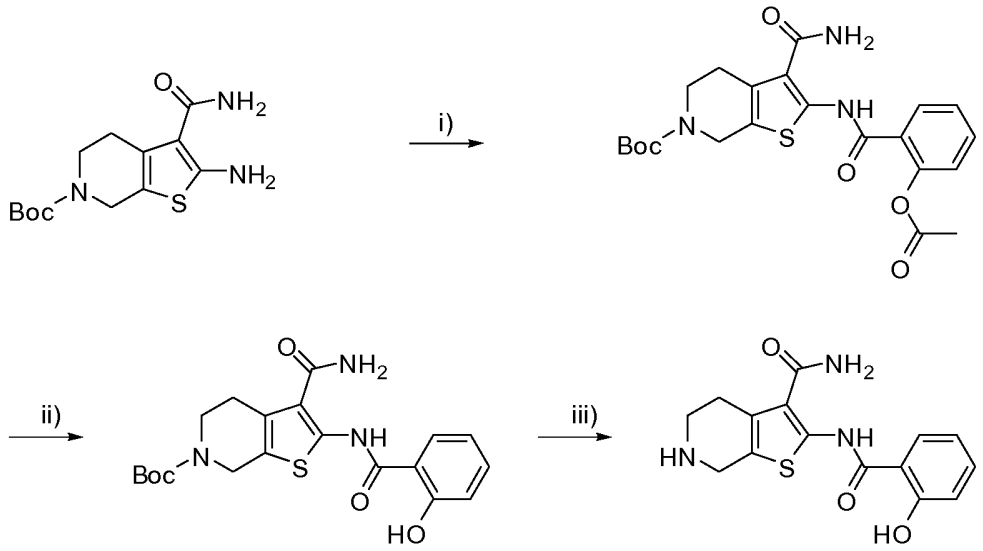
Example 5. Illustrative examples for the Preparation of the Comparative Compounds.

Compound D: *2-(2-hydroxybenzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide*



[00280] Synthesised using commercially available intermediate 2-Amino-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide in method A1 and D1.

Compound C: *2-(2-hydroxybenzamido)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide*



Step i)

[00281] 2-Amino-3-carbamoyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridine-6-carboxylic acid tert-butyl ester is subjected to Method A1 to obtain the desired compound.

Step ii)

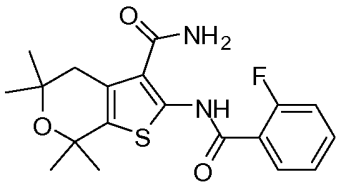
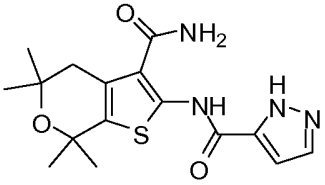
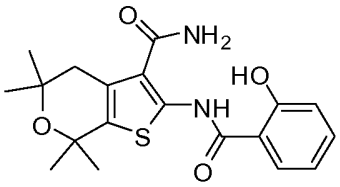
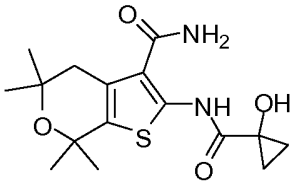
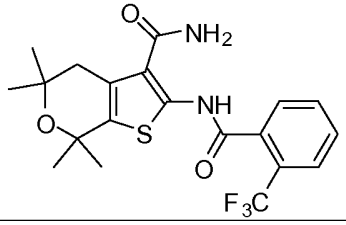
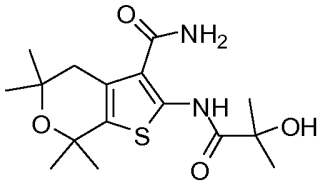
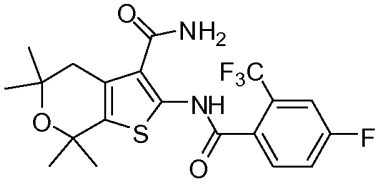
[00282] The product of step i described above is subjected to Method D1 to obtain the desired compound.

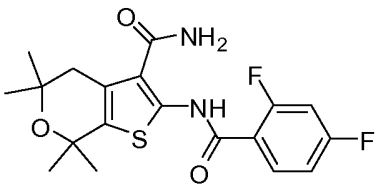
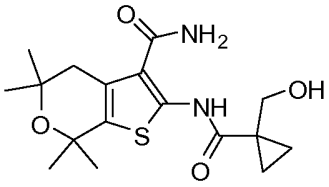
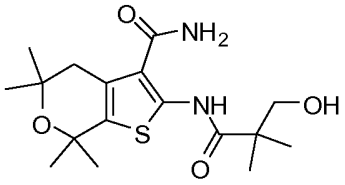
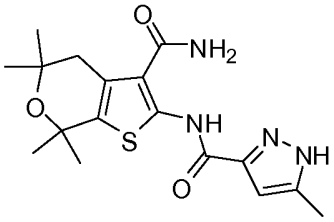
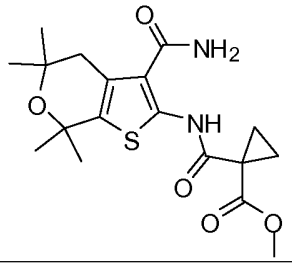
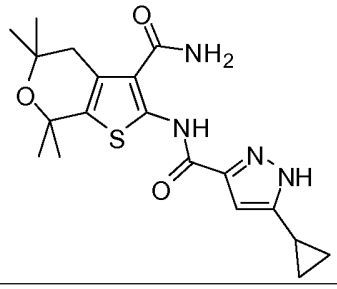
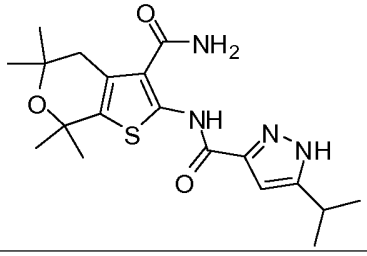
Step iii)

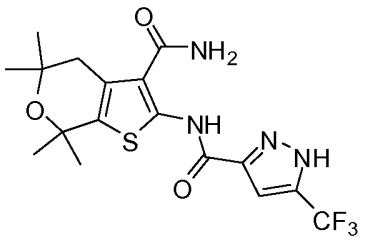
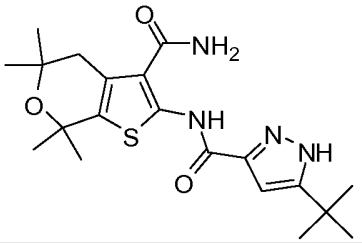
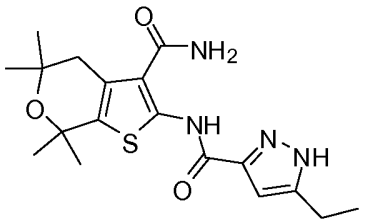
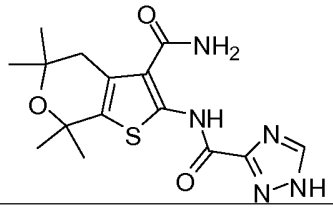
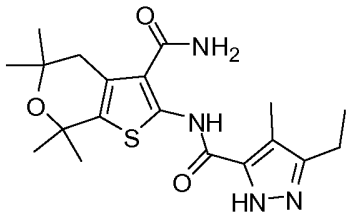
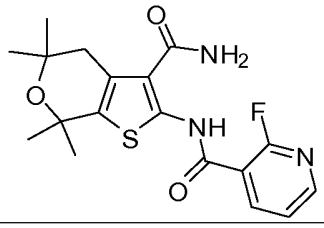
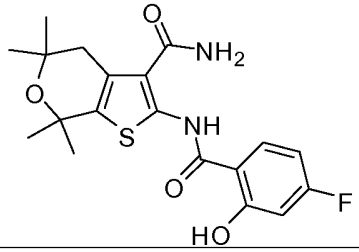
[00283] The product of step ii described above is (1 eq) is dissolved in a mixture of TFA and DCM at 0°C. The ice bath is allowed to melt and resulting mixture is stirred overnight at room temperature. The mixture is then diluted with DCM and extracted with a saturated $NaHCO_3$ solution. Trituration with di-isopropylether gives the desired compound.

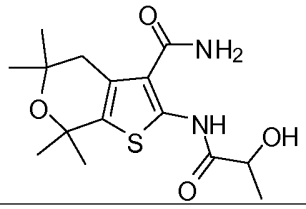
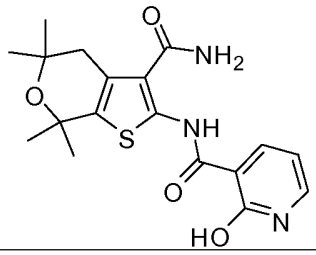
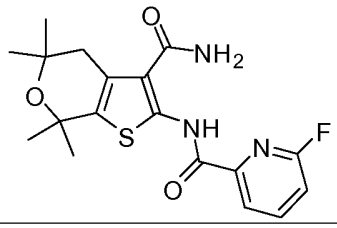
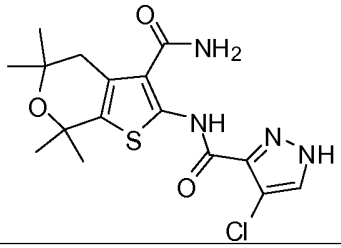
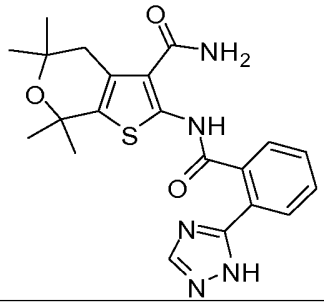
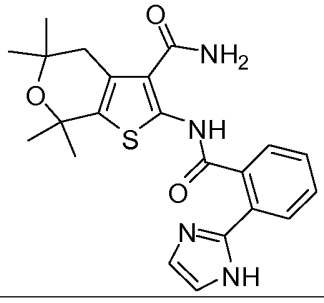
[00284] Similarly, Comparative compound A, can be prepared following the same method as disclosed for Comparative Compound C, starting from commercially available 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid amide.

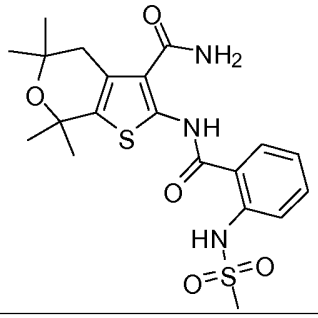
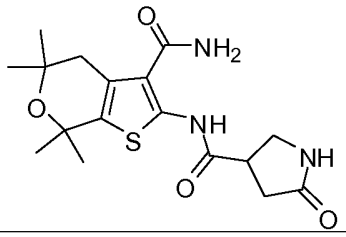
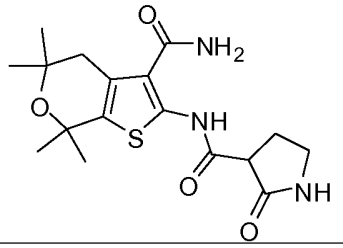
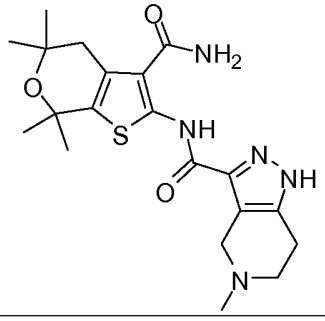
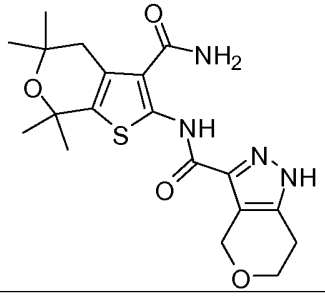
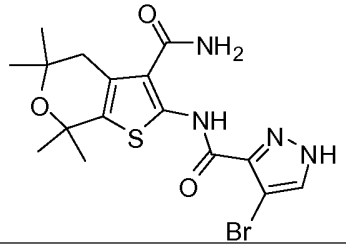
Table II. List of final compounds

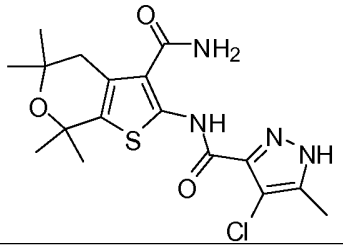
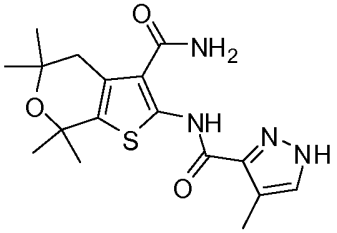
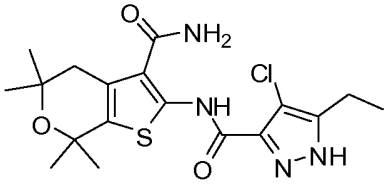
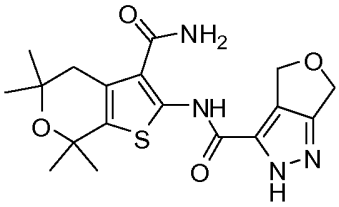
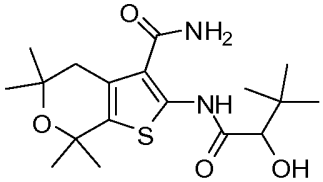
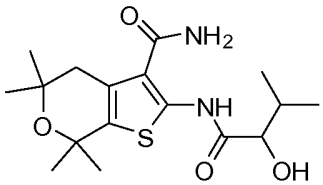
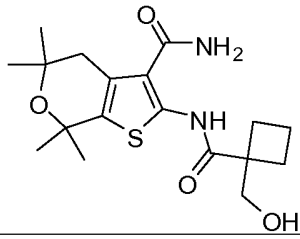
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
1		2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	376	377
2		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A2	Int 3	348	371
3		2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A1, D1	Int 3	374	375
4		2-(1-hydroxycyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D1	Int 3	338	339
5		5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	426	427
6		2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D1	Int 3	340	341
7		2-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	444	445

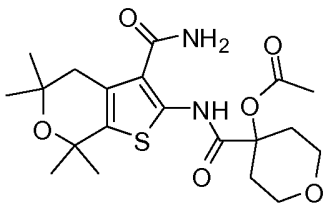
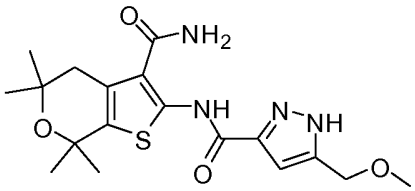
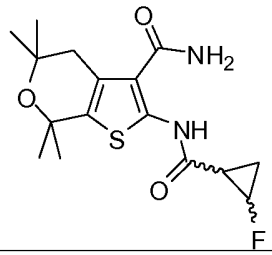
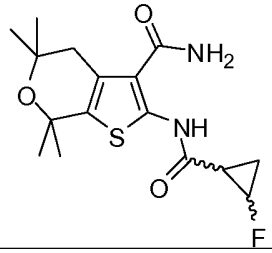
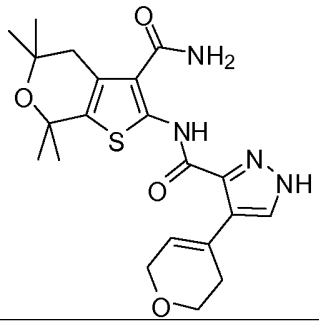
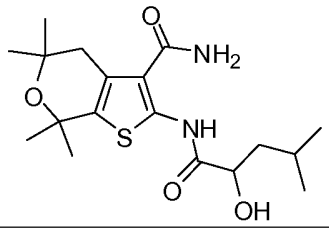
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
8		2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	394	378
9		2-(1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, B, A1, D1	Int 3	352	353
10		2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, B, A1, D1	Int 3	354	355
11		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	362	363
12		methyl 1-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)cyclopropanecarboxylate	A2	Int 3	380	381
13		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	388	389
14		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	390	391

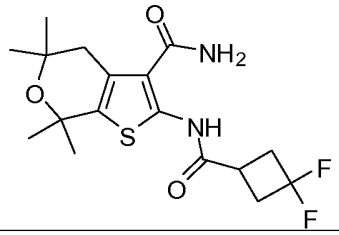
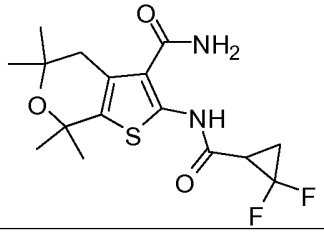
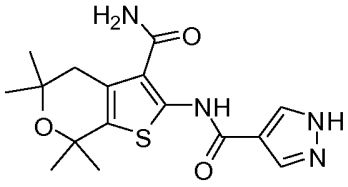
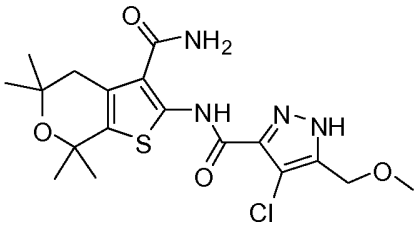
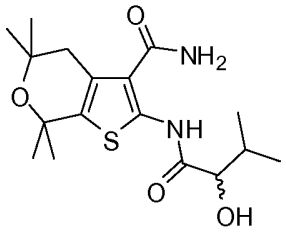
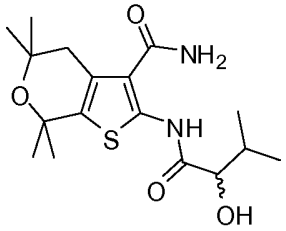
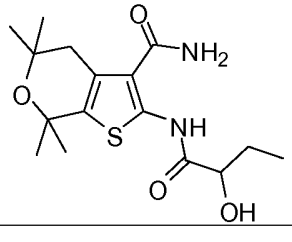
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
15		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	416	417
16		5-tert-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	404	405
17		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	376	377
18		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide	A2	Int 3	349	350
19		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	A2	Int 3	390	391
20		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-fluoronicotinamide	A2	Int 3	377	378
21		2-(4-fluoro-2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	392	393

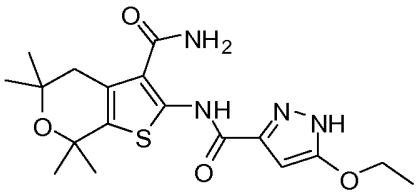
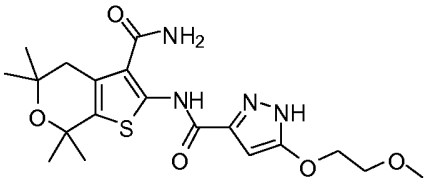
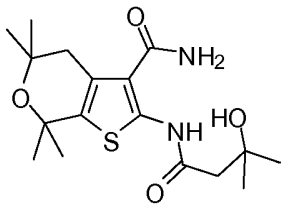
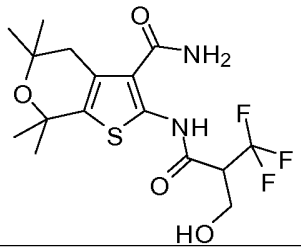
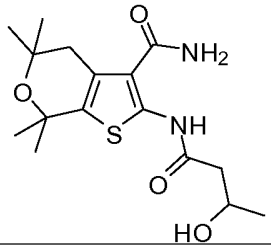
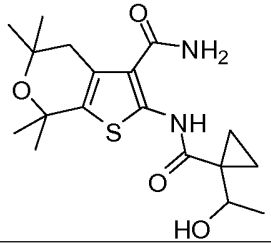
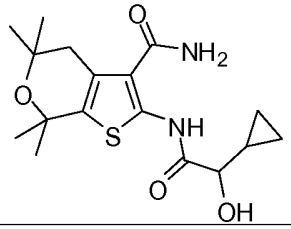
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
22		2-(2-hydroxypropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2, D1	Int 3	326	327
23		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	A2, D3	Int 3	375	376
24		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-fluoropicolinamide	A2	Int 3	377	378
25		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	382	383
26		2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	425	426
27		2-(2-(1H-imidazol-2-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	424	425

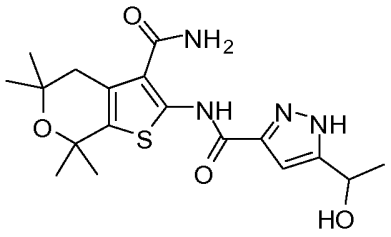
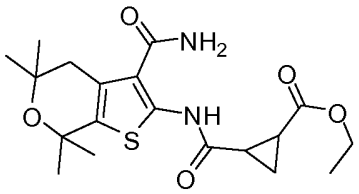
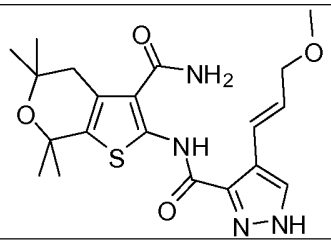
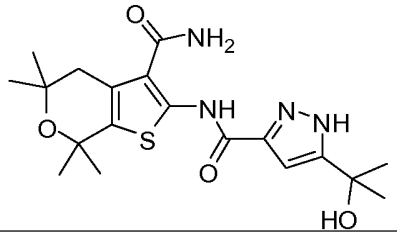
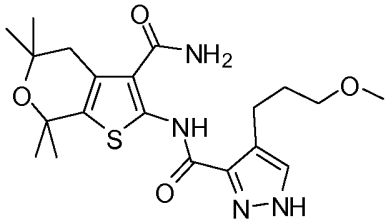
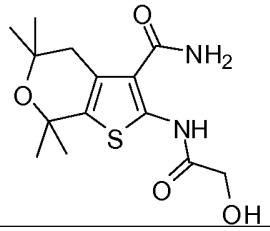
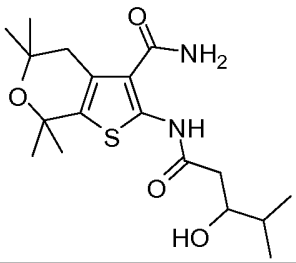
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
28		5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(methylsulfonamido)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	451	452
29		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxamide	A2	Int 3	365	366
30		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxamide	A2	Int 3	365	366
31		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-3-carboxamide	A2	Int 3	418	419
32		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	404	405
33		4-bromo-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	427	428

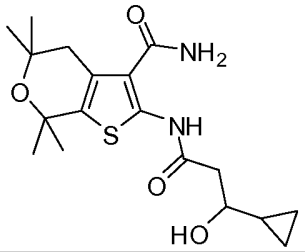
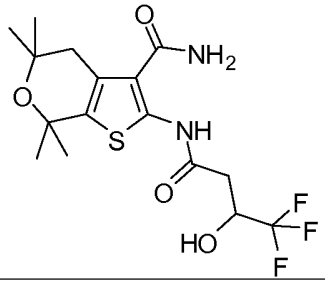
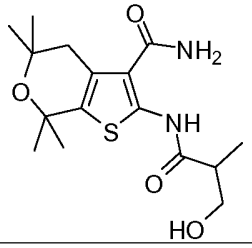
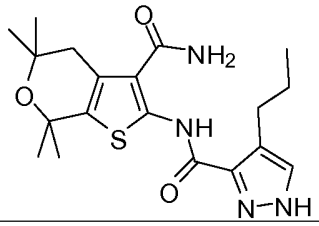
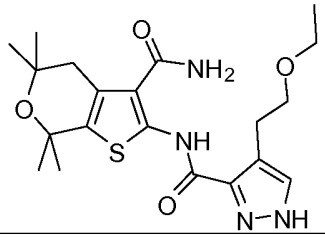
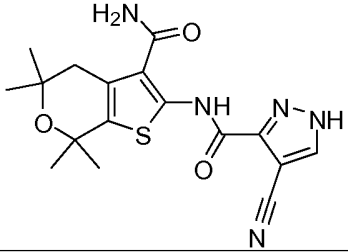
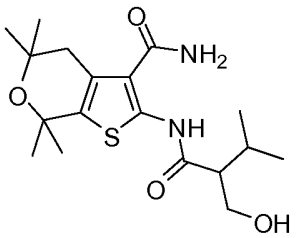
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
34		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	397	398
35		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	362	363
36		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	411	412
37		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,6-dihydro-1H-furo[3,4-c]pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	390	391
38		2-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2, E2	Int 3	369	369
39		2-(2-hydroxy-3-methylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2, E2	Int 3	354	355
40		2-(1-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,D2, A2, D4	Int 3	366	367

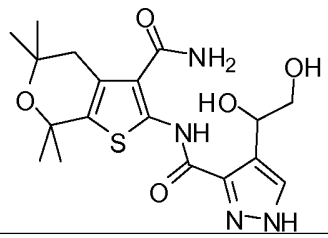
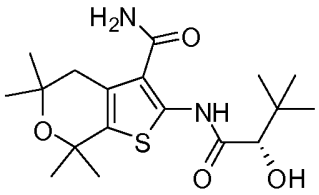
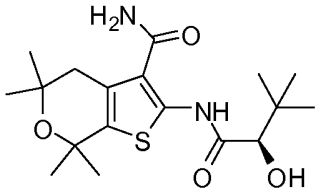
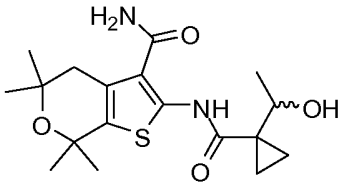
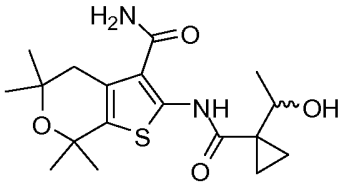
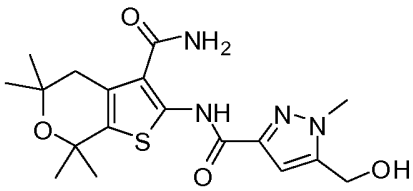
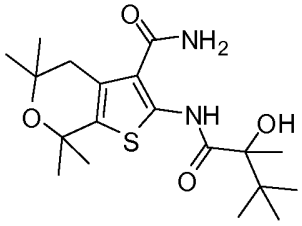
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
41		4-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl acetate	C1, B, A2	Int 3	424	425
42		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	D2, A2	Int 3	392	393
43		Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide Enantiomer 1	A2	Int 3	340	341
44		Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide Enantiomer 2	A2	Int 3	340	341
45		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2, D2, F1	Int 3, Int 4	431	431
46		2-[(2-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	369	369

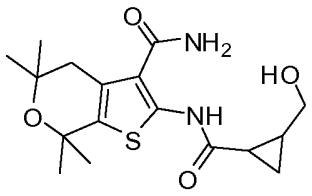
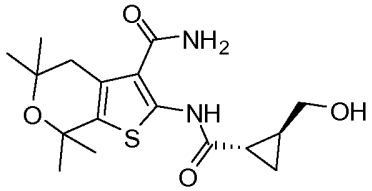
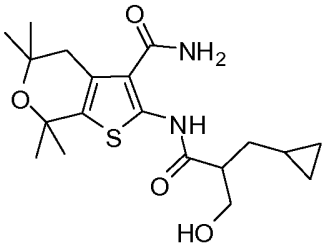
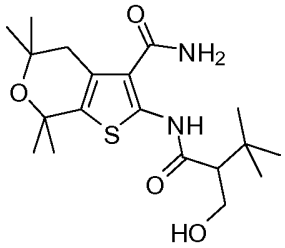
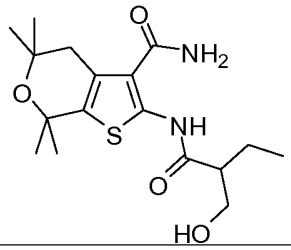
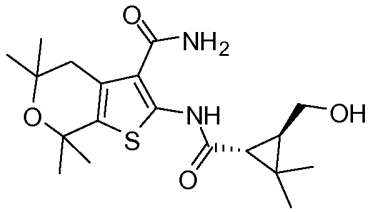
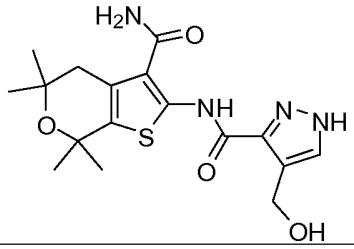
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
47		2-[(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	372	373
48		2-[(2,2-difluorocyclopropanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	358	359
49		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide	D5, A2, D2, C3	Int 3	348	349
50		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	I1,A2	Int 3	427	427
51		2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide Enantiomer 1	A2,E2	Int 3	354	338
52		2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide Enantiomer 2	A2,E2	Int 3	354	338
53		2-(2-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	340	324

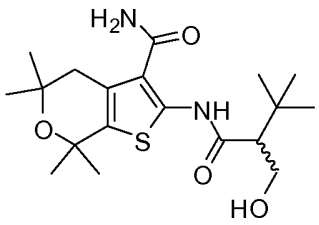
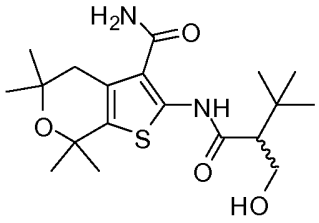
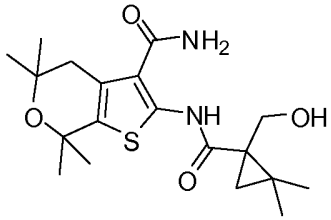
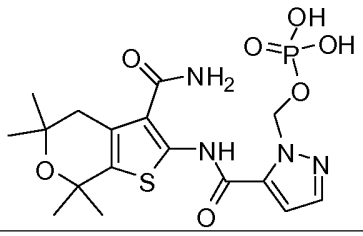
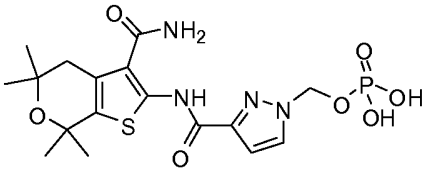
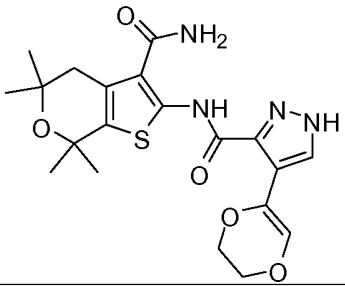
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
54		5-Ethoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide	D2,A2	Int 3, Int 10	392	393
55		5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide	H1,D2,A2	Int 3, Int 9	423	423
56		2-[(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,A2,D4	Int 3	354	338
57		5,5,7,7-tetramethyl-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hydroxymethyl)propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,A2,D4	Int 3	394	395
58		2-(3-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,A2,D4	Int 3	340	324
59		2-[[1-(1-hydroxyethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	366	350
60		2-[(2-cyclopropyl-2-hydroxy-acetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,A2,D4	Int 3	352	336

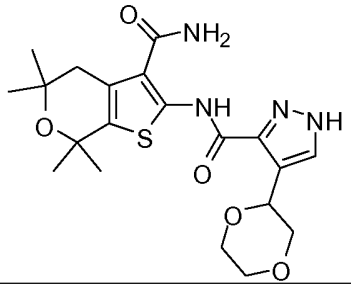
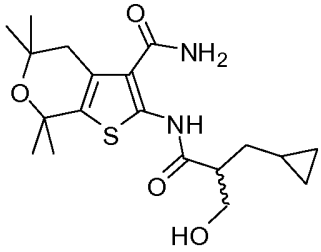
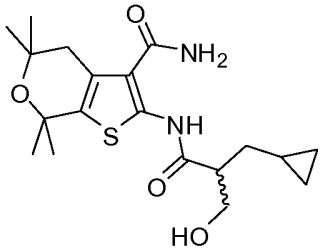
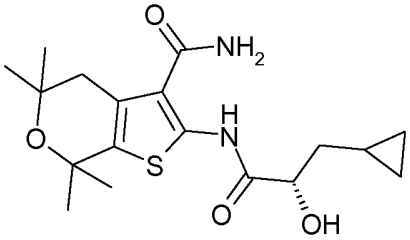
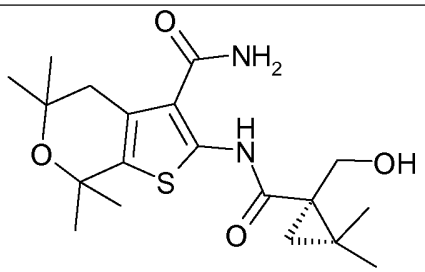
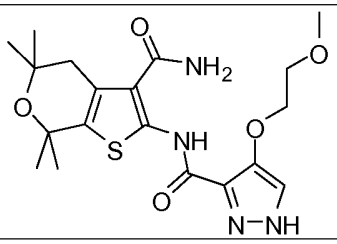
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
61		5-(1-Hydroxy-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide	D2,A2,E2	Int 3, Int 7	392	393
62		2-(3-Carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester	A2	Int 3	394	395
63		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[(E)-3-methoxyprop-1-enyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide	D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	419	419
64		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	D2,A2,G1	Int 3, Int 7	407	407
65		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	421	421
66		2-[(2-hydroxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A1,D2	Int 3	312	296
67		2-[(3-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A4,E2	Int 3	369	352

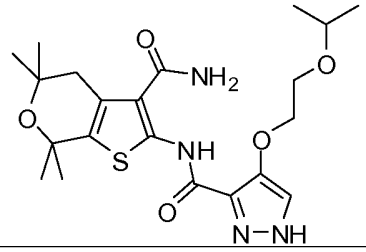
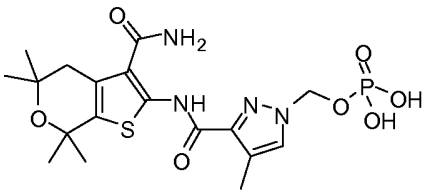
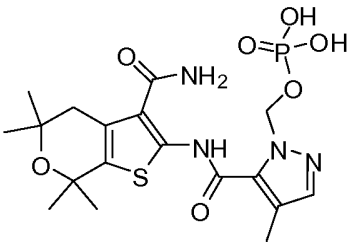
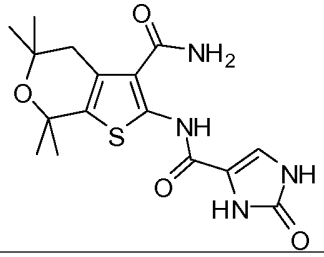
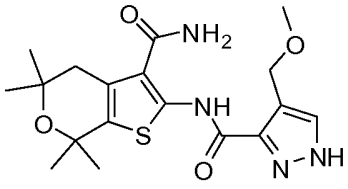
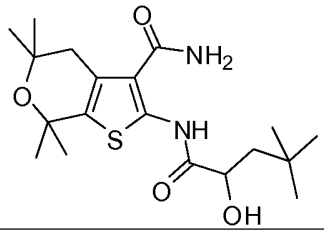
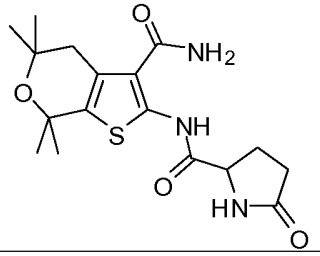
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
68		2-[(3-cyclopropyl-3-hydroxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A4,E2	Int 3	366	350
69		5,5,7,7-tetramethyl-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-butanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A4,E2	Int 3	394	378
70		2-[(3-hydroxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C2,A2,D4	Int 3	340	324
71		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-propyl-1H-pyrazole-3-carboxamide	D5,E3,A2,D2,F1,C3	Int 3, Int 4	391	391
72		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	D5,E3,A2,D2,F1,C3	Int 3, Int 4	421	421
73		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-cyano-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	373	374
74		2-[[2-(hydroxymethyl)-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A4,E1	Int 3	369	352

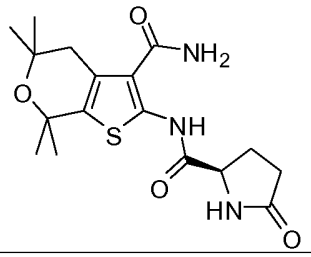
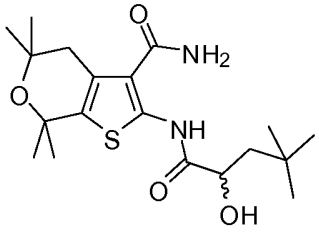
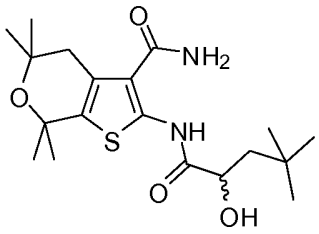
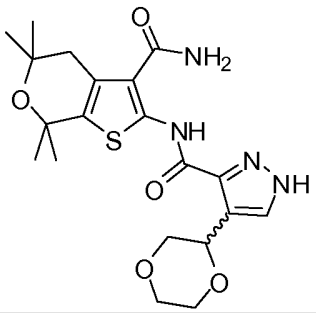
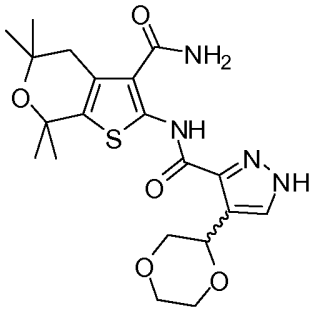
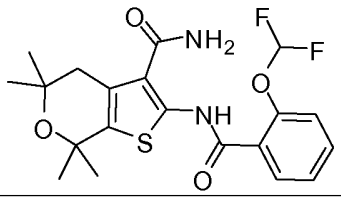
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
75		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,2-dihydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	J1, D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Int 4	408	409
76		2-[[(2S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	369	369
77		2-[[(2R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	369	369
78		2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	366	366
79		2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E2	Int 3	348	348
80		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide	C4, D2, A2, D6	Int 3	392	393
81		2-[(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,G1	Int 3	383	383

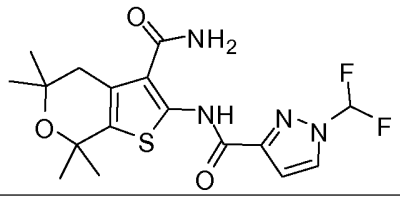
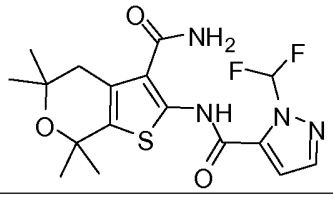
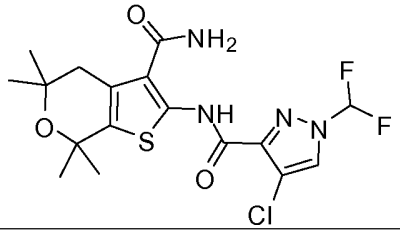
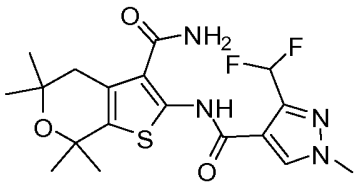
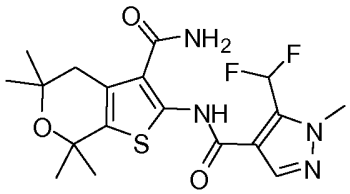
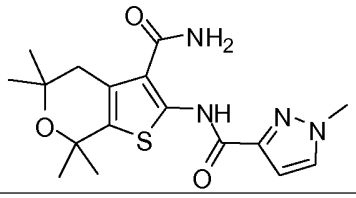
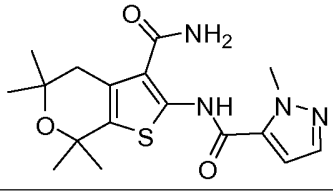
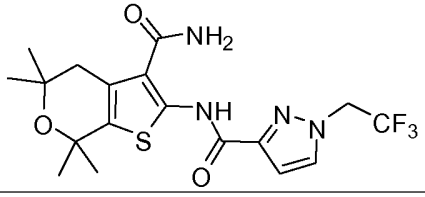
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
82		2-[[2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E1	Int 3	352	353
83		2-[[(1S,2S)-2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,D2	Int 3	352	353
84		2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	H2,A4,E1	Int 3	381	364
85		2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	D2,A2,E1	Int 3	383	383
86		2-[2-(hydroxymethyl)butanoylamino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A4,E1	Int 3	354	338
87		2-[[(1R,3R)-3-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,D2	Int 3	381	381
88		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	E2, E4, A2	Int 3	378	379

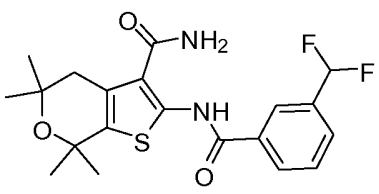
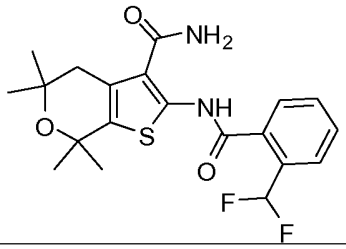
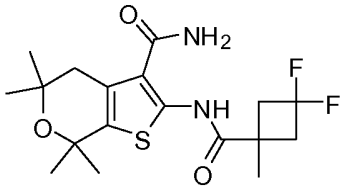
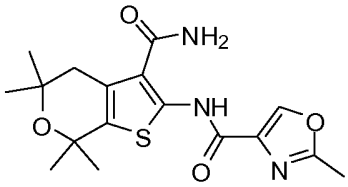
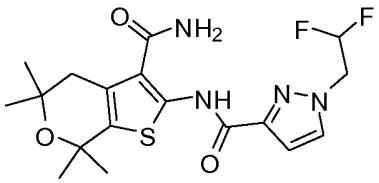
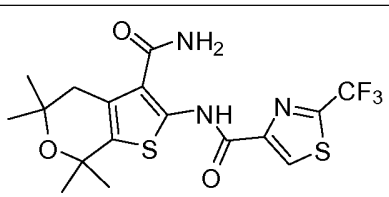
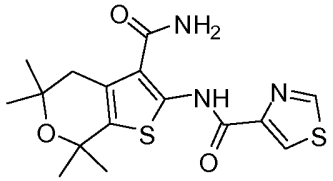
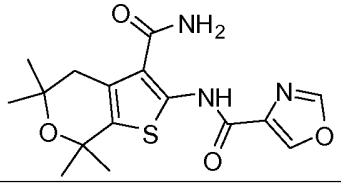
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
89		2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	D2,A2,E1	Int 3	383	383
90		2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	D2,A2,E1	Int 3	383	383
91		2-[[1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2,E1	Int 3	381	381
92		[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate	H3, D7, A2, D8	Int 3	458	459
93		[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate	H3, D7, A2, D8	Int 3	458	459
94		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxin-5-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	F1, D2, A2	Int 3	432	433

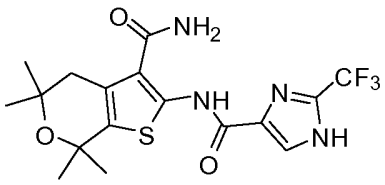
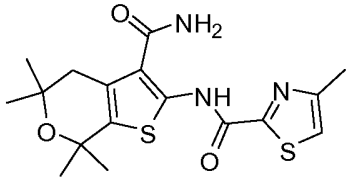
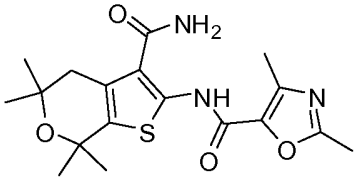
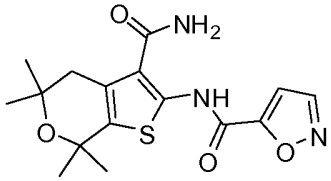
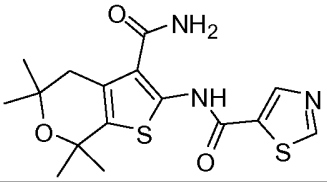
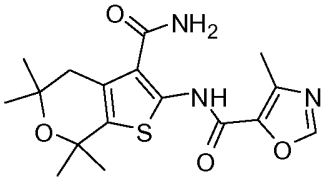
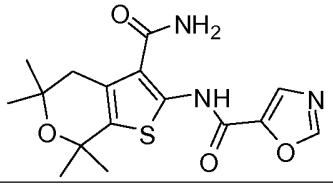
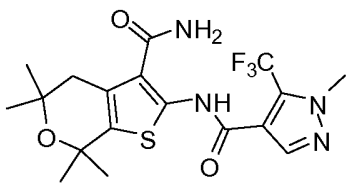
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
95		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,4-dioxan-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	F1, D2, A2, E3	Int 3	434	435
96		2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1	A4, E1, chir sep	Int 3	381	381
97		2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2	A4, E1, chir sep	Int 3	381	381
98		2-[[(2S)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D2	Int 3	366	367
99		2-[[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	D2, A2, E1, chir sep	Int 3	381	381
100		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-methoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide	C3, F2, A2, D5	Int 3, Int 4	423	423

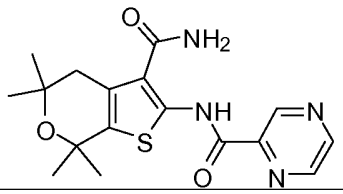
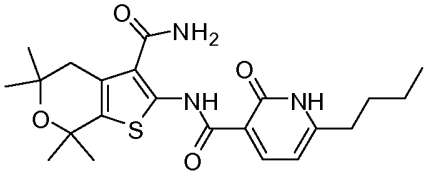
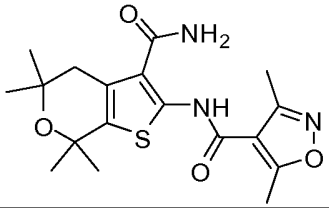
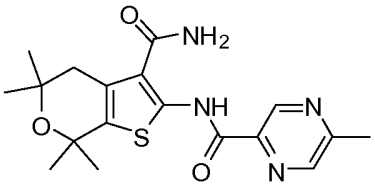
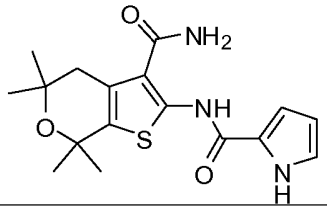
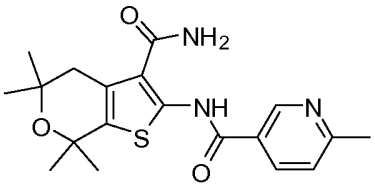
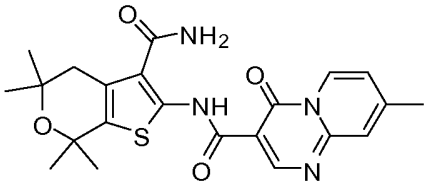
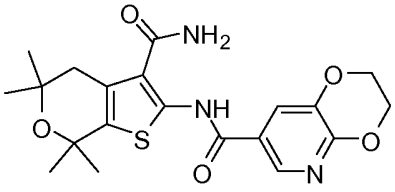
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
101		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-isopropoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide	C3, F2, A2, D5	Int 3, Int 4	451	451
102		[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473
103		[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate	A2, D7, D8, H3	Int 3	472	473
104		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,3-dihydroimidazole-4-carboxamide	B2, A1	Int 3	364	365
105		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	A2, C3, D10, E5, H4, F3	Int 3	392	393
106		2-[(2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2, E2	Int 3	383	383
107		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide	A2	Int 3	365	366

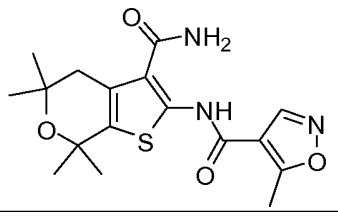
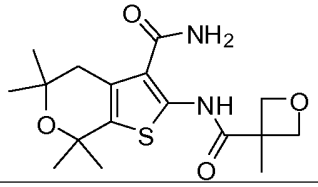
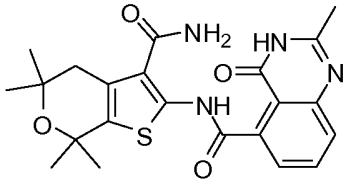
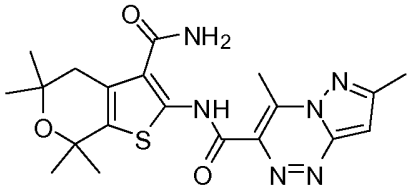
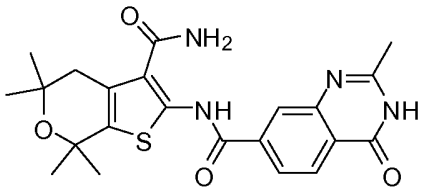
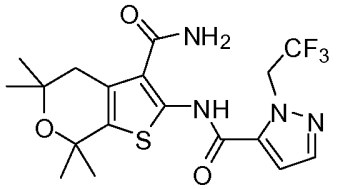
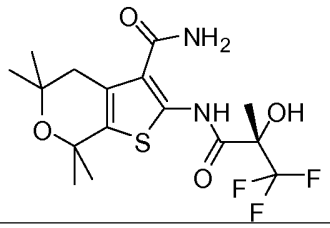
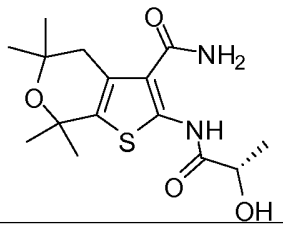
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
108		(2R)-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide	A2	Int 3	365	366
109		2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1	A2, E2, Chir sep	Int 3	383	383
110		2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2	A2, E2, Chir sep	Int 3	383	383
111		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 1	F1, D2, A2, E3, chir sep	Int 3, Int 4	435	435
112		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 2	F1, D2, A2, E3, chir sep	Int 3, Int 4	435	435
113		2-[[2-(difluoromethoxy)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	424	425

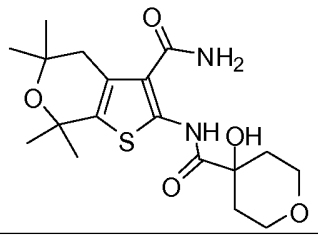
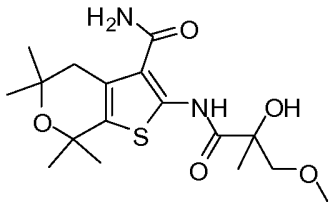
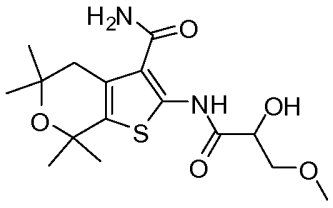
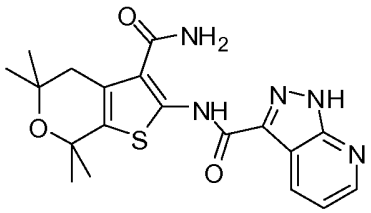
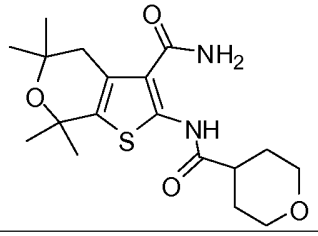
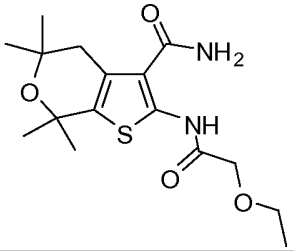
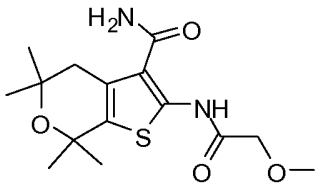
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
114		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	398	399
115		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	398	399
116		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2, I1	Int 3	433	433
117		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide	A2	Int 3	412	413
118		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide	A2	Int 3	412	413
119		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	362	363
120		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	362	363
121		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	430	431

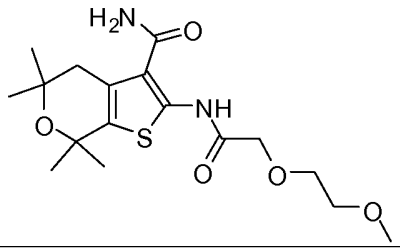
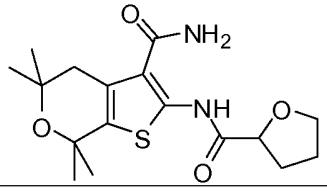
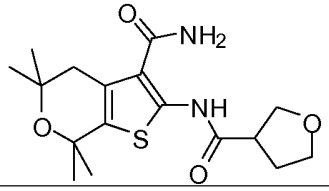
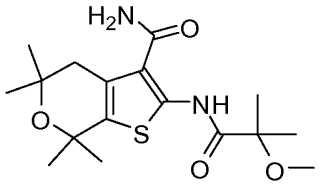
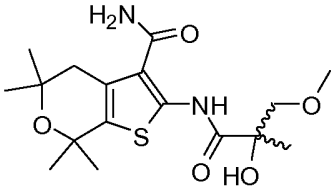
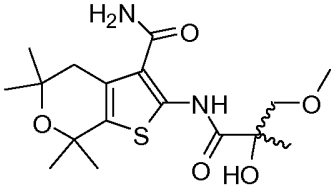
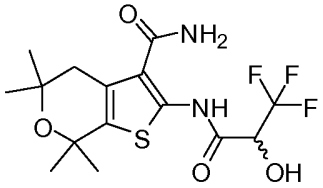
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
122		2-[[3-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	408	409
123		2-[[2-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	408	409
124		2-[(3,3-difluoro-1-methyl-cyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	386	387
125		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-oxazole-4-carboxamide	A2	Int 3	363	363
126		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	412	413
127		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)thiazole-4-carboxamide	A2	Int 3	433	434
128		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-4-carboxamide	A2	Int 3	365	366
129		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-4-carboxamide	A2	Int 3	349	350

Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
130		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole-4-carboxamide	A2	Int 3	416	417
131		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-thiazole-2-carboxamide	A2	Int 3	380	380
132		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxamide	A2	Int 3	377	378
133		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)isoxazole-5-carboxamide	A2	Int 3	349	350
134		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-5-carboxamide	A2	Int 3	365	366
135		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-oxazole-5-carboxamide	A2	Int 3	363	364
136		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-5-carboxamide	A2	Int 3	349	350
137		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carboxamide	A2	Int 3	430	431

Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
138		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)pyrazine-2-carboxamide	A2	Int 3	360	361
139		6-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1H-pyridine-3-carboxamide	A2	Int 3	432	432
140		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3,5-dimethyl-isoxazole-4-carboxamide	A2	Int 3	377	378_
141		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-pyrazine-2-carboxamide	A2	Int 3	374	375
142		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide	A2	Int 3	347	348
143		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-methyl-pyridine-3-carboxamide	A2	Int 3	373	374
144		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-8-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide	A2	Int 3	441	441
145		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridine-7-carboxamide	A2	Int 3	417	418

Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
146		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide	A2	Int 3	363	364
147		5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3-methyloxetane-3-carbonyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	352	353
148		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-5-carboxamide	A2	Int 3	441	441
149		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,7-dimethyl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carboxamide	A2	Int 3	429	429
150		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-7-carboxamide	A2	Int 3	441	441
151		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide	A2	Int 3	430	431
152		5,5,7,7-tetramethyl-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D1	Int 3	394	393 (M-H)
153		2-[[(2S)-2-hydroxypropanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2, D9	Int 3	326	325 (M-H)

Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
154		2-[(4-hydroxytetrahydropyran-4-carbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D9	Int 3	382	383.2
155		2-[(2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D9	Int 3	370	371.18
156		2-[(2-hydroxy-3-methoxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D1	Int 3	356	357.18
157		N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide	B, A1	Int 3	399	398.28 (M-H)
158		5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydropyran-4-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	366	367.23
159		2-[(2-ethoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	340	339,11 (M-H)
160		2-[(2-methoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A1	Int 3	326	327.13

Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
161		2-[[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	370	371.17
162		5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-2-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	352	351.24 (M-H)
163		5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-3-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	352	351.20 (M-H)
164		2-[(2-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	354	355
165		2-[[2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1	Chir sep	Int 3	370	371
166		2-[[(2S)-2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2	Chir sep	Int 3	370	371
167		5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	C1, A2, D1	Int 3	380	379.24 (M-H)

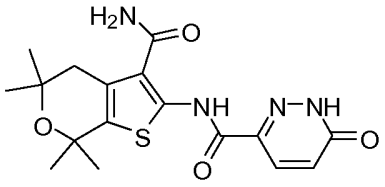
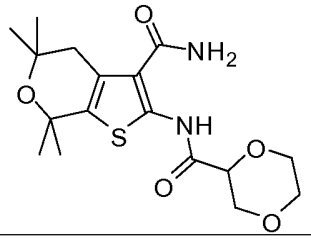
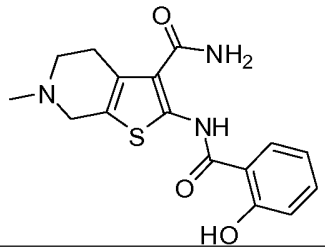
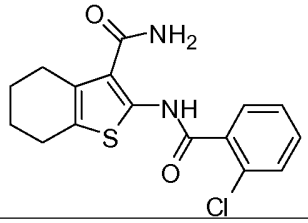
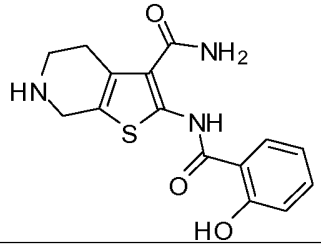
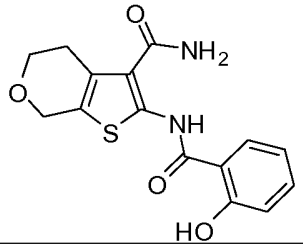
Cpd #	Structure	Name	Mtd	Int	MW	Mes
168		6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide	A2	Int 3	376	375 (M-H)
169		2-(1,4-dioxane-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	A2	Int 3	368	369

Table III. Comparative compounds

Cpd #	Structure	Name	MW
A		2-(2-hydroxybenzamido)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide	331.4
B		2-(2-chlorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxamide	334.8
C		2-(2-hydroxybenzamido)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide	317.4
D		2-(2-hydroxybenzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide	318.4

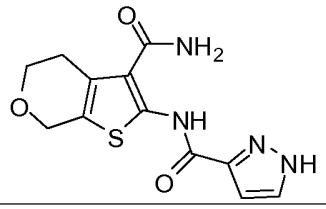
Cpd #	Structure	Name	MW
E		N-(3-carbamoyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	292.3

Table IV. NMR Data of Representative Compounds of the Invention

Cpd #	(δ) NMR data
1	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.67 (1 H, d), 8.01 (1 H, t), 7.68 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 7.40 (2 H, m), 7.26 (1 H, s), 2.75 (2 H, s), 1.47 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
2	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6) : 13.55 (1 H, s br), 12.53 (1 H, s br), 7.94 (1 H, s br), 7.54 (1 H, s br), 7.10 (1 H, s br), 6.79 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 1.45 (6 H, s).
3	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.91 (1 H, s), 11.66 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd), 7.46 (1 H, s br), 7.39 - 7.45 (1 H, m), 7.06 (1 H, s br), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 2.72 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
4	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.30 (1 H, s), 7.56 (1H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.83 (1 H, s), 2.72 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.19 (6 H, s), 1.15 (2 H, m), 1.03 (2 H, m).
5	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.04 (1 H, s), 7.89 (1 H, d), 7.79 (3H, m), 7.60 (1 H, m), 7.16 (1 H, s br), 2.69 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
6	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.05 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.95 (1 H, s br), 5.97 (1 H, s), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.33 (6 H, s), 1.19 (6 H, s).
7	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.03 (1 H, s), 7.90 (1 H, dd), 7.84 (1 H, dd), 7.73 (1 H, m), 7.62 (1 H, s br), 7.20 (1 H, s br), 2.70 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
8	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.65 (1 H, d), 8.06 (1 H, m), 7.69 (1 H, s br), 7.52 (1 H, m), 7.32 (1 H, m), 7.07 (1 H, s br), 2.74 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
9	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.06 (1 H, s), 7.12 (2 H, m), 5.30 (1 H, t), 3.58 (2 H, d), 2.67 (2 H, s), 1.40 (6 H, s), 1.17 (6 H, s), 1.05 (2 H, m), 0.82 (2 H, m).
10	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.00 (1 H, s), 7.50 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 5.16 (1 H, t), 3.41 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 1.41 (6 H, s), 1.18 (6H, s), 1.13 (6 H, s).

Cpd #	(δ) NMR data
17	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 13.26 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.56 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 2.66 (2 H, q), 1.45 (6 H, s), 1.24 (6 H, s), 1.22 (3 H, t).
22	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 11.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.16 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.29 (3 H, d), 1.18 (6 H, s).
38	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 11.97 (1 H, s), 7.51 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 6.20 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 2.70 (2 H, s), 1.43 (6 H, s), 1.18 (6 H, d), 0.92 (9 H, s).
39	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 11.99 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.10 (1 H, d), 3.97 (1 H, dd), 2.70 (2 H, s), 2.08 (1 H, m), 1.43 (6 H, s), 1.19 (6 H, d), 0.95 (6 H, d), 0.76 (6H, d).
40	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 11.75 (1 H, s), 7.46 (1 H, s br), 6.98 (1 H, s br), 5.30 (1 H, t), 3.66 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 2.26 (2 H, m), 1.95 (3 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.42 (6H, s), 1.19 (6H, s).
41	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 12.31 (1 H, s), 7.37 (2 H, m), 3.77 (2 H, m), 3.60 (2 H, m), 2.70 (2 H, s), 2.16 (3 H, s), 2.04 (2 H, m), 1.98 (2 H, m), 1.42 (6 H, s), 1.18 (6 H, s).
42	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 13.63 (1 H, s), 12.44 (1 H, s), 7.59 (1 H, s br), 7.05 (1 H, s br), 6.73 (1 H, s), 4.47 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
65	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 13.32 (1 H, s), 12.40 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.60 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 3.33 (2 H, t), 3.23 (3 H, s), 2.76 (2 H, t), 2.72 (2 H, s), 1.79 (2 H, m), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
71	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 13.34 (1 H, s), 12.42 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.55 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 2.73 (2 H, s), 2.70 (2 H, t), 1.54 (2 H, qt), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 0.90 (3 H, t).
86	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 11.58 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 4.91 (1H, t), 3.53 (2H, t), 2.69 (2H, s), 2.42 (1H, m), 1.50 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.18 (6H, s), 1.02 (1H, d), 0.83 (3H, t).
60	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 11.99 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 6.98 (1H, br. s), 6.07 (1H, m), 3.82 (1H, t), 2.72 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.06 (1H, m), 0.40 (4H, m).
64	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 13.34 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.55 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.59 (1 H, d), 5.44 (1 H, s), 2.73 (1 H, s), 1.48 (6 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).

Cpd #	(δ) NMR data
81	^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, br.s), 7.00 (1H,br.s), 5.78 (1H, s br), 2.73 (1H, s), 1.45 (6H, s), 1.30 (3H, s), 1.81 (6H, d), 0.93 (9H, s).
91	^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, s br), 7.00 (1H,s br), 5.78 (1H, s br), 3.85 (2H, q), 3.58 (2H,q), 2.67 (2H, s), 1.41 (6H, d), 1.23 (3H, s), 1.18 (6H, s), 1.00 (3H, s).

BIOLOGICAL EXAMPLES

Example 6. In vitro assays

6.1. YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 mutation

[00285] The YFP halide influx assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) channels in the cystic fibrosis bronchial epithelium cell line CFBE41o-. The assay is used to evaluate the capacity of compounds to increase the open probability of existing CFTR channels in the membrane. It makes use of the observation that the yellow fluorescent protein (YFP) variant YFP H148Q, I152L has its fluorescence substantially quenched by halide ions like Cl^- and I^-. (Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002)

[00286] For this purpose, CFBE41o- cells are seeded in 96 well plates (6000 CFBE cells/well). One day after seeding, the CFBE cells are transduced with adenoviral vectors that direct the expression of the CFTR ΔF508 mutant and of the YFP reporter. Cells are incubated at 27°C, 5% CO_2 for 24 hours so as to allow for the proper folding and migration to the membrane of the CFTR channel or treated with a CFTR modulator during 24 h at 37°C.

[00287] The next day the CFTR channels are activated by treatment with the cAMP inducer forskolin (10.67 μM) and test compound in 1xD-PBS (from Gibco, Cat n# 14090-041) for 10 minutes prior to addition of an I^- solution (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH_2PO_4, 10.1 mM Na_2HPO_4, 5 mM glucose). The I^- induced quenching of fluorescence is recorded immediately after injection of I^- for 7 seconds. The capacity of a compound to increase the channel opening is directly correlated with the decrease in fluorescence, and is expressed as (1- (fluorescence after 7 seconds (F)/fluorescence before injection (F0))) and an EC_{50} can be derived from a (1-F/F0) vs compound concentration plot.

Table V. Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 of the compounds of the invention.

Cpd #	EC_{50} (nM)
1	12.16
2	10.00
3	4.40

Cpd #	EC_{50} (nM)
4	32.00
5	63.43
6	75.77

Cpd #	EC_{50} (nM)
7	60.16
8	22.81
9	28.00
10	121.05
11	27.18
12	951.90
13	17.86
14	32.23
15	7.56
16	25.26
17	15.51
18	829.10
19	41.85
20	305.40
21	6.46
22	219.00
23	102.40
24	313.80

Cpd #	EC_{50} (nM)
25	4.14
26	1269.00
27	440.00
28	378.40
29	10000.00
30	141.10
31	354.00
32	23.00
33	4.00
34	10.00
35	3.00
36	13.00
37	16.00
38	5.00
39	6.00
40	32.00
41	1739.00
42	12.16

Table VI. EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 of comparative compounds.

Cpd #	EC_{50} (nM)
A	>10000
B	<370
C	>10000
D	156.4
E	478.7

6.2. YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 mutation

[00288] The YFP halide influx assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) channels in the cystic fibrosis bronchial epithelium cell line CFBE41o-. The assay is used to evaluate the capacity of compounds to increase the open probability of existing CFTR channels in the membrane. It makes use of the observation that the yellow fluorescent protein (YFP) variant YFP H148Q, I152L has its fluorescence substantially quenched by halide ions like Cl- and I- (Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002).

[00289] For this purpose, CFBE41o- cells are seeded in 384 well plates (3000 CFBE cells/well). One day after seeding, the CFBE cells are transduced with adenoviral vectors that direct the expression of the CFTR ΔF508 mutant and of the YFP reporter. Cells are incubated at 27°C, 5% CO_2 for 24 hours so as to allow for the proper folding and migration to the membrane of the CFTR channel or treated with a CFTR modulator during 24 h at 37°C.

[00290] The next day the CFTR channels are activated by treatment with the cAMP inducer forskolin (10.67 µM) and test compound in 1xD-PBS in a total volume of 30 µL (from Gibco, Cat n# 14090-041) for 10 min prior to addition of 30 µl of following I- solution (375 mM NaI, 7.5 mM KI, 1.76 mM KH_2PO_4, 10.1 mM Na_2HPO_4, 13.75 mM glucose). The I- induced quenching of fluorescence is recorded

on an immediately after injection of I- for 2 min on an FDSS/ μCell (Hamamatsu). The capacity of a compound to increase the channel opening is directly correlated with the decrease in fluorescence, and is expressed as (1- (fluorescence after 36 seconds (F)/fluorescence before injection (F0))) and an EC50 can be derived from a (1-F/F0) vs compound concentration plot.

Table VII. Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 of the compounds of the invention.

Cpd #	EC_{50} (nM)
1	65.56
2	3.40
3	6.46
4	22.58
5	47.84
6	16.24
7	70.30
8	27.32
9	15.12
10	74.62
11	12.56
12	196.90
13	6.13
14	9.44
15	2.72
16	90.78
17	10.33
18	467.20
19	7.33
20	422.30
21	0.71
22	83.00
23	190.10
24	234.40
25	2.25
26	667.00
27	189.00
28	146.80
29	10000.00
30	101.24
31	354.10
32	39.60
33	6.93
34	10.08
35	2.44
36	12.40
37	25.42
38	5.99
39	4.51
40	35.58
41	602.10

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

Cpd #	EC_{50} (nM)
83	643.65
84	25.35
85	93.48
86	160.30
87	667.00
88	144.80
89	312.70
90	120.40
91	64.05
93	478.9
94	30.09
95	24.48
96	97.40
97	113.10
98	2.62
99	28.31
100	189.70
101	26.82
102	667.00
104	2000.00
105	6.67
106	0.54
107	386.90
108	2000.00
109	4.32
110	0.66
111	23.90
112	34.37
113	77.45
114	40.86
115	62.08
116	88.04
117	239.10
118	303.30
119	158.75
120	121.25
121	18.67
122	41.72
123	87.94
124	40.61
125	193.90
126	555.20

Cpd #	EC_{50} (nM)
127	2000.00
128	34.18
129	77.30
130	2000.00
131	167.90
132	2000.00
133	552.00
134	78.58
135	138.30
136	81.50
137	128.20
138	52.22
139	56.97
140	143.50
141	99.46
143	153.40
144	471.60
145	153.50
146	202.30
147	169.00
148	2000.00
149	345.80
150	667.00
151	20.13
152	12.04
153	33.94
154	62.48
155	71.50
157	33.14
158	300.50
159	667.00
160	640.70
161	667.00
162	602.50
163	636.25
164	646.20
165	145.14
166	116.20
167	7.58
G518516 169	667

6.3. ***YFP-halide influx assay for the CFTR-G551D mutation***

[00291] The YFP halide influx assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) channels. The assay is used to evaluate the capacity of compounds to increase the channel opening of existing mutant CFTR channels in the membrane. It makes use of the

observation that the yellow fluorescent protein (YFP) variant YFP H148Q, I152L, F47L has its fluorescence substantially quenched by halide ions like Cl^- and I^-.(Galietta et al., 2001)

[00292] For this purpose, HEK293- cells are seeded in 96 well plates. During seeding, the cells are reverse-transfected with plasmid vectors that direct the expression of the CFTR G551D mutant and of the YFP reporter. Cells are incubated at 37°C, 5% CO_2 for 24 hours so as to allow for sufficient expression of the CFTR protein.

[00293] The next day the CFTR channels are activated by treatment with the cAMP inducer forskolin (10.67 μM) and test compound in D-PBS (Gibco) for 10 minutes prior to addition of an I^- solution (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH_2PO_4, 10.1 mM Na_2HPO_4, 5 mM glucose). The I^--induced quenching of fluorescence is recorded immediately after injection of I^- for 7 seconds. The capacity of a compound to increase the channel opening is directly correlated with the decrease in fluorescence, and is expressed as (1- (fluorescence after 7 seconds (F)/fluorescence before injection (F0))) and an EC_{50} can be derived from a (1-F/F0) vs compound concentration plot.

[00294] Similar YHA assays were developed for other channel gating defective or channel conductance defective CFTR mutants to determine effect of compound on channel activity. Examples of mutants are G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. This assay is also used for additional class I CFTR mutants, including G542X, W1282X; class II mutants including N1303K, and for class III mutants including S1251N; or wild-type CFTR.

Table VIII. Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-G551D of the compounds of the invention.

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

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

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

Cpd #	EC_{50} (nM)
104	10000.00
105	730.10
106	981.45
107	10000.00
108	10000.00
109	3260.50
110	209.30
111	3100.50
112	1829.50
113	2786.00
114	1706.30
115	586.20
116	1521.00
117	6665.00
118	10000.00
119	2172.50
120	2405.00
121	1004.30
122	2380.00
123	824.90
124	685.20
125	3330.00
126	3330.00
127	10000.00
128	877.70
129	2290.00
130	10000.00
131	10000.00
132	10000.00
133	3330.00
134	2021.00
135	2026.00
136	2532.70
137	2657.00
138	10000.00
139	577.05
140	10000.00
141	1621.00
143	2706.00
144	10000.00
145	10000.00
146	10000.00
147	10000.00
148	10000.00
149	10000.00
150	10000.00
151	970.83
152	2163.00
153	10000.00
154	10000.00
155	10000.00
157	10000.00

Cpd #	EC_{50} (nM)
158	10000.00
159	10000.00
160	10000.00
161	10000.00
162	10000.00
163	10000.00

Cpd #	EC_{50} (nM)
164	10000.00
165	10000.00
166	10000.00
167	10000.00
169	10000.00

G518
516

Table IX. **EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-G551D of comparative compounds.**

Cpd #	EC_{50}
A	>10000
D	>10000
E	2895

Table X. **Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-G178R of the compounds of the invention.**

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

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

Table XI. **Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-G1349D of the compounds of the invention.**

Cpd #	EC_{50} (nM)
2	63.3

Cpd #	EC_{50} (nM)
9	578

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

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

Table XII. Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-S549N of the compounds of the invention.

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

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

Table XIII. Illustrative EC_{50} measured by YFP-halide influx assay for the CFTR-R117H of the compounds of the invention.

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

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

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

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

6.4. YFP-halide influx assay for the CFTR- ΔF508 mutation - Gluconate buffer

[00295] The YFP halide influx assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) channels in the cystic fibrosis bronchial epithelium cell line CFBE41o-. The assay is used to evaluate the capacity of compounds to increase the open probability of existing CFTR channels in the membrane. It makes use of the observation that the yellow fluorescent protein (YFP) variant YFP H148Q, I152L has its fluorescence substantially quenched by halide ions like Cl^- and I^-.(Galietta et al., 2001; Nagai et al., 2002)

[00296] For this purpose, CFBE41o- cells are seeded in 96 well plates (6000 CFBE cells/well). One day after seeding, the CFBE cells are transduced with adenoviral vectors that direct the expression of the CFTR ΔF508 mutant and of the YFP reporter. Cells are incubated at 27°C, 5% CO_2 for 24 hours so as to allow for the proper folding and migration to the membrane of the CFTR channel or treated with a CFTR modulator during 24 hours at 37°C.

[00297] The next day the CFTR channels are activated by treatment with the cAMP inducer forskolin (10.67 µM) and test compound in gluconate buffer (137 mM disodiumgluconate, 2.7 mM KCl, 1.76 mM KH_2PO_4, 10.1 mM Na_2HPO_4, 5 mM glucose) for 10 minutes prior to addition of an I^- solution (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH_2PO_4, 10.1 mM Na_2HPO_4, 5 mM glucose). The I^--induced quenching of fluorescence is recorded immediately after injection of I^- for 7 seconds. The capacity of a compound to increase the channel opening is directly correlated with the decrease in fluorescence, and is expressed as (1- (fluorescence after 7 seconds (F)/fluorescence before injection (F0))) and an EC_{50} can be derived from a (1-F/F0) vs compound concentration plot.

Example 7. Cellular assays

[00298] Electrophysiological measurements on primary human bronchial epithelial cell cultures are a useful preclinical surrogate of clinical efficacy (Rowe and Verkman, 2013), therefore compounds are evaluated in an Ussing chamber and/or TECC assay which are electrophysiological measurement assays.

7.1. Ussing chambers assay

7.1.1. Protocol

[00299] The Ussing chambers assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) by measuring the short circuit current (I_{SC}) generated over the basolateral and apical membrane of lung epithelial cells.

[00300] In order to measure the I_{SC}, the epithelium is short circuited by injecting a current that is adjusted by a feed-back amplifier to keep the transepithelial potential (V_t) at 0 mV. The amount of current required is adjusted by a feedback circuit and continuously measured. Intermittently the voltage is clamped to values different from 0 mV thus enabling an estimate of the transepithelial resistance (R_t).

[00301] For this purpose, bronchial epithelial cells isolated from CF patients homozygous for the CFTR ΔF508 mutation (hAEC-CF, Epithelix) or heterozygous for CFTR G551D and ΔF508 mutations (University of Chapel Hill, North Carolina) are plated on type IV collagen-coated Snapwell supports (Corning-Costar). Human airway epithelia are generated by provision of an air–liquid interface for 21 days to form well-differentiated polarized cultures that resemble *in vivo* pseudo-stratified ciliated epithelium (Fulcher et al., 2005). In the case of the homozygous ΔF508 CFTR samples, the differentiated cells are treated with 3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) to allow sufficient expression of properly folded CFTR protein on the membrane (48 hours basolateral treatment and 24 hours apical treatment), prior to electrophysiological recordings. For heterozygous G551D/ ΔF508, differentiated cells are used as such for the recordings.

[00302] For electrophysiological recording, the human airway epithelia are mounted in Ussing chambers for measurement of short-circuit current (I_{SC}). The epithelia are bathed in a NaCl-Ringer solution (120 mM NaCl, 25 mM $NaHCO_3$, 1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4, 0.8 mM K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM glucose) on the basolateral side and a glutamate-ringer solution (120 mM sodium glutamate, 25 mM $NaHCO_3$, 1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4, 0.8 mM K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM glucose) on the apical side to generate a Cl^- gradient. Both chambers are gassed with 95% O_2, 5% CO_2, and maintained at 27°C. Apical amiloride is used to inhibit the endogenous ENaC currents while forkolin is applied on both apical and basolateral side to stimulate CFTR. After forskolin triggering, compounds are added on both side to test their potential for increasing CFTR gating. The increase in I_{SC} is used as a measure for the increased CFTR activity, EC_{50} values can be generated by measuring impact of different concentrations of compound on Short circuit current on primary cells, for this purpose the same snapwell is used for the addition of increasing amounts of compound and the increase in I_{sc} signal at each step is then transformed into a dose response curve.. Inh-172, an inhibitor specific for CFTR, is used to test the specificity of the tested compounds.

7.2. ***TECC assay***

7.2.1. ***Primary bronchial epithelial cells Protocol***

[00303] The TECC (Tranepithelial Clamp Circuit, EP-design) assay measures the functionality of the cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR) by measuring the short circuit current (I_{SC}) generated over the basolateral and apical membrane of lung epithelial cells. In TECC the transepithelial potential PD and transepithelial resistance (R_t) are measured in an open circuit and transformed to I_{SC} using Ohm's law. 24 wells can be measured simultaneously allowing a higher throughput compared to Ussing chambers.

[00304] For this purpose, bronchial epithelial cells isolated from CF patients homozygous for the CFTR ΔF508 mutation (hAEC-CF, Epithelix) are plated on type IV collagen-coated Transwell supports (Costar). Human airway epithelia are generated by provision of an air–liquid interface for 21 days to form well-differentiated polarized cultures that resemble in vivo pseudo-stratified ciliated epithelium (Fulcher et al., 2005). In the case of the homozygous ΔF508 CFTR samples, the differentiated cells are treated with 3 µM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) to allow sufficient expression of properly folded CFTR protein on the membrane (48 hours basolateral treatment and 24 hours apical treatment), prior to electrophysiological recordings. Human airway epithelia are generated by provision of an air–liquid interface for 21 days to form well-differentiated polarized cultures that resemble in vivo pseudo-stratified ciliated epithelium (Fulcher et al., 2005). In the case of the homozygous ΔF508 CFTR samples, the differentiated cells are treated with 3 µM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) to allow sufficient expression of properly folded CFTR protein on the membrane (48 hours basolateral treatment and 24 hours apical treatment), prior to electrophysiological recordings. For heterozygous G551D/ ΔF508, differentiated cells are used as such for the recordings.

[00305] Information on the compounds can be retrieved on the homozygous ΔF508 CFTR samples looking at increased CFTR activity when compounds are added in an acute mode or in a chronic mode. On G551D/ ΔF508 CFTR heterozygous samples compounds are added in an acute mode to the differentiated cells.

[00306] For the acute mode, for electrophysiological recording, the human airway epithelia are mounted in the TECC heating plate for electrophysiological measurement and kept at 37°C. The epithelia are bathed in a NaCl-Ringer solution (120 mM NaCl, 25 mM $NaHCO_3$,1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4, 0.8 mM K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM glucose) on both the basolateral and apical sides. Apical amiloride is used to inhibit the endogenous ENaC currents while forkolin is applied on both apical and basolateral side to stimulate CFTR. After forskolin triggering, compounds are added on both sides to test their potential for increasing CFTR gating. Measurements are done during a 20 minute timeframe with recordings every 2 minutes. The increase in I_{SC} is used as a measure for the increased CFTR activity, EC_{50} values can be generated by measuring impact of different concentrations of compound on I_{SC} on

primary cells, for this purpose each transwell is treated with a different compound concentration. Inh-172, an inhibitor specific for CFTR, is used to test the specificity of the tested compounds.

[00307] For the chronic mode, the differentiated cells are treated with 3 µM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) and potentiator compounds at different concentrations (48 hours basolateral treatment and 24 hours apical treatment), prior to electrophysiological recordings. For electrophysiological recording, the human airway epithelia are mounted in the TECC heating plate for electrophysiological measurement and kept at 37°C. The epithelia are bathed in a NaCl-Ringer solution (120 mM NaCl, 25 mM $NaHCO_3$,1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4, 0.8 mM K_2HPO_4, pH 7.4, 5 mM glucose) on both the basolateral and apical sides. Apical amiloride is used to inhibit the endogenous ENaC currents while forkolin is applied on both apical and basolateral side to stimulate CFTR. Measurements are done during a 20 minute timeframe with recordings every 2 minutes. The increase in I_{SC} is used as a measure for the increased CFTR activity, EC_{50} values can be generated by measuring impact of different concentrations of compound on I_{SC} on primary cells, for this purpose each transwell is treated with a different compound concentration. Inh-172, an inhibitor specific for CFTR, is used to test the specificity of the tested compounds.

[00308] Similar TECC recordings are performed using primary cells for other channel gating defective or channel conductance defective CFTR mutants to determine effect of compound on channel activity. Examples of mutants include R117H, G178R. Similarly primary cells containing class I CFTR mutants, including G542X, W1282X; and additional class II mutants including N1303K can be used for electrophysiological recordings.

7.2.2. ***Results***

[00309] When subjected to this protocol, the following values were obtained. The difference between ΔIsc measured as DMSO (baseline), and the ΔIsc measured with the compound tested.

7.2.2.1. ***Short circuit current (I_{SC}) measurements***

Table XIV. TECC assay results for illustrative compounds of the invention at 3µM

Cpd #	ΔIsc (µA/cm^2)	ΔIsc (µA/cm^2), DMSO	Current increase (µA/cm^2)
2	10.9207	-0.7427	11.6634
4	4.6728	-0.5211	5.1939
10	3.9356	-0.5211	4.4567

Table XV. TECC assay results for illustrative compounds of the invention and comparative compounds at 50 nM

Cpd #	ΔIsc (μA/cm^2	ΔIsc (μA/cm^2), DMSO	Current increase (μA/cm^2)
2	4.5996	-0.3248	4.9244
A	-0.3807		-0.0559
B	0.1807		0.5055
E	0.1663		0.4911

Table XVI. TECC assay results for illustrative compounds of the invention and comparative compounds at 50, 100, and 200 nM

Concentration	DMSO	Cpd A ΔIsc (μA/cm^2)	Cpd B ΔIsc (μA/cm^2)	Cpd E ΔIsc (μA/cm^2)	Cpd 2 ΔIsc (μA/cm^2)
50 nM		-0.3807	0.1807	0.1663	4.5996
100 nM	-0.3734	-0.5401	0.4762	-0.0318	4.9327
200 nM		-0.6598	0.8022	0.5241	5.0457

[00310] As shown in Table XIV, Table XV, and Table XVI above, and in Fig 1, the compounds of the invention demonstrate an activity on the CFTR protein, at 3μM, or 50 nM, or 50/100/200 nM whereas no such activity is measured for structural analogues (comparative compounds A, B, and E), which remain at the baseline level.

7.2.2.2. ***CFTR ΔF508 TECC assay EC_{50} measurements***

Table XVII. TECC assay in CFTR ΔF508 EC_{50} for illustrative compounds of the invention and comparative compounds.

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

7.2.3. ***FRT - CFTR G551D Protocol***

[00311] For G551D recordings, Fish Rat Thyroid (FRT) cells stably transfected with G551D CFTR (a low CFTR-G551D expressing cell line and a high expressing CFTR-G551D cell line from Rosalind Franklin University of medecine and science , Chicago, Illinois) are plated on Transwell supports (Costar 6.5mm Diameter, 0.4μM pore size). The cells are grown for 8-10 d under liquid–liquid interface

conditions prior to electrophysiological readings. For electrophysiological recording, the FRT-G551D cells are mounted in the TECC heating plate for electrophysiological measurement and kept at 37°C. The epithelia are bathed in hepes buffered culturing medium without FBS on both the basolateral and apical sides. Apical amiloride is used to inhibit the endogenous ENaC currents while forkolin is applied on both apical and basolateral side to stimulate CFTR. After forskolin triggering, compounds are added on both sides to test their potential for increasing CFTR gating. Measurements are done during a 10 minute timeframe with recordings every 2 min. The increase in Isc is used as a measure for the increased CFTR activity, EC50 values can be generated by measuring impact of different concentrations of compound on Isc on the cells, for this purpose each transwell is treated with a different compound concentration. Inh-172, an inhibitor specific for CFTR, is used to test the specificity of the tested compounds.

7.2.4. CFTR G551D TECC assay EC_{50} measurements

[00312] When subjected to this protocol, the following EC_{50} are measured.

Table XVIII. TECC assay in CFTR G551D EC_{50} for illustrative compounds of the invention and comparative compounds in high expression cells.

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

7.3. Patch-Clamp assays

[00313] Patch clamp is a very versatile and powerful technique which can be used to study individual ion channel activity in an isolated patch of cell membrane. Patch-clamp experiments can be performed to quantify the effects of compounds on CFTR channel activity in inside-out patches excised from cells overexpressing Wild type CFTR, ΔF508 CFTR or G551D CFTR channels. Specifically, the open probability of ΔF508, wild-type or G551D CFTR can be calculated from different patches for statistical analysis. The impact of the compound on the open probability of the CFTR channel will be compared with the open probability in absence of compound as measured or as dexribed in literature. Modulators of CFTR will increase the open probability of the mutant CFTR.

[00314] Whole cell patch clamp experiments to determine potency of compounds. For this, cells containing G551D CFTR (FRT background) are held at -40 mV and ramped from -100 to +10 mV once every 5 seconds. CFTR current is measured at -100 mV and current is monitored at -50 mV (close to the reversal for Cl-) to monitor cell stability. For each cell, a baseline current is recorded, 10 μM FSK was applied for 8-10 min followed by different concentrations of compound (4-5 min each) and then by 10μM

compound which served as 100% activation for normalization. Lastly, an inhibitor cocktail (10μM CFTRinh-172 and 20μM GlyH101) is added to confirm current originates from CFTR.

Example 8. Pharmacokinetic, DMPK and Toxicity Assays

8.1. Thermodynamic solubility

[00315] A solution of 1 mg/mL of the test compound is prepared in a 0.2M phosphate buffer pH 7.4 or a 0.1M citrate buffer pH 3.0 at room temperature in a glass vial.

[00316] The samples are rotated in a Rotator drive STR 4 (Stuart Scientific, Bibby) at speed 3.0 at room temperature for 24 h.

[00317] After 24 h, 800μL of the sample is transferred to an eppendorf tube and centrifuged 5 min at 14000rpm. 200 μL of the supernatant of the sample is then transferred to a MultiscreenR Solubility Plate (Millipore, MSSLBPC50) and the supernatant is filtered (10-12" Hg) with the aid of a vacuum manifold into a clean Greiner polypropylene V-bottom 96 well plate (Cat no.651201). 5 μL of the filtrate is diluted into 95 μL (F20) of the same buffer used to incubate in the plate containing the standard curve (Greiner, Cat no.651201).

[00318] The standard curve for the compound is prepared freshly in DMSO starting from a 10mM DMSO stock solution diluted factor 2 in DMSO (5000μM) and then further diluted in DMSO up to 19.5μM. 3μL of the dilution series as from 5000μM is then transferred to a 97μL acetonitrile-buffer mixture (50/50). The final concentration range is 2.5 to 150 μM.

[00319] The plate is sealed with sealing mats (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) and samples are measured at room temperature on LCMS (ZQ 1525 from Waters) under optimized conditions using Quanoptimize to determine the appropriate mass of the molecule.

[00320] The samples are analyzed on LCMS with a flow rate of 1mL/min. Solvent A is 15mM ammonia and solvent B is acetonitrile. The sample is run under positive ion spray on an XBridge C18 3.5μM (2.1 x 30mm) column, from Waters. The solvent gradient has a total run time of 2 min and ranges from 5% B to 95% B.

[00321] Peak areas are analyzed with the aid of Masslynx software package and peak areas of the samples are plotted against the standard curve to obtain the solubility of the compound.

[00322] Solubility values are reported in μM or μg/mL.

8.2. Aqueous Solubility

[00323] Starting from a 10mM stock in DMSO, a serial dilution of the compound is prepared in DMSO. The dilution series is transferred to a 96 NUNC Maxisorb plate F-bottom (Cat no. 442404) and 0.1M phosphate buffer pH7.4 or 0.1M citrate buffer pH3.0 at room temperature is added.

[00324] The final concentration ranges from 300μM to 18.75μM in 5 equal dilution steps. The final DMSO concentration does not exceed 3%. 200μM Pyrene is added to the corner points of each 96 well plate and serves as a reference point for calibration of Z-axis on the microscope.

[00325] The assay plates are sealed and incubated for 1 h at 37°C while shaking at 230rpm. The plates are then scanned under a white light microscope, yielding individual pictures of the precipitate per concentration. The precipitate is analyzed and converted into a number with a software tool which can be plotted onto a graph. The first concentration at which the compound appears completely dissolved is the concentration reported; however the true concentration lies somewhere between this concentration and one dilution step higher.

[00326] Solubility values mesured according to this protocol are reported in µg/mL.

8.3. Plasma Protein Binding (Equilibrium Dialysis)

[00327] A 10mM stock solution of the compound in DMSO is diluted with a factor 5 in DMSO. This solution is further diluted in freshly thawed human, rat, mouse or dog plasma (BioReclamation INC) with a final concentration of 10µM and final DMSO concentration of 0.5% (5.5µL in 1094.5µL plasma in a PP-Masterblock 96well (Greiner, Cat no. 780285))

[00328] A Pierce Red Device plate with inserts (ThermoScientific, Cat no. 89809) is prepared and filled with 750µL PBS in the buffer chamber and 500µL of the spiked plasma in the plasma chamber. The plate is incubated for 4 h at 37°C while shaking at 230rpm. After incubation, 120µL of both chambers is transferred to 360µL acetonitrile in a 96-well round bottom, PP deep-well plates (Nunc, Cat no. 278743) and sealed with an aluminum foil lid. The samples are mixed and placed on ice for 30 min. This plate is then centrifuged 30 min at 1200 rcf at 4°C and the supernatant is transferred to a 96 v-bottom PP plate (Greiner, 651201) for analysis on LCMS.

[00329] The plate is sealed with sealing mats (MA96RD-04S) of www.kinesis.co.uk and samples are measured at room temperature on LCMS (ZQ 1525 from Waters) under optimized conditions using Quanoptimize to determine the appropriate mass of the molecule.

[00330] The samples are analyzed on LCMS with a flow rate of 1mL/min. Solvent A is 15mM ammonia and solvent B is acetonitrile. The sample is run under positive ion spray on an XBridge C18 3.5µM (2.1 x 30mm) column, from Waters. The solvent gradient has a total run time of 2 min and ranges from 5% B to 95% B.

[00331] Peak area from the compound in the buffer chamber and the plasma chamber are considered to be 100% compound. The percentage bound to plasma is derived from these results and is reported as percentage bound to plasma.

[00332] The solubility of the compound in the final test concentration in PBS is inspected by microscope to indicate whether precipitation is observed or not.

8.4. Caco2 Permeability

[00333] Bi-directional Caco-2 assays are performed as described below. Caco-2 cells are obtained from European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) and used after a 21 day cell culture in 24-well Transwell plates (Fisher TKT-545-020B).

[00334] $2x10^5$ cells/well are seeded in plating medium consisting of DMEM + GlutaMAXI + 1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II) + 1% Pen/Strep. The medium is changed every 2 – 3 days.

[00335] Test and reference compounds (propranolol and rhodamine123 or vinblastine, all purchased from Sigma) are prepared in Hanks' Balanced Salt Solution containing 25 mM HEPES (pH7.4) and added to either the apical (125µL) or basolateral (600µL) chambers of the Transwell plate assembly at a concentration of 10 µM with a final DMSO concentration of 0.25%.

[00336] 50µM Lucifer Yellow (Sigma) is added to the donor buffer in all wells to assess integrity of the cell layers by monitoring Lucifer Yellow permeation. As Lucifer Yellow (LY) cannot freely permeate lipophilic barriers, a high degree of LY transport indicates poor integrity of the cell layer.

[00337] After a 1 h incubation at 37°C while shaking at an orbital shaker at 150rpm, 70µL aliquots are taken from both apical (A) and basal (B) chambers and added to 100µLl 50:50 acetonitrile:water solution containing analytical internal standard (0.5µM carbamazepine) in a 96 well plate.

[00338] Lucifer yellow is measured with a Spectramax Gemini XS (Ex 426nm and Em 538nm) in a clean 96 well plate containing 150µL of liquid from basolateral and apical side.

[00339] Concentrations of compound in the samples are measured by high performance liquid-chromatography/mass spectroscopy (LC-MS/MS).

[00340] Apparent permeability (P_{app}) values are calculated from the relationship:

$$P_{app} = [\text{compound}]_{\text{acceptor final}} \times V_{\text{acceptor}} / ([\text{compound}]_{\text{donor initial}} \times V_{\text{donor}}) / T_{inc} \times V_{\text{donor}} / \text{surface area} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

V = chamber volume

T_{inc} = incubation time.

Surface area = $0.33cm^2$

[00341] The Efflux ratios, as an indication of active efflux from the apical cell surface, are calculated using the ratio of P_{app} B>A/ P_{app} A>B.

The following assay acceptance criteria are used:

[00342] Propranolol: P_{app} (A>B) value ≥ 20($\times 10^{-6}$ cm/s)

[00343] Rhodamine 123 or Vinblastine: P_{app} (A>B) value < 5 ($\times 10^{-6}$ cm/s) with Efflux ratio ≥5.

[00344] Lucifer yellow permeability: ≤100 nm/s

8.5. MDCKII-MDR1 Permeability

[00345] MDCKII-MDR1 cells are Madin-Darby canine kidney epithelial cells, over-expressing human multi-drug resistance (MDR1) gene, coding for P-glycoprotein (P-gp). Cells are obtained from Netherlands Cancer Institute and used after a 3-4 day cell culture in 24-well Millicell cell culture insert plates (Millipore, PSRP010R5). Bi-directional MDCKII-MDR1 permeability assay is performed as described below.

[00346] $3x10^5$ cells/mL ($1.2x10^5$ cells/well) are seeded in plating medium consisting of DMEM + 1% Glutamax-100 + 1% Antibiotic/Antimycotic + 10% FBS (Biowest, S1810). Cells are left in CO_2 incubator for 3-4 days. The medium is changed 24h after seeding and on the day of experiment.

[00347] Test and reference compounds (amprenavir and propranolol) are prepared in Dulbecco's phosphate buffer saline (D-PBS, pH7.4) and added to either the apical (400µL) or basolateral (800µL) chambers of the Millicell cell culture insert plates assembly at a final concentration of 10 µM (0.5 µM in case of amprenavir) with a final DMSO concentration of 1%.

[00348] 100µM Lucifer Yellow (Sigma) is added to the all donor buffer solutions, in order to assess integrity of the cell monolayers by monitoring Lucifer Yellow permeation. Lucifer yellow is a fluorescent marker for the paracellular pathway and it is used as an internal control in every monolayer to verify tight junction integrity during the assay.

[00349] After a 1 h incubation at 37°C while shaking at an orbital shaker at 150rpm, 75µL aliquots are taken from both apical (A) and basal (B) chambers and added to 225µL acetonitrile:water solution (2:1) containing analytical internal standard (10 ng/mL warfarin) in a 96 well plate. Aliquoting is also performed at the beginning of the experiment from donor solutions to obtain initial (Co) concentration.

[00350] Concentration of compound in the samples is measured by high performance liquid-chromatography/mass spectroscopy (LC-MS/MS).

[00351] Lucifer yellow is measured with a Fluoroscan Ascent FL Thermo Scientific (Ex 485nm and Em 530nm) in a 96 well plate containing 150µL of liquid from all receiver wells (basolateral or apical side).

8.6. Microsomal stability

[00352] A 10mM stock solution of compound in DMSO is diluted to 6µM in a 105mM phosphate buffer, pH7.4 in a 96 deep well plate (Greiner, Cat no.780285) and pre-warmed at 37°C.

[00353] A Glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PDH, Roche, 10127671001) working stock solution of 700U/mL is diluted with a factor 1:700 in a 105mM phosphate buffer, pH7.4. A co-factor mix containing 0.528M $MgCl_2.6H_2O$ (Sigma, M2670), 0.528M glucose-6-phosphate (Sigma, G-7879) and 0.208M NADP+ (Sigma,N-0505) is diluted with a factor 1:8in a 105mM phosphate buffer, pH7.4.

[00354] A working solution is made containing 1 mg/mL liver microsomes (Provider, Xenotech) of the species of interest (human, mouse, rat, dog …), 0.8U/mL G6PDH and co-factor mix (6.6mM $MgCl_2$, 6.6mM glucose-6-phosphate, 2.6mM NADP+). This mix is pre-incubated for 15 min, but never more than 20 min, atroom temperature.

[00355] After pre-incubation, compound dilution and the mix containing the microsomes, are added together in equal amount and incubated for 30 min at 300 rpm. For the time point of 0 min, two volumes of MeOH are added to the compound dilution before the microsome mix is added. The final concentration during incubation are: 3µM test compound or control compound, 0.5 mg/mL microsomes, 0.4U/mL G6PDH, 3.3mM $MgCl_2$, 3.3mM glucose-6-phosphate and 1.3mM NaDP+.

[00356] After 30 min of incubation, the reaction is stopped with 2 volumes of MeOH.

[00357] Of both time points, samples are mixed, centrifuged and the supernatant is harvested for analysis on LC-MS/MS. The instrument responses (*i.e.* peak heights) are referenced to the zero time-point samples (as 100%) in order to determine the percentage of compound remaining. Standard compounds Propanolol and Verapamil are included in the assay design.

[00358] The data on microsomal stability are expressed as a percentage of the total amount of compound remaining after 30 min.

8.7. ***Pharmacokinetic study in rodents***

8.7.1. ***Animals***

[00359] Sprague-Dawley rats (male, 5-6 weeks old) are obtained from Janvier (France). Rats are acclimatized for at least 5 days before treatment and are kept on a 12 h light/dark cycle. Temperature is maintained at approximately 22°C, and food and water are provided *ad libitum*. Two days before administration of the test compounds, rats may undergo surgery to place a catheter in the jugular vein under isoflurane anesthesia. After the surgery, rats are housed individually. Rats are deprived of food for at least 16 h before oral dosing and 6 h after. Water is provided *ad libitum*.

8.7.2. ***Plasma pharmacokinetic studies***

[00360] Compounds are formulated in PEG200/physiological saline (25/75) for the intravenous route and in 0.5% methylcellulose and EtOH/PEG 200/ Methylcellulose 0.5% (10/25/65 v/v/v) for the oral route. Test compounds are orally dosed as a single esophageal gavage at 5 mg/kg under a dosing volume of 5 mL/kg and intravenously dosed as a bolus via the caudal vein at 1 mg/kg under a dosing volume of 5 mL/kg. Each group consist of 3 rats. Blood samples are collected via the jugular vein with lithium heparin as anti-coagulant at the following time points: 0.05 (intravenous route), 0.25 (oral route), 0.5, 1, 3, 5, 8 and 24 h. Alternatively, blood samples are collected at the retro-orbital sinus with lithium heparin as anti-coagulant at the following time points 0.25, 1, 3 and 6 h (oral route). Whole blood samples are centrifuged at 1500 g for 10 min and the resulting plasma samples are stored at -20°C pending analysis.

8.7.3. ***Lung distribution studies***

[00361] Compounds are formulated in 0.5% methylcellulose and EtOH/PEG 200/ Methylcellulose 0.5% (10/25/65 v/v/v) by the oral route. Test compounds are orally dosed as a single esophageal gavage at 10 mg/kg under a dosing volume of 5 mL/kg. Each group consists of 12 rats. At each time point, typically 1, 3, 6 and 24 h, animals are euthanized and blood and lung samples are collected. Whole blood samples are centrifuged at 1500 g for 10 min and the resulting plasma samples, along with the lung samples, are stored at -20°C pending analysis.

8.7.4. ***Quantification of compound levels in plasma and lung samples***

[00362] Lung samples are milled in the presence of ceramic beads and proteins present in plasma and lung samples are precipitated with an organic solvent. Concentrations of each test compound are determined by an LC-MS/MS method in which the mass spectrometer is operated in positive or negative electrospray mode.

8.7.5. ***Determination of pharmacokinetic parameters***

[00363] Pharmacokinetic parameters are calculated using Winnonlin® or Phoenix® (Pharsight®, United States).

8.7.6. ***Data analysis***

[00364] For each animal, the lung-to-plasma ratio is determined as the ratio between compound concentration in lung and in plasma. At each sampling time point, mean, standard error of the mean (sem) and coefficient of variation (CV%) are calculated using data from three animals.

8.7.7. ***Results***

[00365] When subjected to this protocol, the following exposure values were obtained.

Table XIX. Exposure values of illustrative compounds of the invention

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

8.7.8. ***PXR cellular activation assay***

[00366] The assay allows determining the CYP induction activity of a compound, using Human Pregnane X Receptor (PXR), which primary function is to up regulate the synthesis of the cytochrome P450 in the presence of toxic agents.

[00367] This Activation Assay is outsourced to Cyprotex. (15 Beech Lane, Macclesfield, Cheshire. SK10 2DR United Kingdom. Tel: +44 (0)1625 505100).

[00368] Transcriptional activation is monitored by luminescence. Data are expressed as fold activation relative to the vehicle control. The use of 5 or more doses of test compound and positive control allows for the derivation of EC_{50} and Emax values from nonlinear regression analysis of the log dose-response curves.

[00369] Test compound values are compared to those obtained for the positive control (10µM rifampicin).

[00370] The significant response threshold for set at 35% of the maximal response obtained with the positive control.

8.7.9. ***Direct CYP450 inhibition in human liver microsomes***

[00371] The assay measures the inhibition potency of a compound of the major CYP450 isoenzymes.

[00372] A 5 mM stock solution of test compound is prepared in methanol. This stock is serially diluted 1:3 in methanol followed by a 50 fold dilution in 50 mM potassium phosphate buffer pH 7.4, resulting in seven concentrations of test compound (0.14-100 µM, 2% methanol).

[00373] The obtained compound dilution is added to human hepatic microsomes at 20mg protein/mL (BD Biosciences, either Cat.No. 452161, or alternatively Cat.No. 452117) and probe substrate (see table below).

[00374] After pre-warming the solution for 5 min at 37°C, the reaction is started by adding cofactor mix (7.65 mg/mL glucose-6-phosphate, 1.7 mg/mL NADP, 6U/mL of glucose-6-phosphate dehydrogenase).

[00375] After incubation at 37°C (Table below), the reaction (50 µL) is terminated by adding 150 µL of an acetonitrile:methanol (2:1) solution with internal standard (warfarin). Samples are centrifuged (535 g, 25 min, +4°C) and the supernatant fractions analyzed by LC-MS/MS.

[00376] The percentage of control is calculated as:

$$\%\ control = \frac{[\mathrm{Met}]_{\mathrm{test}}}{[\mathrm{Met}]_{\mathrm{solvent}}} * 100$$

$[\mathrm{Met}]_{\mathrm{test}}$ = concentration of probe metabolite in the test compound control well

$[\mathrm{Met}]_{\mathrm{solvent}}$ = concentration of probe metabolite in the solvent control well

[00377] Percent of control activity *vs* concentration plots are generated and fitted using GraphPad Prism software to generate IC_{50}.

Table XX. Isoforms and test conditions

P450 Isoform	Micro-somes (mg/mL)	Probe Substrate	Probe metabolite	Incub ation (min)	Positive Control	Negative Control
1A2	0.1	Phenacetin (35 µM)	Acetaminophen	10	Furafylline	Sulphaphenazole
2C9	0.1	Diclofenac (10 µM)	4'-OH-diclofenac	5	Sulphaphenazole	Furafylline
2C19	0.25	S-(+)-Mephenyto in (30 µM)	4'-OH-mephenytoin	15	Tranylcypromine	Phenacetin
2D6	0.1	Bufuralol (10 µM)	OH-bufuralol	10	Quinidine	Sulphaphenazole
3A4	0.1	Midazolam (3µM)	1'-OH-midazolam	5	Ketoconazole	Sulphaphenazole

P450 Isoform	Micro-somes (mg/mL)	Probe Substrate	Probe metabolite	Incubation (min)	Positive Control	Negative Control
3A4	0.25	Testosterone (100µM)	6β-OH-testosterone	15	Ketoconazole	Sulphaphenazole
3A4	0.1	Nifedipine (5 µM)	Oxidized nifedipine	5	Ketoconazole	Sulphaphenazole
3A4	0.1	Atorvastatin (10 µM)	2-OH Atorvastatin	10	Ketoconazole	Sulphaphenazole

8.7.10. ***CYP450 reaction phenotyping***

8.7.10.1. ***Protocol***

[00378] The aim of this assay is to evaluate which of the major CYP450 isoenzyme(s) may be involved in the metabolism of a test compound.

[00379] A 1 mM stock solution of test compound is prepared in DMSO. This stock is diluted in 50 mM potassium phosphate buffer pH 7.4, resulting in a final assay concentration of test compound of 1µM, 01% DMSO. This compound dilution is added to cDNA-expressed human cytochrome P450 isoenzymes (BD Biosciences, Cat N° CYP1A2: 456203; CYP2C19: 456259; CYP2C9: 456258; CYP3A4: 456202; CYP2D6: 456217), specific conditions depended on the isoform studies: see Table below.

[00380] After pre-warming 10 min at 37°C, the reaction is started by adding cofactor mix (final reaction concentrations in the assay were: 0.6 U/ml Glucose-6-phophate-dehydrogenase (G6PDH), 3.3 mM $MgCl_2$, 3.3 mM glucose-6-phosphate and 1.3 mM NADP+ for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2. And 0.6 U/mL G6PDH, 0.41 mM $MgCl_2$, 0.41 mM glucose-6-phosphate and 8.2 µM NADP+ for CYP2D6).

[00381] In parallel, a stability control is performed by incubating the test compound with denaturated (by heat) enzymes and cofactor mix to evaluate the stability of thereof during the incubation time.

[00382] For each time points, after incubation at 37°C (see Table XXI), samples (50 µL) are terminated with 100 µL acetonitrile solution with internal standard (warfarin). Samples are centrifuged (805 g, 20 minutes, +4°C) and the supernatant fractions are filtered (Varian Captiva Cat N°: A5960002), diluted in water/acetonitrile (85/15) and analyzed by LC-MS/MS (see Table 3). The instrument responses (ratio of test compound and internal standard peak areas) are referenced to the zero time-point samples (100%) in order to determine the percentage of compound remaining. Plots of the % of test compound remaining are used to determine the profile of metabolism of the test compound using Graph Pad Prism software.

Table XXI. Assay conditions for CYP reaction phenotyping

Cytochrome P450 Isoform	Enzyme (mg/mL)	Incubation (min)	Positive Control
1A2	0.1	0-30-60	Phenacetin (1 µM)
2C9	0.1	0-30-60	Diclofenac (1 µM)
2C19	0.1	0-30-60	Omeprazol (1 µM)
2D6	0.1	0-30-60	Dextromethorphan (1 µM)
3A4	0.1	0-30-60	Testosterone (1µM)

8.7.11. ***Time dependent inhibition (TDI)***

8.7.11.1. ***Protocol***

[00383] The mechanism-based inhibition assay for CYP3A4 is carried out to evaluate the presence of any TDI.

[00384] A 5 mM stock solution of test compound is prepared in methanol. This stock is serially diluted 1:3 in methanol and then added in duplicates to mixture containing 50 mM potassium phosphate buffer pH 7.4 and human liver microsomes (BD Gentest). Final reaction conditions are as follows: seven test compound concentrations (0.14 - 100 µM), prepared in duplicates and 2% methanol.

[00385] A summary of the specific conditions is shown below.

Cytochrome P450 Isoform	Microsomes (mg/ml)	Probe compound	Probe metabolite	Incubation (min)	Positive Control	Negative Control
3A4	0.1	Midazolam (3µM)	1'-OH-midazolam	5	Troleandomycin	Ketoconazole
3A4	0.25	Testosterone (100µM)	6β-OH-testosterone	15	Troleandomycin	Ketoconazole

[00386] After pre-warming 5 minutes at 37°C, the 20 min pre-incubation is started by adding a probe substrate to the first concentration range (first replica) and a co-factor mix (7.65 mg/mL glucose-6-phosphate, 1.7 mg/mL NADP, 6U/mL of glucose-6-phosphate dehydrogenase) to the second replica.

[00387] After finishing the pre-incubation, the reaction is finally started by adding the co-factor mix to the first replica and probe substrate to second replica (opposite from pre-incubation).

[00388] After incubation at 37°C, the reaction (aliquot of 50 µL) is terminated with 150 µL acetonitrile:methanol (2:1) solution with internal standard (warfarin). Samples are centrifuged and the supernatant fractions analyzed by LC-MS/MS.

[00389] The instrument responses (ratio of test compound and internal standard peak areas) are referenced to those for solvent controls (assumed as 100%) in order to determine the percentage reduction in probe metabolism.

[00390] Percent of control activity vs concentration plots are generated and fitted using GraphPad Prism software to determine IC_{50} for both substrate- and co-factor pre-incubations, as well as the IC_{50} fold shift.

8.7.11.2. ***Results***

[00391] For example, when subjected to this protocol, IC_{50} for Compound 2 is > 100 μM, both without and with preincubation using Midazolam or testosterone as probe substrate, indicating no evidence for time-dependent inhibition of CYP3A4.

GENERAL CONCLUSIONS

[00392] The data provided in the present application demonstrate that the compounds of the invention demonstrate significant activity *in vitro*, and may be useful *in vivo* in the treatment of CF and improvement over comparative compounds.

[00393] In particular, the compounds of the invention surprisingly exhibit significant improvement *in vitro* in potency in the CFTR-ΔF508 and CFTR-G551D mutation YFP halide influx assay over close analogues: for example Compound 3 (Compound of the invention) *vs* comparative Compound D, or Compound 2 (Compound of the invention) *vs* comparative Compound E.

[00394] Moreover, as demonstrated by the TECC assay, for example Compound 2 surprisingly shows an activity not observed for closely related analogues comparative Compounds A, B, or E.

FINAL REMARKS

[00395] It will be appreciated by those skilled in the art that the foregoing descriptions are exemplary and explanatory in nature, and intended to illustrate the invention and its preferred embodiments. Through routine experimentation, an artisan will recognize apparent modifications and variations that may be made without departing from the spirit of the invention. All such modifications coming within the scope of the appended claims are intended to be included therein. Thus, the invention is intended to be defined not by the above description, but by the following claims and their equivalents.

[00396] All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication are specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

[00397] It should be understood that factors such as the differential cell penetration capacity of the various compounds can contribute to discrepancies between the activity of the compounds in the *in vitro* biochemical and cellular assays.

[00398] At least some of the chemical names of compound of the invention as given and set forth in this application, may have been generated on an automated basis by use of a commercially available chemical naming software program, and have not been independently verified. Representative programs performing this function include the Lexichem naming tool sold by Open Eye Software, Inc. and the

Autonom Software tool sold by MDL, Inc. In the instance where the indicated chemical name and the depicted structure differ, the depicted structure will control.

REFERENCES

Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575–606. doi:10.1002/humu.10041

Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.

Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183–206.

Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3

Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080.

Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3

Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87–90. doi:10.1038/nbt0102-87

Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (δF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl− Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347–12350.

Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709–2717.

Remington, J.P., 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, in: Gennaro, A.R. (Ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761

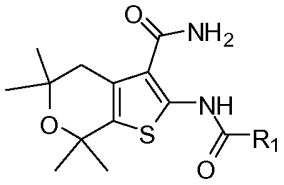
Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1

Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329–345. doi:10.4155/fmc.12.1

CLAIMS

1) A compound according to Formula I



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alkyl,
- -C(=O)-C_{1-4} alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),

- C_{2-4} alkenyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} cycloalkyl,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

- halo,
- OH,
- C_{3-7} monocyclic cycloalkyl,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- $-OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate, or a pharmaceutically acceptable salt of a solvate thereof.

2) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is mono or spirocyclic C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups.

3) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups.

4) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 2 or 3, wherein R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

5) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is phenyl, substituted with one or more independently selected R^3 groups.

6) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

7) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups.

8) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 5 or 7, wherein R^3 is F, Cl, OH, or CN.

9) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 5 or 7, wherein R^3 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

10) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 9, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$.

11) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups.

12) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 11, wherein R^4 is F, Cl, OH, or CN.

13) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is selected from:

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide,

2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-hydroxycyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

methyl 1-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)cyclopropanecarboxylate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

5-tert-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-fluoronicotinamide,

2-(4-fluoro-2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxypropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-fluoropicolinamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-(1H-imidazol-2-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(methylsulfonamido)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide,

4-bromo-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,6-dihydro-1H-furo[3,4-c]pyrazole-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-3-methylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

4-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl acetate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 1,

Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 2,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2,2-difluorocyclopropanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 1,

2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 2,

2-(2-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5-Ethoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

2-[(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hydroxymethyl)propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(3-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-(1-hydroxyethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-cyclopropyl-2-hydroxy-acetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5-(1-Hydroxy-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

2-(3-Carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[(E)-3-methoxyprop-1-enyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-cyclopropyl-3-hydroxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-butanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-hydroxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-propyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-cyano-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,2-dihydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[(2S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(2R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1S,2S)-2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[2-(hydroxymethyl)butanoylamino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1R,3R)-3-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxin-5-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,4-dioxan-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

2-[[(2S)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-methoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-isopropoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,3-dihydroimidazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 1,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 2,

2-[[2-(difluoromethoxy)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,

2-[[3-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,
2-[(3,3-difluoro-1-methyl-cyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-oxazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)thiazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-thiazole-2-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)isoxazole-5-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-5-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-oxazole-5-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-5-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)pyrazine-2-carboxamide,
6-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1H-pyridine-3-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3,5-dimethyl-isoxazole-4-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-pyrazine-2-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-methyl-pyridine-3-carboxamide,
N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-8-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridine-7-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3-methyloxetane-3-carbonyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,7-dimethyl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-7-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(2S)-2-hydroxypropanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(4-hydroxytetrahydropyran-4-carbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-3-methoxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydropyran-4-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-ethoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-methoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-2-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-3-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[(2S)-2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide, and

2-(1,4-dioxane-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide.

14) A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-13.

15) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-13, or a pharmaceutical composition according to claim 14, for use in medicine.

16) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-13, or a pharmaceutical composition according to claim 14, for use in the treatment of cystic fibrosis.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 February 2015 (12.02.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/018823 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/38* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2014/066806

(22) International Filing Date:
5 August 2014 (05.08.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
13179671.6 8 August 2013 (08.08.2013) EP
1317935.5 10 October 2013 (10.10.2013) GB

(71) Applicant: **GALAPAGOS NV** [BE/BE]; Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE).

(72) Inventors: **VAN DER PLAS, Steven Emiel**; Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE). **MARTINA, Sébastien Laurent Xavier**; Generaal de Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE). **DROPSIT-MONTOVERT, Sébastien Jean-Jacques Cédric**; Generaal de Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE). **ANDREWS, Martin James Inglis**; Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE). **KELGTERMANS, Hans**; Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE).

(74) Agent: **BAR, Grégory**; Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

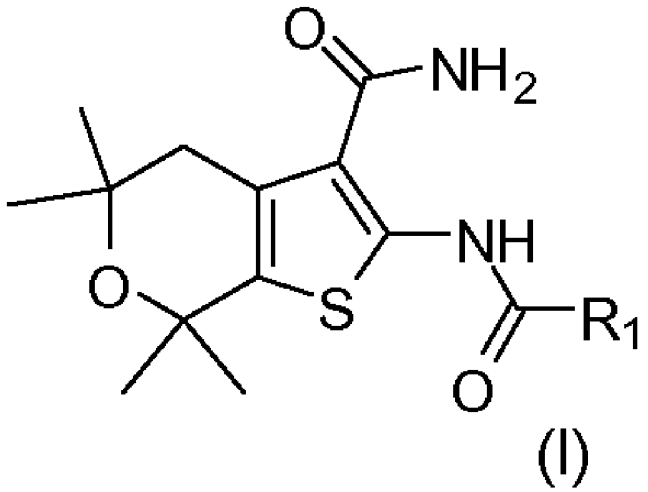
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: THIENO[2,3-C]PYRANS AS CFTR MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention discloses compounds according to Formula I: Wherein R is as defined herein. The present invention relates to compounds and their use in the treatment of cystic fibrosis, methods for their production, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treatment cystic fibrosis by administering a compound of the invention.

WO 2015/018823 A1

THIENO[2,3-C]PYRANS AS CFTR MODULATORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to European Patent Application No. EP13179671.6 filed August 8, 2013; and United Kingdom Application No. GB1317935.3 filed October 10, 2013. The contents of each of these applications are incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to compounds that are modulators of cystic fibrosis Transmembrane Conductance regulator (CFTR), and their use in the treatment of cystic fibrosis. The present invention also provides methods for the production of a compound of the invention, pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, and methods for the treatment of cystic fibrosis by administering a compound of the invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] ABC transporters are a family of homologous membrane transporter proteins regulating the transport of a wide variety of pharmacological agents (for example drugs, xenobiotics, anions, etc…) that bind and use cellular adenosine triphosphate (ATP) for their specific activities. Some of these transporters were found to defend malignant cancer cells against chemotherapeutic agents, acting as multidrug resistance proteins (like the MDR1-P glycoprotein, or the multidrug resistance protein, MRP 1). So far, 48 ABC transporters, grouped into 7 families based on their sequence identity and function, have been identified.

[0004] ABC transporters provide protection against harmful environmental compounds by regulating a variety of important physiological roles within the body, and therefore represent important potential drug targets for the treatment of diseases associated with transporter defects, outwards cell drug transport, and other diseases in which modulation of ABC transporter activity may be beneficial.

[0005] The cAMP/ATP-mediated anion channel, CFTR, is one member of the ABC transporter family commonly associated with diseases, which is expressed in a variety of cells types, including absorptive and secretory epithelia cells, where it regulates anion flux across the membrane, as well as the activity of other ion channels and proteins. The activity of CFTR in epithelial cells is essential for the maintenance of electrolyte transport throughout the body, including respiratory and digestive tissue.(Quinton, 1990)

[0006] The gene encoding CFTR has been identified and sequenced (Kerem et al., 1989). CFTR comprises about 1480 amino acids that encode a protein made up of a tandem repeat of transmembrane domains, each containing six transmembrane helices and a nucleotide binding domain. The pair of

transmembrane domains is linked by a large, polar, regulatory (R)-domain with multiple phosphorylation sites that regulate channel activity and cellular trafficking.

[0007] Cystic fibrosis is caused by a defect in this gene which induces mutations in CFTR. Cystic fibrosis is the most common fatal genetic disease in humans, and affects ~0.04% of white individuals(Bobadilla et al., 2002), for example, in the United States, about one in every 2,500 infants is affected, and up to 10 million people carry a single copy of the defective gene without apparent ill effects; moreover subjects bearing a single copy of the gene exhibit increased resistance to cholera and to dehydration resulting from diarrhea. This effect might explain the relatively high frequency of the CF gene within the population.

[0008] In contrast, individuals with two copies of the CF associated gene suffer from the debilitating and fatal effects of CF, including chronic lung infections.

[0009] In cystic fibrosis patients, mutations in endogenous respiratory epithelial CFTR fails to confer chloride and bicarbonate permeability to epithelial cells in lung and other tissues, thus leading to reduced apical anion secretion and disruptions of the ion and fluid transport. This decrease in anion transport causes an enhanced mucus and pathogenic agent accumulation in the lung triggering microbial infections that ultimately cause death in CF patients.

[0010] Beyond respiratory disease, CF patients also suffer from gastrointestinal problems and pancreatic insufficiency that result in death if left untreated. Furthermore, female subjects with cystic fibrosis suffer from decreased fertility, whilst males with are infertile.

[0011] A variety of disease causing mutations has been identified through sequence analysis of the CFTR gene of CF chromosomes (Kerem et al., 1989). ΔF508-CFTR, the most common CF mutation (present in at least 1 allele in~90% of CF patients) and occurring in approximately 70% of the cases of cystic fibrosis, contains a single amino acid deletion of phenylalanine 508. This deletion prevents the nascent protein from folding correctly, which protein in turn cannot exit the endoplasmic reticulum (ER) and traffic to the plasma membrane, and then is rapidly degraded. As a result, the number of channels present in the membrane is far less than in cells expressing wild-type CFTR. In addition to impaired trafficking, the mutation results in defective channel gating. Indeed, even if ΔF508-CFTR is allowed to reach the cell plasma membrane by low-temperature (27°C) rescue where it can function as a cAMP-activated chloride channel, its activity is decreased significantly compared with WT-CFTR (Pasyk and Foskett, 1995).

[0012] Other mutations with lower incidence have also been identified that alter the channel regulation or the channel conductance. In case of the channel regulation mutants, the mutated protein is properly trafficked and localized to the plasma membrane but either cannot be activated or cannot function as a chloride channel (e.g. missense mutations located within the nucleotide binding domains), examples of these mutations are G551D, G178R, G1349D. Mutations affecting chloride conductance have a CFTR protein that is correctly trafficked to the cell membrane but that generates reduced chloride-

flow (e.g. missense mutations located within the membrane-spanning domain), examples of these mutations are R117H, R334W.

[0013] In addition to cystic fibrosis, CFTR activity modulation may be beneficial for other diseases not directly caused by mutations in CFTR, such as, for example, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dry eye disease, and Sjogren's Syndrome.

[0014] COPD is characterized by a progressive and non-reversible airflow limitation, which is due to mucus hypersecretion, bronchiolitis, and emphysema. A potential treatment of mucus hypersecretion and impaired mucociliary clearance that is common in COPD could consist in using activators of mutant or wild-type CFTR. In particular, the anion secretion increase across CFTR may facilitate fluid transport into the airway surface liquid to hydrate the mucus and optimize periciliary fluid viscosity. The resulting enhanced mucociliary clearance would help in reducing the symptoms associated with COPD.

[0015] Dry eye disease is characterized by a decrease in tear production and abnormal tear film lipid, protein and mucin profiles. Many factors may cause dry eye disease, some of which include age, arthritis, Lasik eye surgery, chemical/thermal burns, medications, allergies, and diseases, such as cystic fibrosis and Sjogrens's syndrome. Increasing anion secretion via CFTR could enhance fluid transport from the corneal endothelial cells and secretory glands surrounding the eye, and eventually improve corneal hydration, thus helping to alleviate dry eye disease associated symptoms. Sjogrens's syndrome is an autoimmune disease where the immune system harms moisture-producing glands throughout the body, including the eye, mouth, skin, respiratory tissue, liver, vagina, and gut. The ensuing symptoms, include, dry eye, mouth, and vagina, as well as lung disease. Sjogrens's syndrome is also associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus, systemic sclerosis, and polymypositis/dermatomyositis. The cause of the disease is believed to lie in defective protein trafficking, for which treatment options are limited. As a consequence, modulation of CFTR activity may help hydrating the various organs and help to elevate the associated symptoms.

[0016] In addition to CF, the defective protein trafficking induced by the ΔF508-CFTR has been shown to be the underlying basis for a wide range of other diseases, in particular diseases where the defective functioning of the endoplasmic reticulum (ER) may either prevent the CFTR protein to exit the cell, and/or the misfolded protein is degraded (Morello et al., 2000; Shastry, 2003; Zhang et al., 2012).

[0017] A number of genetic diseases are associated with a defective ER processing equivalent to the defect observed with CFTR in CF such as glycanosis CDG type 1, hereditary emphysema (α-l-antitrypsin (PiZ variant)), congenital hyperthyroidism, osteogenesis imperfecta (Type I, II, or IV procollagen), hereditary hypofibrinogenemia (fibrinogen), ACT deficiency (α-l-antichymotrypsin), diabetes insipidus (DI), neurophyseal DI (vasopvessin hormoneN2-receptor), neprogenic DI (aquaporin II), Charcot-Marie Tooth syndrome (peripheral myelin protein 22), Perlizaeus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (APP and presenilins), Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear plasy, Pick's disease, several polyglutamine neurological disorders such as Huntington's disease, spinocerebullar ataxia type I, spinal and bulbar muscular atrophy,

dentatorubal pallidoluysian, and myotonic dystrophy, as well as spongiform encephalopathies, such as hereditary Creutzfeldt-Jakob disease (prion protein processing defect), Fabry disease (lysosomal a-galactosidase A), Straussler-Scheinker syndrome, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dry eye disease, and Sjogren's Syndrome.

[0018] In addition to up-regulation of the activity of CFTR, anion secretion reduction by CFTR modulators may be beneficial for the treatment of secretory diarrheas, in which epithelial water transport is dramatically increased as a result of secretagogue activated chloride transport. The mechanism involves elevation of cAMP and stimulation of CFTR.

[0019] Regardless of the cause, excessive chloride transport is seen in all diarrheas, and results in dehydration, acidosis, impaired growth and death. Acute and chronic diarrheas remain a major medical problem worldwide, and are a significant factor in malnutrition, leading to death in children of less than five years old (5,000,000 deaths/year). Furthermore, in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) and/or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), diarrhea is a dangerous condition

[0020] Accordingly, there is a need for novel compounds able to modulate CFTR. In particular, the present invention discloses compounds that may act as CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. The present invention also provides methods for the production of these compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods for the treatment of cystic fibrosis by administering the compounds of the invention.

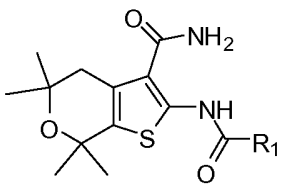
BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1: shows the current increase measured in the TECC assay for comparative compound and a compound of the invention at various concentration of test compound (50, 100, and 200 nM)

SUMMARY OF THE INVENTION

[0021] The present invention is based on the identification of novel compounds, and their ability to act as CFTR modulators and that they may be useful for the treatment of cystic fibrosis. The present invention also provides methods for the production of these compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods for the treatment of cystic fibrosis by administering compounds of the invention.

[0022] Accordingly, in a first aspect of the invention, compounds of the invention are provided having a Formula (I):



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alkyl.
- -C(=O)-C_{1-4} alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{2-4} alkenyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} monocyclic cycloalkyl,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,

- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

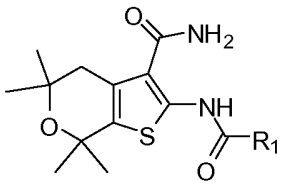
- halo,
- OH,
- C_{3-7} monocyclic cycloalkyl,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- $–OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl.

[0023] In another aspect of the invention, compounds of the invention are provided having a Formula (I):



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} mono or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,

- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-OC(=O)C_{1-4}$ alkyl,
- $-C(=O)-C_{1-4}$ alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} cycloalkyl,
- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, and

- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl.

[0024] In a particular aspect, the compounds of the invention are provided for use in the treatment of cystic fibrosis. In a particular aspect, the compounds of the invention are provided for use in the treatment of cystic fibrosis caused by class I, II, III, IV, and/or VI mutations.

[0025] In an alternative embodiment, the compounds of the invention have a potentiator activity.

[0026] In another particular aspect, the compounds of the invention exhibit low activity on CYP enzymes, which may result in low drug-drug interaction potential, and accordingly may be advantageous for patients under multiple therapies.

[0027] In a further aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, and a pharmaceutical carrier, excipient or diluent. In a particular aspect, the pharmaceutical composition may additionally comprise further therapeutically active ingredients suitable for use in combination with the compounds of the invention. In a more particular aspect, the further therapeutically active ingredient is an agent for the treatment of cystic fibrosis.

[0028] Moreover, the compounds of the invention, useful in the pharmaceutical compositions and treatment methods disclosed herein, are pharmaceutically acceptable as prepared and used.

[0029] In a further aspect of the invention, this invention provides a method of treating a mammal, in particular humans, with a condition selected from among those listed herein, and particularly cystic fibrosis, which method comprises administering an effective amount of the pharmaceutical composition or compounds of the invention as described herein.

[0030] The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, and a suitable pharmaceutical carrier, excipient or diluent for use in medicine. In a particular aspect, the pharmaceutical composition is for use in the treatment of cystic fibrosis.

[0031] In additional aspects, this invention provides methods for synthesizing the compounds of the invention, with representative synthetic protocols and pathways disclosed later on herein.

[0032] Other objects and advantages will become apparent to those skilled in the art from a consideration of the ensuing detailed description.

[0033] It will be appreciated that compounds of the invention may be metabolized to yield biologically active metabolites.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0034] The following terms are intended to have the meanings presented therewith below and are useful in understanding the description and intended scope of the present invention.

[0035] When describing the invention, which may include compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and methods of using such compounds and compositions, the following terms, if present, have the following meanings unless otherwise indicated. It should also be understood

that when described herein any of the moieties defined forth below may be substituted with a variety of substituents, and that the respective definitions are intended to include such substituted moieties within their scope as set out below. Unless otherwise stated, the term "substituted" is to be defined as set out below. It should be further understood that the terms "groups" and "radicals" can be considered interchangeable when used herein.

[0036] The articles "a" and "an" may be used herein to refer to one or to more than one (*i.e.* at least one) of the grammatical objects of the article. By way of example "an analogue" means one analogue or more than one analogue.

[0037] 'Alkyl' means straight or branched aliphatic hydrocarbon with the number of carbon atoms specified. Particular alkyl groups have 1 to 8 carbon atoms. More particular is lower alkyl which has 1 to 6 carbon atoms. A further particular group has 1 to 4 carbon atoms. Exemplary straight chained groups include methyl, ethyl n-propyl, and n-butyl. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or butyl is attached to a linear alkyl chain, exemplary branched chain groups include isopropyl, iso-butyl, t-butyl and isoamyl.

[0038] 'Alkoxy' refers to the group $-OR^{26}$ where R^{26} is alkyl with the number of carbon atoms specified. Particular alkoxy groups are methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, and 1,2-dimethylbutoxy. Particular alkoxy groups are lower alkoxy, *i.e.* with between 1 and 6 carbon atoms. Further particular alkoxy groups have between 1 and 4 carbon atoms.

[0039] 'Alkylene' refers to divalent alkene radical groups having the number of carbon atoms specified, in particular having 1 to 6 carbon atoms and more particularly 1 to 4 carbon atoms which can be straight-chained or branched. This term is exemplified by groups such as methylene ($-CH_2-$), ethylene ($-CH_2-CH_2-$), or $-CH(CH_3)-$ and the like.

[0040] 'Alkenyl' refers to monovalent olefinically (unsaturated) hydrocarbon groups with the number of carbon atoms specified. Particular alkenyl has 2 to 8 carbon atoms, and more particularly, from 2 to 6 carbon atoms, which can be straight-chained or branched and having at least 1 and particularly from 1 to 2 sites of olefinic unsaturation. Particular alkenyl groups include ethenyl ($-CH=CH_2$), n-propenyl ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenyl ($-C(CH_3)=CH_2$) and the like.

[0041] 'Amino' refers to the radical $-NH_2$.

[0042] 'Aryl' refers to a monovalent aromatic hydrocarbon group derived by the removal of one hydrogen atom from a single carbon atom of a parent aromatic ring system. In particular aryl refers to an aromatic ring structure, monocyclic or polyyclic, with the number of ring atoms specified. Specifically, the term includes groups that include from 6 to 10 ring members. Where the aryl group is a monocyclic ring system it preferentially contains 6 carbon atoms. Particularly aryl groups include phenyl, naphthyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl.

[0043] 'Cycloalkyl'refers to a non-aromatic hydrocarbyl ring structure, monocyclic or polycyclic, with the number of ring atoms specified. A cycloalkyl may have from 3 to 10 carbon atoms, and in

particular from 3 to 7 carbon atoms. Such cycloalkyl groups include, by way of example, single ring structures such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

[0044] 'Cyano' refers to the radical -CN.

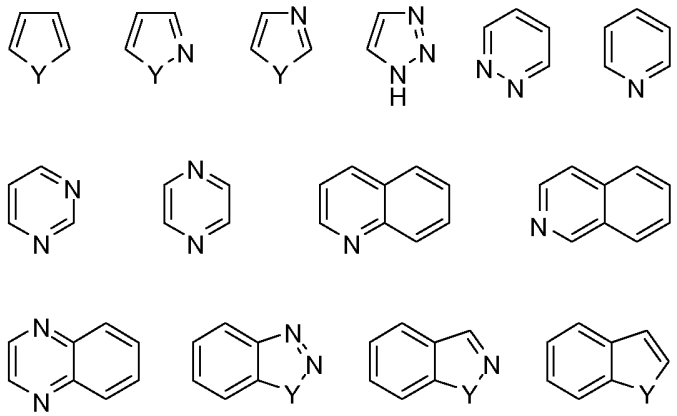
[0045] 'Halo' or 'halogen' refers to fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br) and iodo (I). Particular halo groups are either fluoro or chloro.

[0046] 'Hetero' when used to describe a compound or a group present on a compound means that one or more carbon atoms in the compound or group have been replaced by a nitrogen, oxygen, or sulfur heteroatom. Hetero may be applied to any of the hydrocarbyl groups described above such as alkyl, *e.g.* heteroalkyl, cycloalkyl, *e.g.* heterocycloalkyl, aryl, *e.g.* heteroaryl, and the like having from 1 to 4, and particularly from 1 to 3 heteroatoms, more typically 1 or 2 heteroatoms, for example a single heteroatom.

[0047] 'Heteroaryl' means an aromatic ring structure, monocyclic or polycyclic, that includes one or more heteroatoms independently selected from O, N and S and the number of ring atoms specified. In particular, the aromatic ring structure may have from 5 to 10 ring members. The heteroaryl group can be, for example, a five membered or six membered monocyclic ring or a bicyclic structure formed from fused five and six membered rings or two fused six membered rings or, by way of a further example, two fused five membered rings. Each ring may contain up to four heteroatoms typically selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Typically the heteroaryl ring will contain up to 4 heteroatoms, more typically up to 3 heteroatoms, more usually up to 2, for example a single heteroatom. In one embodiment, the heteroaryl ring contains at least one ring nitrogen atom. The nitrogen atoms in the heteroaryl rings can be basic, as in the case of an imidazole or pyridine, or essentially non-basic as in the case of an indole or pyrrole nitrogen. In general the number of basic nitrogen atoms present in the heteroaryl group, including any amino group substituents of the ring, will be less than five. Examples of five membered monocyclic heteroaryl groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, furazan, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, pyrazole, triazole and tetrazole groups. Examples of six membered monocyclic heteroaryl groups include but are not limited to pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and triazine. Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a five membered ring fused to another five membered ring include but are not limited to imidazothiazole and imidazoimidazole. Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a six membered ring fused to a five membered ring include but are not limited to benzfuran, benzthiophene, benzimidazole, benzoxazole, isobenzoxazole, benzisoxazole, benzthiazole, benzisothiazole, isobenzofuran, indole, isoindole, isoindolone, indolizine, indoline, isoindoline, purine (*e.g.* adenine, guanine), indazole, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, benzodioxole and pyrazolopyridine groups. Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing two fused six membered rings include but are not limited to quinoline, isoquinoline, chroman, thiochroman, chromene, isochromene, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizine, benzoxazine, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phthalazine, naphthyridine and pteridine groups. Particular heteroaryl groups are

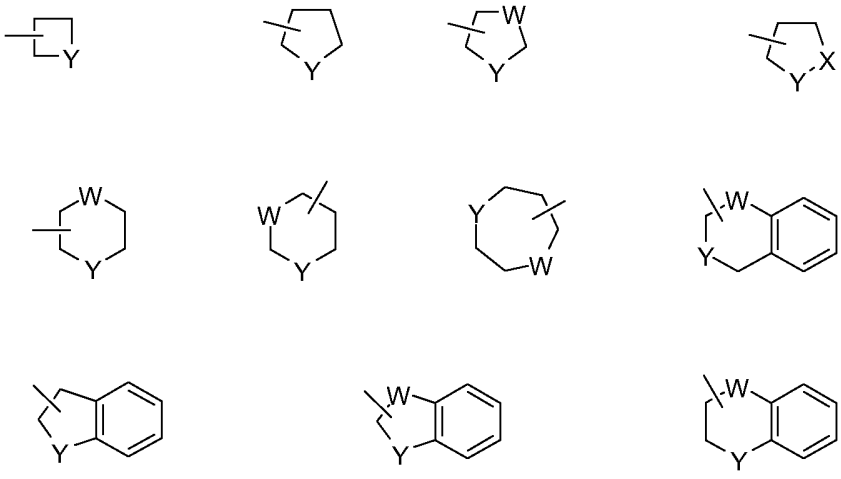
those derived from thiophene, pyrrole, benzothiophene, benzofuran, indole, pyridine, quinoline, imidazole, oxazole and pyrazine.

[0048] Examples of representative heteroaryls include the following:



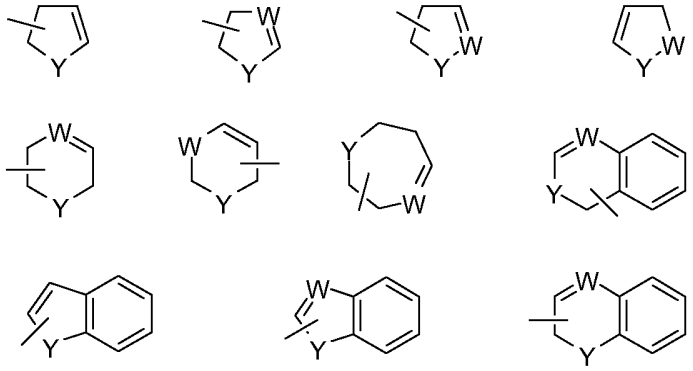
wherein each Y is selected from >C(=O), NH, O and S.

[0049] As used herein, the term 'heterocycloalkyl' means a stable non-aromatic ring structure, mono-cyclic or polycyclic, that includes one or more heteroatoms independently selected from O, N and S and the number of ring atoms specified. The non-aromatic ring structure may have from 4 to 10 ring members, and in particular from 4 to 7 ring members. A fused heterocyclic ring system may include carbocyclic rings and need only to include one heterocyclic ring. Examples of heterocyclic rings include, but are not limited to, morpholine, piperidine (*e.g.* 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl and 4-piperidinyl), pyrrolidine (*e.g.* 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl and 3-pyrrolidinyl), pyrrolidone, pyran, , tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dioxane, tetrahydropyran (*e.g.* 4-tetrahydro pyranyl), imidazoline, imidazolidinone, oxazoline, thiazoline, 2-pyrazoline, pyrazolidine, piperazine, and N-alkyl piperazines such as N-methyl piperazine. Further examples include thiomorpholine and its S-oxide and S,S-dioxide (particularly thiomorpholine). Still further examples include azetidine, piperidone, piperazone, and N-alkyl piperidines such as N-methyl piperidine. Particular examples of heterocycloalkyl groups are shown in the following illustrative examples:



wherein each W is selected from CH_2, NH, O and S; and each Y is selected from NH, O, C(=O), SO_2, and S.

[0050] As used herein, the term 'heterocycloalkenyl' means a 'heterocycloalkyl, wherein one bond of the ring is reduced, thus the ring comprises a double bond. Particular examples of heterocycloalkenyl groups are shown in the following illustrative examples:



wherein each W is selected from CH_2, NH, O and S; and each Y is selected from NH, O, C(=O), SO_2, and S.

[0051] 'Hydroxyl' refers to the radical -OH.

[0052] 'Oxo' refers to the radical =O.

[0053] 'Substituted' refers to a group in which one or more hydrogen atoms are each independently replaced with the same or different substituent(s).

[0054] 'Sulfo' or 'sulfonic acid' refers to a radical such as $-SO_3H$.

[0055] 'Thiol' refers to the group -SH.

[0056] As used herein, term 'substituted with one or more' refers to one to four substituents. In one embodiment it refers to one to three substituents. In further embodiments it refers to one or two substituents. In a yet further embodiment it refers to one substituent.

[0057] 'Thioalkoxy' refers to the group $-SR^{26}$ where R^{26} has the number of carbon atoms specified and particularlyC_1-C_8 alkyl. Particular thioalkoxy groups are thiomethoxy, thioethoxy, n-thiopropoxy, isothiopropoxy, n-thiobutoxy, tert-thiobutoxy, sec-thiobutoxy, n-thiopentoxy, n-thiohexoxy, and 1,2-dimethylthiobutoxy. Particular thioalkoxy groups are lower thioalkoxy, *i.e.* with between 1 and 6 carbon atoms. Further particular alkoxy groups have between 1 and 4 carbon atoms.

[0058] One having ordinary skill in the art of organic synthesis will recognize that the maximum number of heteroatoms in a stable, chemically feasible heterocyclic ring, whether it is aromatic or non aromatic, is determined by the size of the ring, the degree of unsaturation and the valence of the heteroatoms. In general, a heterocyclic ring may have one to four heteroatoms so long as the heteroaromatic ring is chemically feasible and stable.

[0059] 'Pharmaceutically acceptable' means approved or approvable by a regulatory agency of the Federal or a state government or the corresponding agency in countries other than the United States, or that is listed in the U.S. Pharmacopoeia or other generally recognized pharmacopoeia for use in animals, and more particularly, in humans.

[0060] 'Pharmaceutically acceptable salt' refers to a salt of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable and that possesses the desired pharmacological activity of the parent

compound. In particular, such salts are non-toxic may be inorganic or organic acid addition salts and base addition salts. Specifically, such salts include: (1) acid addition salts, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; or formed with organic acids such as acetic acid, propionic acid, hexanoic acid, cyclopentanepropionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, 3-(4-hydroxybenzoyl) benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethane-disulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, 4-methylbicyclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxylic acid, glucoheptonic acid, 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, lauryl sulfuric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydroxynaphthoic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid, and the like; or (2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, *e.g.* an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or coordinates with an organic base such as ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, N-methylglucamine and the like. Salts further include, by way of example only, sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium, and the like; and when the compound contains a basic functionality, salts of non toxic organic or inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide, tartrate, mesylate, acetate, maleate, oxalate and the like. The term 'pharmaceutically acceptable cation' refers to an acceptable cationic counter-ion of an acidic functional group. Such cations are exemplified by sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium cations, and the like.

[0061] 'Pharmaceutically acceptable vehicle' refers to a diluent, adjuvant, excipient or carrier with which a compound of the invention is administered.

[0062] 'Prodrugs' refers to compounds, including derivatives of the compounds of the invention,which have cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention which are pharmaceutically active *in vivo*. Such examples include, but are not limited to, choline ester derivatives and the like, N-alkylmorpholine esters and the like.

[0063] 'Solvate' refers to forms of the compound that are associated with a solvent, usually by a solvolysis reaction. This physical association includes hydrogen bonding. Conventional solvents include water, ethanol, acetic acid and the like. The compounds of the invention may be prepared *e.g.* in crystalline form and may be solvated or hydrated. Suitable solvates include pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates, and further include both stoichiometric solvates and non-stoichiometric solvates. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. 'Solvate' encompasses both solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates and methanolates.

[0064] 'Subject' includes humans. The terms 'human', 'patient' and 'subject' are used interchangeably herein.

[0065] 'Effective amount' means the amount of a compound of the invention that, when administered to a subject for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease. The "effective amount" can vary depending on the compound, the disease and its severity, and the age, weight, etc..., of the subject to be treated.

[0066] 'Treating' or 'treatment' of any disease or disorder refers, in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (*i.e.* arresting the disease or reducing the manifestation, extent or severity of at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment 'treating' or 'treatment' refers to ameliorating at least one physical parameter, which may not be discernible by the subject. In yet another embodiment, 'treating' or 'treatment' refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.* stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.* stabilization of a physical parameter), or both. In a further embodiment, "treating" or "treatment" relates to slowing the progression of the disease.

[0067] 'Compound(s) of the invention', and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of the Formula(e) as herein described, which expression includes the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates, *e.g.* hydrates, and the solvates of the pharmaceutically acceptable salts where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits.

[0068] As used herein, "Class I mutation(s)" refers to mutations which interfere with protein synthesis. They result in the introduction of a premature signal of termination of translation (stop codon) in the mRNA. The truncated CFTR proteins are unstable and rapidly degraded, so, the net effect is that there is no protein at the apical membrane. In particular, Class I mutation(s) refers to p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), or c.579+1G>T (711+1G>T) mutation. More particularly, Class I mutation(s) refers to G542X; or W1282X mutations.

[0069] As used herein, "Class II mutation(s)" refers to mutations which affect protein maturation. These lead to the production of a CFTR protein that cannot be correctly folded and/or trafficked to its site of function on the apical membrane. In particular, Class II mutation(s) refers to p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, or p.Asn1303Lys (N1303K) mutations. More particularly, Class II mutation(s) refers to F508del or N1303K mutations.

[0070] As used herein, "Class III mutation(s)" refers to mutations which alter the regulation of the CFTR channel. The mutated CFTR protein is properly trafficked and localized to the plasma membrane but cannot be activated, or it cannot function as a chloride channel. In particular, Class III mutation(s) refers to p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N mutations. More particularly, Class III mutation(s) refers to G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, or S549N mutations.

[0071] As used herein, "Class IV mutation(s)" refers to mutations which affect chloride conductance. The CFTR protein is correctly trafficked to the cell membrane but generates reduced Cl- flow or a "gating defect" (most are missense mutations located within the membrane-spanning domain). In particular, Class IV mutation(s) refers to p.Arg117His (R117H), R347P, or p.Arg334Trp (R334W) mutations.

[0072] As used herein, "Class V mutation(s)" refers to mutations which reduce the level of normally functioning CFTR at the apical membrane or result in a "conductance defect" (for example partially aberrant splicing mutations or inefficient trafficking missense mutations). In particular, Class V mutation(s) refers to c.1210-12T[5] (5T allele), c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T) mutations.

[0073] As used herein, "Class VI mutation(s)" refers to mutations which decrease the stability of the CFTR which is present or which affect the regulation of other channels, resulting in inherent instability of the CFTR protein. In effect, although functional, the CFTR protein is unstable at the cell surface and it is rapidly removed and degraded by cell machinery. In particular, Class VI mutation(s) refers to Rescued F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC, or 4279insA mutations. More particularly, Class VI mutation(s) refers to Rescued F508del mutations.

[0074] When ranges are referred to herein, for example but without limitation, C_{1-8} alkyl, the citation of a range should be considered a representation of each member of said range.

[0075] Other derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and acid derivative forms, but in the acid sensitive form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in the mammalian organism(Bundgaard, 1985). Prodrugs include acid derivatives well know to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acid with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a substituted or unsubstituted amine, or acid anhydrides, or mixed anhydrides. Simple aliphatic or aromatic esters, amides and anhydrides derived from acidic groups pendant on the compounds of this invention are particularly useful prodrugs. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy)alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkylesters. Particular such prodrugs are the C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{6-10} optionally substituted aryl, and (C_{6-10} aryl)-(C_{1-4} alkyl) esters of the compounds of the invention.

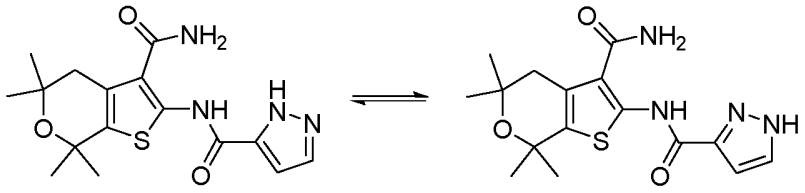
[0076] As used herein, the term 'isotopic variant' refers to a compound that contains unnatural proportions of isotopes at one or more of the atoms that constitute such compound. For example, an 'isotopic variant' of a compound can contain one or more non-radioactive isotopes, such as for example, deuterium (^{2}H or D), carbon-13 (^{13}C), nitrogen-15 (^{15}N), or the like. It will be understood that, in a compound where such isotopic substitution is made, the following atoms, where present, may vary, so that for example, any hydrogen may be ^{2}H/D, any carbon may be ^{13}C, or any nitrogen may be ^{15}N, and that the presence and placement of such atoms may be determined within the skill of the art. Likewise, the invention may include the preparation of isotopic variants with radioisotopes, in the instance for example, where the resulting compounds may be used for drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^{3}H, and carbon-14, i.e. ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Further, compounds may be prepared that are substituted with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, and would be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

[0077] All isotopic variants of the compounds provided herein, radioactive or not, are intended to be encompassed within the scope of the invention.

[0078] It is also to be understood that compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed 'isomers'. Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed 'stereoisomers'.

[0079] Stereoisomers that are not mirror images of one another are termed 'diastereomers' and those that are non-superimposable mirror images of each other are termed 'enantiomers'. When a compound has an asymmetric center, for example, it is bonded to four different groups, a pair of enantiomers is possible. An enantiomer can be characterized by the absolute configuration of its asymmetric center and is described by the R- and S-sequencing rules of Cahn and Prelog, or by the manner in which the molecule rotates the plane of polarized light and designated as dextrorotatory or levorotatory (*i.e.* as (+) or (-)-isomers respectively). A chiral compound can exist as either individual enantiomer or as a mixture thereof. A mixture containing equal proportions of the enantiomers is called a 'racemic mixture'.

[0080] All tautomeric forms of the compounds provided herein are intended to be encompassed within the scope of the invention. 'Tautomers' refer to compounds that are interchangeable forms of a particular compound structure, and that vary in the displacement of hydrogen atoms and electrons. Thus, two structures may be in equilibrium through the movement of π electrons and an atom (usually H). For example, enols and ketones are tautomers because they are rapidly interconverted by treatment with either acid or base. Another example of tautomerism is the aci- and nitro- forms of phenylnitromethane that are likewise formed by treatment with acid or base. Still another example of tautomerism is illustrated below:

[0081] 

[0082] Tautomeric forms may be relevant to the attainment of the optimal chemical reactivity and biological activity of a compound of interest.

[0083] The compounds of the invention may possess one or more asymmetric centers; such compounds can therefore be produced as individual (R)- or (S)- stereoisomers or as mixtures thereof.

[0084] Unless indicated otherwise, the description or naming of a particular compound in the specification and claims is intended to include both individual enantiomers and mixtures, racemic or otherwise, thereof. The methods for the determination of stereochemistry and the separation of stereoisomers are well-known in the art.

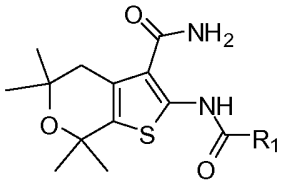
[0085] It will be appreciated that compounds of the invention may be metabolized to yield biologically active metabolites.

THE INVENTION

[0086] The present invention is based on the identification of novel compounds, that may be useful for the treatment of cystic fibrosis.

[0087] The present invention also provides methods for the production of these compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods for the treatment of cystic fibrosis by administering the compounds of the invention.

[0088] Accordingly, in a one aspect of the invention, compounds of the invention are provided having a Formula (I):



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} monocyclic or fused bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C_{1-4} alkyl,
- -C(=O)-C_{1-4} alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{2-4} alkenyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} monocyclic cycloalkyl,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

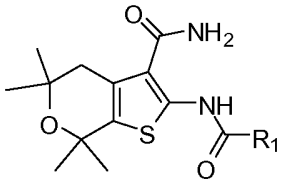
- halo,
- OH,
- C_{3-7} monocyclic cycloalkyl,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- $-OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl.

[0089] In another aspect of the invention, compounds of the invention are provided having a Formula (I):



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} mono or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups;

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-OC(=O)C_{1-4}$ alkyl.
- $-C(=O)-C_{1-4}$ alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} cycloalkyl,
- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S, and

- -$NHSO_2$-C_{1-4} alkyl;

each R^4 is selected from
- halo,
- OH,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from
- halo,
- OH,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl.

[0090] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl. In a particular embodiment, R^1 is spiro[3.3]heptane, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl. In a more particular embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

[0091] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl. In a particular embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

[0092] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In another embodiment, R^1 is spiro[3.3]heptane, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl substituted with one or two independently selected R^2 groups. In another particular embodiment, R^1 is spiro[3.3]heptane, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or two independently selected R^2 groups. In a more particular embodiment, R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl substituted with one R^2 group. In another particular embodiment, R^1 is spiro[3.3]heptane, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one R^2 group.

[0093] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In another embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or two independently selected R^2 groups. In another particular

embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or two independently selected R^2 groups. In a more particular embodiment, R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one R^2 group. In another particular embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one R^2 group.

[0094] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is selected from halo, CN, oxo, and OH. In a more particular embodiment, R^2 is selected from F, Cl, CN, oxo, and OH.

[0095] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is as defined above. In a more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$. In another more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In yet another more particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0096] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In another embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is as defined above. In a particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$. In a particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In another particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a more particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,

$-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $-N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^2 is $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $O\text{-}CF_3$, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, or $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0097] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In another embodiment, R^1 is oxa-spiro[3.3]heptane, aza-spiro[3.3]heptane, oxa-6-aza-spiro[3.3]heptane, diaza-spiro[3.3]heptane, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^1 is 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or two independently selected R^2 groups. In another particular embodiment, R^1 is oxa-spiro[3.3]heptane, aza-spiro[3.3]heptane, oxa-6-aza-spiro[3.3]heptane, diaza-spiro[3.3]heptane, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or two independently selected R^2 groups. In a more particular embodiment, R^1 is 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one R^2 group. In another particular embodiment, R^1 is oxa-spiro[3.3]heptane, aza-spiro[3.3]heptane, oxa-6-aza-spiro[3.3]heptane, diaza-spiro[3.3]heptane, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one R^2 group.

[0098] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In another embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or two independently selected R^2 groups. In another particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or two independently selected R^2 groups. In a more particular embodiment, R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one R^2 group. In another particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one R^2 group.

[0099] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described

above. In a particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is selected from halo, CN, oxo, and OH. In a more particular embodiment, R^2 is selected from F, Cl, CN, oxo, and OH.

[00100] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is selected from $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_2CH_3$, and $-OC(=O)CH(CH_3)_2$.

[00101] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$. In another more particular embodiment, R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In yet another more particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $-N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or ,- $C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $-N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$–OH, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2$–CHF_2, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00102] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, and R^2 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^2 groups. In a particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is as defined above. In a more particular embodiment, R^2 is $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In another more particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$,

$-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2-CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^2 is $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2-CH_3)_2$.

[00103] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl. In a particular embodiment, R^1 is phenyl.

[00104] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In another embodiment, R^1 is phenyl is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or two independently selected R^3 groups. In another particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or two independently selected R^3 groups. In a more particular embodiment, R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one R^3 group. In another particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one R^3 group.

[00105] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is selected from halo, CN, and OH. In a more particular embodiment, R^3 is selected from F, Cl, CN, and OH.

[00106] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2-CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$. In a further more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$. In yet a further more particular embodiment, R^3 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$,. In a most particular embodiment, R^3 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $-CH_2-OH$, $-CH_2-OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00107] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00108] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$. In yet a further more particular embodiment, R^3 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$.

[00109] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more

independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is –OCH_3, -OCH_2CH_3, or -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$.

[00110] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -$C(CH_3)$=CH_2, –CH=$CH(CH_3)$, or -$C(CH_3)$=$CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -$C(CH_3)$=CH_2, –CH=$CH(CH_3)$, or -$C(CH_3)$=$CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -$C(CH_3)$=CH_2, –CH=$CH(CH_3)$, or -$C(CH_3)$=$CH(CH_3)$. In another most particular embodiment, R^3 is –CH=CH-CH_2-OCH_3, –CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3, –CCH_3=CH-CH_2-OCH_3, or –CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3.

[00111] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{3-7} cycloalkyl. In a more particular embodiment, R^3 is cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, or cyclohexyl. In a most particular embodiment, R^3 is cyclopropyl.

[00112] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S. In a more particular embodiment, R^3 is tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl

[00113] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S. In a more particular embodiment, R^3 is dihydropyranyl, or tetrahydropyridinyl.

[00114] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S. In a more particular embodiment, R^3 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

[00115] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{6-10} mono or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is phenyl substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is $-NHSO_2-CH_3$, or $-NHSO_2-CH_2CH_3$.

[00116] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl. In a more particular embodiment, R^1 is pyrazolyl, thiazolyl, or thiophenyl.

[00117] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In another embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or two independently selected R^3 groups. In another particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or two independently selected R^3 groups. In a more particular embodiment, R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one R^3 group. In another particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one R^3 group.

[00118] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is selected from halo, CN, and OH. In a more particular embodiment, R^3 is selected from F, Cl, CN, and OH.

[00119] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, or $-CH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$. In yet a further more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$. In a most particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, and $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00120] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, or $-CH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkyl, optionally

substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, or -$C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, or -$C(CH_3)_3$.

[00121] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In another more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is –OCH_3, -OCH_2CH_3, or -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, or -OCH_3. In yet a further more particular embodiment, R^3 is –OCH_3, -OCH_2CH_3, or -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, or -OCH_3.

[00122] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is –OCH_3, -OCH_2CH_3, or -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is $C_{1\text{-}4}$ alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is –OCH_3, -OCH_2CH_3, or -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$.

[00123] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2-CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2-CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$. In another most particular embodiment, R^3 is $-CH=CH-CH_2-OCH_3$, $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $-CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, or $-CH=CCH_3-CH_2-O\ CH_2CH_3$.

[00124] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is C_{3-7} cycloalkyl. In a more particular embodiment, R^3 is cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, or cyclohexyl. In a most particular embodiment, R^3 is cyclopropyl.

[00125] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected

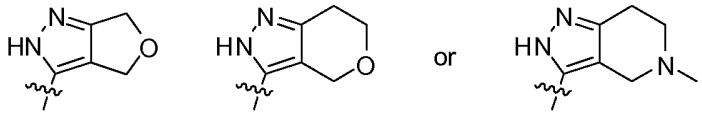
from N, O, and S. In a more particular embodiment, R^3 is tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl.

[00126] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S. In a more particular embodiment, R^3 is dihydropyranyl, or tetrahydropyridinyl.

[00127] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S. In a more particular embodiment, R^3 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

[00128] In one embodiment, a compound of the invention is according to any one of Formula I, wherein R^1 is 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, and R^3 is as described above. In a particular embodiment, R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl, each of which is substituted with one or more independently selected R^3 groups. In a particular embodiment, R^3 is $-NHSO_2-CH_3$, or $-NHSO_2-CH_2CH_3$.

[00129] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is 5-6 membered monocyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups, wherein two adjacent R^3 groups together with the carbon they are linked to form together a 8-10 membered fused bicycle. In a particular embodiment, R^1 is



[00130] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-C(CH_3)H-C(CH_3)_2H$. In a more particular embodiment, R^1 is $-C(CH_3)_3$, or $-CH_2CH(CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^1 is $-C(CH_3)_3$.

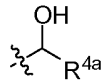
[00131] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups. In a particular embodiment, R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one, two or three independently selected R^4 groups. In a more particular embodiment, R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one R^4 group.

[00132] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups. In another particular embodiment, R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups selected from F, Cl, OH, and CN. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups selected from F, Cl, OH, and CN. In a most particular embodiment, R^1 is $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CN$, or $-CH_2-CH_2-CN$.

[00133] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups, and R^4 is C_{3-7} cycloalkyl. In another particular embodiment, R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. In a most particular embodiment, R^1 is $-CH_2$-cyclopropyl, or $-CH(CH_3)$-cyclopropyl.

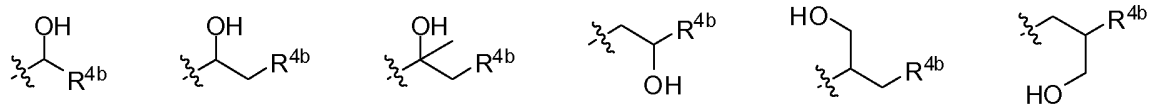
[00134] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups, wherein R^4 is C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}. In a particular embodiment, R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$,$-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^4 groups, wherein R^4 is C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}. In a more particular embodiment, R^4 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}. In another more particular embodiment, R^4 is C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}, wherein R^{5c} is selected from F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,$-NH(CH_3)$ or $-N(CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^4 is $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is substituted with one or more independently selected R^{5c}, and each R^{5c} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,$-NH(CH_3)$ or $-N(CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^4 is $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, O-CF_3, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, or $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00135] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is



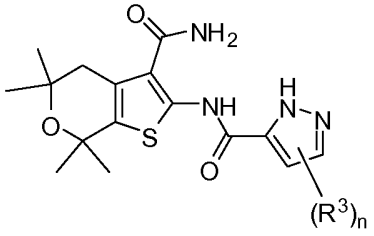
wherein R^{4a} is C_{1-5} alkyl optionally substituted with one or more independently selected halo, CN, C_{1-4} alkoxy, or C_{3-7} monocyclic cycloalkyl. In a particular embodiment, R^{4a} is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, or $-CH_2C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected halo, CN, C_{1-4} alkoxy, or C_{3-7} monocyclic cycloalkyl. In a particular embodiment, R^{4a} is C_{1-5} alkyl optionally substituted with one or more independently selected F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl. In another particular embodiment, R^{4a} is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, or $-CH_2C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl. In a most particular embodiment, R^{4a} is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, or $-CH_2C(CH_3)_3$. In another most particular embodiment, R^{4a} is $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, or $-CH_2CN$.

[00136] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula I, wherein R^1 is



wherein R^{4b} is C_{3-7} monocyclic cycloalkyl. In a particular embodiment, R^{4b} is cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl. In a more particular embodiment, R^{4b} is cyclopropyl.

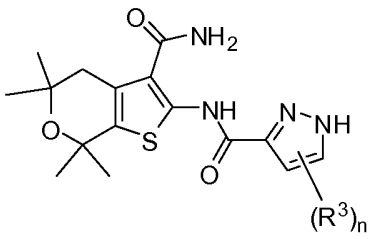
[00137] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa



IIa

wherein R^3 is as described above, and the subscript n is 0, 1 or 2.

[00138] In another embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb



IIb

wherein R^3 is as described above, and the subscript n is 0, 1 or 2.

[00139] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 0.

[00140] one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 0.

[00141] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from halo, CN, and OH. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from F, Cl, CN, and OH.

[00142] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from halo, CN, and OH. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from F, Cl, CN, and OH.

[00143] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, and $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, and $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$,$–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, and $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00144] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, and $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, and $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $–OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–CH_2–OP(=O)_2OH$,$–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, and $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00145] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is independently selected from–CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, and -$C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from –CH_3, -CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, and -$C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a most particular embodiment, each R^3 is independently selected from –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$. –CH_2–OH, –$C(OH)(CH_3)_2$, -CF_3, –CH_2–CHF_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, and -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00146] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is independently selected from–CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, and -$C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from –CH_3, -CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, and -$C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a most particular embodiment, each R^3 is independently selected from –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$. –CH_2–OH, –$C(OH)(CH_3)_2$, -CF_3, –CH_2–CHF_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, and -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00147] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from –OCH_3, -OCH_2CH_3, and -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from –OCH_3, -OCH_2CH_3, and -$OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$.

[00148] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, and $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, each R^3 is independently selected from $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, and $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$.

[00149] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–CH=CH_2$, $–CH=CH\text{-}CH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$, $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $–CH=CH_2$, $–CH=CH\text{-}CH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$, $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is $–CH=CH_2$, $–CH=CH\text{-}CH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$, $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$. In another most particular embodiment, R^3 is $–CH=CH\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2\text{-}OCH_2CH_3$, $–CCH_3=CH\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$, or $–CH=CCH_3\text{-}CH_2\text{-}OCH_2CH_3$.

[00150] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is as defined above. In a more particular embodiment, R^3 is $–CH=CH_2$, $–CH=CH\text{-}CH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$, $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}. In another more particular embodiment, R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In yet another more particular embodiment, R^3 is $–CH=CH_2$, $–CH=CH\text{-}CH_3$, $–CH=CH\text{-}CH_2CH_3$, $-CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH_3$, $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $–CH=CH(CH_3)$, or

-C(CH_3)=CH(CH_3), each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$NH(CH_2$-$CH_3)$, –$N(CH_2$-$CH_3)CH_3$, or –$N(CH_2$-$CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^3 is –CH=CH_2, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, –CH=CH(CH_3), or -C(CH_3)=CH(CH_3). In another most particular embodiment, R^3 is –CH=CH-CH_2-OCH_3, –CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3, –CCH_3=CH-CH_2-OCH_3, or –CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3.

[00151] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{3-7} cycloalkyl. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, and cyclohexyl. In a most particular embodiment, R^3 is cyclopropyl.

[00152] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from C_{3-7} cycloalkyl. In a more particular embodiment, each R^3 is independently selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, and cyclohexyl. In a most particular embodiment, R^3 is cyclopropyl.

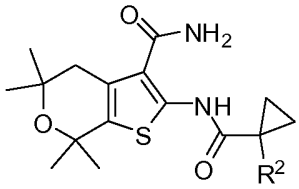
[00153] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S. In a particular embodiment, each R^3 is independently selected from tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and thiomorpholinyl.

[00154] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S. In a particular embodiment, each R^3 is independently selected from tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and thiomorpholinyl.

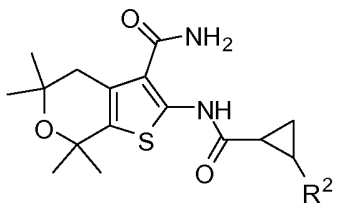
[00155] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIa wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S. In a particular embodiment, each R^3 is independently selected from dihydropyranyl, and tetrahydropyridinyl.

[00156] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIb wherein the subscript n is 1 or 2, wherein each R^3 is independently selected from 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S. In a particular embodiment, each R^3 is independently selected from dihydropyranyl, and tetrahydropyridinyl.

[00157] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIIa or IIIb:



IIIa



IIIb

wherein R^2 is as described above.

[00158] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIIa or IIIb, wherein R^2 is selected from halo, CN, oxo, and OH. In a more particular embodiment, R^2 is selected from F, Cl, CN, oxo, and OH.

[00159] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIIa or IIIb, wherein R^2 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is as defined above. In a more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$. In another more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In yet another more particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a further more particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^2 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00160] In one embodiment, a compound of the invention is according to Formula IIIa or IIIb, wherein R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is as defined above. In a particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$. In a particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}. In another particular embodiment, R^2 is C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a more particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$. In a most particular embodiment, R^2 is $–OCH_3$, $–OCH_2–CH_3$, $O\text{-}CF_3$, $–OCH_2–CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, or $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[00161] In one embodiment, a compound of the invention is selected from:

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide,

2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-hydroxycyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

methyl 1-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)cyclopropanecarboxylate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

5-tert-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-fluoronicotinamide,

2-(4-fluoro-2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxypropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-fluoropicolinamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-(1H-imidazol-2-yl)benzamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(2-(methylsulfonamido)benzamido)-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazole-3-carboxamide,

4-bromo-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,6-dihydro-1H-furo[3,4-c]pyrazole-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(2-hydroxy-3-methylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(1-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

4-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl acetate, and

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

[00162] In another embodiment, a compound of the invention is selected from

Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 1,

Cis-2-[[2-fluorocyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 2,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2,2-difluorocyclopropanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-5-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 1,

2-[[2-hydroxy-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, Enantiomer 2,

2-(2-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5-Ethoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

2-[(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hydroxymethyl)propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-(3-hydroxybutanoylamino)-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-(1-hydroxyethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-cyclopropyl-2-hydroxy-acetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5-(1-Hydroxy-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide,

2-(3-Carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[(E)-3-methoxyprop-1-enyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-cyclopropyl-3-hydroxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-butanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3-hydroxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-propyl-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-cyano-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3-methyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,2-dihydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[(2S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(2R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-[1-hydroxyethyl]cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1S,2S)-2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[2-(hydroxymethyl)butanoylamino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1R,3R)-3-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxin-5-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, and

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(1,4-dioxan-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

[00163] In yet another embodiment, the compound of the invention is selected from:

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

2-[[(2S)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-methoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(2-isopropoxyethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)carbamoyl]-4-methyl-pyrazol-1-yl]methyl dihydrogen phosphate,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1,3-dihydroimidazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[2-hydroxy-4,4-dimethyl-pentanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 1,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-[1,4-dioxan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide, enantiomer 2,

2-[[2-(difluoromethoxy)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-chloro-1-(difluoromethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,

2-[[3-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(difluoromethyl)benzoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(3,3-difluoro-1-methyl-cyclobutanecarbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-oxazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)thiazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-thiazole-2-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,4-dimethyl-oxazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)isoxazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)thiazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4-methyl-oxazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)oxazole-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)pyrazine-2-carboxamide,

6-butyl-N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-oxo-1H-pyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-3,5-dimethyl-isoxazole-4-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-pyrazine-2-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-6-methyl-pyridine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-8-methyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridine-7-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3-methyloxetane-3-carbonyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-5-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-4,7-dimethyl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-methyl-4-oxo-3H-quinazoline-7-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazole-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-propanoyl]amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[(2S)-2-hydroxypropanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(4-hydroxytetrahydropyran-4-carbonyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-hydroxy-3-methoxy-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydropyran-4-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-ethoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-methoxyacetyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-2-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

5,5,7,7-tetramethyl-2-(tetrahydrofuran-3-carbonylamino)-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[(2-methoxy-2-methyl-propanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

2-[[2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 1,

2-[[(2S)-2-hydroxy-3-methoxy-2-methyl-propanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide, enantiomer 2,

5,5,7,7-tetramethyl-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propanoyl)amino]-4H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxamide,

6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-amide, and

N-(3-carbamoyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

[00164] In one embodiment, the compound of the invention is N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide.

[00165] In another embodiment, the compound of the invention is not N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide.

[00166] In one embodiment a compound of the invention is not an isotopic variant.

[00167] In one aspect a compound of the invention according to any one of the embodiments herein described is present as the free base.

[00168] In one aspect a compound of the invention according to any one of the embodiments herein described is a pharmaceutically acceptable salt.

[00169] In one aspect a compound of the invention according to any one of the embodiments herein described is a solvate of the compound.

[00170] In one aspect a compound of the invention according to any one of the embodiments herein described is a solvate of a pharmaceutically acceptable salt of a compound.

[00171] While specified groups for each embodiment have generally been listed above separately, a compound of the invention includes one in which several or each embodiment in the above Formula, as well as other formulae presented herein, is selected from one or more of particular members or groups designated respectively, for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of such embodiments within its scope.

[00172] While specified groups for each embodiment have generally been listed above separately, a compound of the invention may be one for which one or more variables (for example, R groups) is selected from one or more embodiments according to any of the Formula(e) listed above. Therefore, the present invention is intended to include all combinations of variables from any of the disclosed embodiments within its scope.

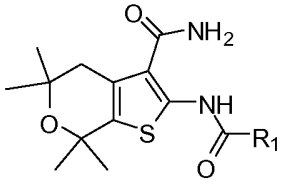
[00173] Alternatively, the exclusion of one or more of the specified variables from a group or an embodiment, or combinations thereof is also contemplated by the present invention.

[00174] In certain aspects, the present invention provides prodrugs and derivatives of the compounds according to the formulae above. Prodrugs are derivatives of the compounds of the invention, which have metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention, which are pharmaceutically active, *in vivo*. Such examples include, but are not limited to, choline ester derivatives and the like, N-alkylmorpholine esters and the like.

[00175] Other derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and acid derivative forms, but the acid sensitive form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in the mammalian organism (Bundgaard, 1985). Prodrugs include acid derivatives well know to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acid with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a substituted or unsubstituted amine, or acid anhydrides, or mixed anhydrides. Simple aliphatic or aromatic esters, amides and anhydrides derived from acidic groups pendant on the compounds of this invention are preferred prodrugs. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy)alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkylesters. Particularly useful are the C_1 to C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, aryl, C_7-C_{12} substituted aryl, and C_7-C_{12} arylalkyl esters of the compounds of the invention.

CLAUSES

1) A compound according to Formula I



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl, optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups, or
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-OC(=O)C_{1-4}$ alkyl,
- $-C(=O)-C_{1-4}$ alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkenyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} cycloalkyl,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S,

- 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

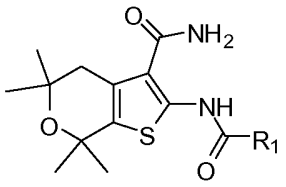
- halo,
- OH,
- C_{3-7} cycloalkyl,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- $–OP(=O)_2OH$,
- -CN,
- $–NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy; and

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate, or a pharmaceutically acceptable salt of a solvate thereof.

2) A compound according to Formula I:



I

wherein

R^1 is

- C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or more independently selected R^2 groups,
- 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups, or
- C_{6-10} mono or bicyclic aryl optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,

- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and optionally substituted with one or more independently selected R^3 groups,
- C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more independently selected R^4 groups,

each R^2 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-OC(=O)C_{1-4}$ alkyl,
- $-C(=O)-C_{1-4}$ alkoxy,
- oxo,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}), and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}),

each R^3 is selected from

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}),
- C_{3-7} cycloalkyl,
- 5-10 membered mono or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, and
- $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl;

each R^4 is selected from

- halo,
- OH,
- -CN, and
- C_{1-4} alkoxy (optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}),

each R^{5a}, R^{5b}, and R^{5c} is independently selected from

- halo,
- OH,
- -CN,
- $-NR^{6a}R^{6b}$, and
- C_{1-4} alkoxy;

each R^{6a}, or R^{6b} is independently selected from H, and C_{1-4} alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate, or a pharmaceutically acceptable salt of a solvate thereof.

3) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl.

4) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is C_{3-7} mono or spirocyclic cycloalkyl substituted with one or more independently selected R^2 groups.

5) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 3 or 4, wherein R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

6) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 4, wherein R^2 is selected from F, Cl, CN, oxo, and OH.

7) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 4, wherein R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}.

8) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 7, wherein R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$,$-OCH_3$, or $-OCH_2-CH_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}.

9) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 7, or 8, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, or $-OCH_3$.

10) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is 4-7 membered mono or spirocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from O, N, and S, substituted with one or more independently selected R^2 groups.

11) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 10, wherein R^1 is pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl.

12) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 10, wherein R^2 is F, Cl, CN, oxo, or OH.

13) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 10, wherein R^2 is $-OC(=O)CH_3$.

14) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 10, wherein R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}.

15) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 10, wherein R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, or $-OCH_2-CH_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5a}.

16) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 14, or 15, wherein R^{5a} is F, Cl, OH, CN, or -OCH_3.

17) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl.

18) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is C_{6-10} monocyclic or bicyclic aryl, substituted with one or more independently selected R^3 groups.

19) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 17 or 18, wherein R^1 is phenyl.

20) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is F, Cl, OH, or CN.

21) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

22) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is –CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, –OCH_3, or -OCH_2-CH_3, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

23) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 21, or 22, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, –$OP(=O)_2OH$, CN, or -OCH_3.

24) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

25) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is –$CH=CH_2$, –CH=CH-CH_3, –CH=CH-CH_2CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -$C(CH_3)=CH_2$, –CH=$CH(CH_3)$, -$C(CH_3)$=$CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

26) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 21, or 22, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, or -OCH_3.

27) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

28) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 18, wherein R^3 is 5-6 membered monocyclic, or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S.

29) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is pyrrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

30) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S.

31) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl.

32) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S.

33) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is dihydropyranyl, or tetrahydropyridinyl

34) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 25, wherein R^3 is $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkyl.

35) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S.

36) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is 5-10 membered monocyclic or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S, substituted with one or more independently selected R^3 groups.

37) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 35 or 36, wherein R^1 is furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

38) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is F, Cl, OH, or CN.

39) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

40) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, or $-OCH_2-CH_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, and R^{5b} is as described in clause 1.

41) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 39, or 40, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, or $-OCH_3$.

42) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

43) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

44) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 42, or 43, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, -CN, or $-OCH_3$.

45) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

46) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 45, wherein R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, or S.

47) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 46, wherein R^3 is tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiomorpholinyl.

48) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 45, wherein R^3 is 4-7 membered monocyclic heterocycloalkenyl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S.

49) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 48, wherein R^3 is dihydropyranyl, or tetrahydropyridinyl.

50) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 36, wherein R^3 is 5-6 membered monocyclic, or fused bicyclic heteroaryl comprising one or more heteroatoms independently selected from N, O, and S.

51) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 46, wherein R^3 is pyrrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidyl, or pyrazinyl.

52) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is $C_{1\text{-}6}$ alkyl.

53) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is $C_{1\text{-}6}$ alkyl substituted with one or more independently selected R^4 groups.

54) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clauses 52 or 53, wherein R^1 is $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, or $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$.

55) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 53, wherein R^4 is F, Cl, OH, or CN.

56) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 53, wherein R^4 is $C_{3\text{-}7}$ monocyclic cycloalkyl.

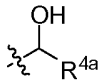
57) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 56, wherein R^4 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

58) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 53, wherein R^4 is $C_{1\text{-}4}$ alkoxy, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}.

59) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 58, wherein R^4 is $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, or $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5c}.

60) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 58, or 59, wherein R^{5c} is F, Cl, OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH(CH_3)$ or $-N(CH_3)_2$.

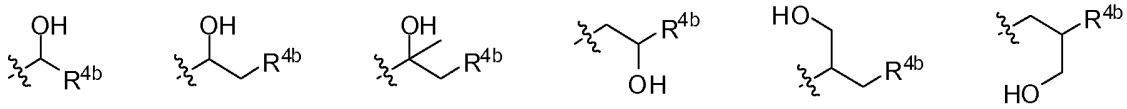
61) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is



wherein R^{4a} is C_{1-5} alkyl optionally substituted with one or more independently selected halo, CN, C_{1-4} alkoxy, or C_{3-7} monocyclic cycloalkyl.

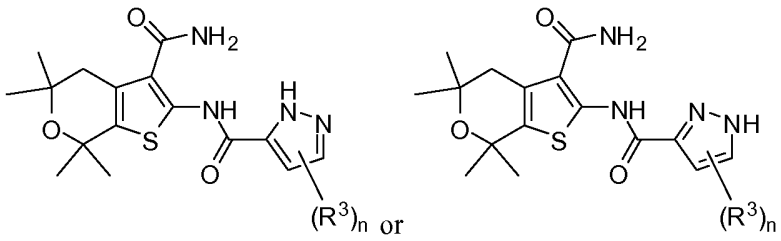
62) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 61, wherein R^{4a} is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, or $-CH_2C(CH_3)_3$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl.

63) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein R^1 is



wherein R^{4b} is C_{3-7} monocyclic cycloalkyl. In a particular embodiment, R^{4b} is cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl. In a more particular embodiment, R^{4b} is cyclopropyl.

64) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein the compound is according to Formula IIa or IIb:



IIa or IIb

wherein R^3 is as described in clause 1, and the subscript n is 0, 1 or 2.

65) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein the the subscript n is 0.

66) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein the the subscript n is 1 or 2, wherein R^3 is selected from halo, CN, and OH.

67) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein the the subscript n is 1 or 2, wherein R^3 is $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$. $–CH_2–OH$, $–C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $–CH_2–CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

68) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein the the subscript n is 1 or 2, wherein R^3 is $–OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_2\text{-}CH_3)$, $–N(CH_2\text{-}CH_3)CH_3$, or $–N(CH_2\text{-}CH_3)_2$.

69) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein R^3 is C_{2-4} alkenyl, optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

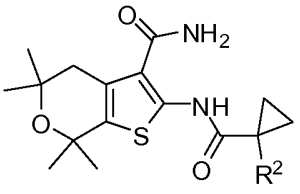
70) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein R^3 is $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, or $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, each of which is optionally substituted with one or more independently selected R^{5b}.

71) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 69, or 70, wherein R^{5b} is F, Cl, OH, CN, or $-OCH_3$.

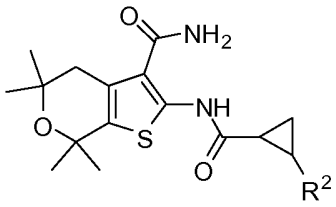
72) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 69, wherein R^3 is $-CH=CH-CH_2-OCH_3$, $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $-CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, or $-CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$.

73) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 64, wherein the the subscript n is 1 or 2, wherein R^3 is cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, or cyclohexyl.

74) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 1 or 2, wherein the compound is according to Formula IIIa or IIIb:



IIIa



IIIb

wherein R^2 is as described in clause 1.

75) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 74, wherein R^2 is selected from F, Cl, CN, oxo, and OH.

76) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 74, wherein R^2 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, or $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

77) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to clause 74, wherein R^2 is $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $O-CF_3$, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, or $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

78) A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of clauses 1-77.

79) A pharmaceutical composition according to clause 54 comprising a further therapeutic agent.

80) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of clauses 1-77, or a pharmaceutical composition according to clause 78 or 79, for use in medicine.

81) A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of clauses 1-77, or a pharmaceutical composition according to clause 78 or 79, for use in the treatment of cystic fibrosis.

82) A method for the treatment of cystic fibrosis, comprising administering an amount of the compound according to any one of clauses 1-77, or the pharmaceutical composition according to clause 78 or 79, sufficient to effect said treatment.

83) The use according to clause 81, or the method according to clause 80, wherein the cystic fibrosis is caused by a Class I, II, III, IV and/or VI mutation.

84) The use or method according to clause 83, wherein the Class I mutation is G452X; and/or W1282X.

85) The use or method according to clause 83, wherein the Class II mutation is F508del and/or N1303K.

86) The use or method according to clause 83, wherein the Class III mutation is G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, and/or S549N.

87) The use or method according to clause 83, wherein the Class IV mutation is R117H, and/or R334W.

88) The use or method according to clause 83, wherein the Class VI mutation is Rescued F508del.

89) The method according to clause 82, wherein the compound according to any one of clauses 1-75, or the pharmaceutical composition according to clause 78 or 79, is administered in combination with a further therapeutic agent.

90) The pharmaceutical composition according to clause 79, or the method according to claim 89, wherein the further therapeutic agent is an agent for the treatment of cystic fibrosis.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

[00176] When employed as a pharmaceutical, a compound of the invention is typically administered in the form of a pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared in a manner well known in the pharmaceutical art and comprise at least one active compound of the invention according to Formula I. Generally, a compound of the invention is administered in a pharmaceutically effective amount. The amount of compound of the invention actually administered will typically be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound of the invention administered, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like.

[00177] The pharmaceutical compositions of this invention can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intra-articular, intravenous, intramuscular, and intranasal. Depending on the intended route of delivery, a compound of the invention is preferably formulated as either injectable or oral compositions or as salves, as lotions or as patches all for transdermal administration.

[00178] The compositions for oral administration can take the form of bulk liquid solutions or suspensions, or bulk powders. More commonly, however, the compositions are presented in unit dosage forms to facilitate accurate dosing. The term 'unit dosage forms' refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient, vehicle or carrier. Typical unit dosage forms include prefilled,

premeasured ampules or syringes of the liquid compositions or pills, tablets, capsules or the like in the case of solid compositions. In such compositions, a compound of the invention according to Formula I is usually a minor component (from about 0.1 to about 50% by weight or preferably from about 1 to about 40% by weight) with the remainder being various vehicles or carriers and processing aids helpful for forming the desired dosing form.

[00179] Liquid forms suitable for oral administration may include a suitable aqueous or non-aqueous vehicle with buffers, suspending and dispensing agents, colorants, flavors and the like. Solid forms may include, for example, any of the following ingredients, or compound of the inventions of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint or orange flavoring.

[00180] Injectable compositions are typically based upon injectable sterile saline or phosphate-buffered saline or other injectable carriers known in the art. As before, the active compound of the invention according to Formula I in such compositions is typically a minor component, often being from about 0.05 to 10% by weight with the remainder being the injectable carrier and the like.

[00181] Transdermal compositions are typically formulated as a topical ointment or cream containing the active ingredient(s), generally in an amount ranging from about 0.01 to about 20% by weight, preferably from about 0.1 to about 20% by weight, preferably from about 0.1 to about 10% by weight, and more preferably from about 0.5 to about 15% by weight. When formulated as an ointment, the active ingredients will typically be combined with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with, for example an oil-in-water cream base. Such transdermal formulations are well-known in the art and generally include additional ingredients to enhance the dermal penetration of stability of the active ingredients or the formulation. All such known transdermal formulations and ingredients are included within the scope of this invention.

[00182] A compound of the invention can also be administered by a transdermal device. Accordingly, transdermal administration can be accomplished using a patch either of the reservoir or porous membrane type, or of a solid matrix variety.

[00183] The above-described components for orally administrable, injectable or topically administrable compositions are merely representative. Other materials as well as processing techniques and the like are set forth in Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, which is incorporated herein by reference.

[00184] A compound of the invention can also be administered in sustained release forms or from sustained release drug delivery systems. A description of representative sustained release materials can be found in Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington, 1985).

[00185] The following formulation examples illustrate representative pharmaceutical compositions that may be prepared in accordance with this invention. The present invention, however, is not limited to the following pharmaceutical compositions.

Formulation 1 - Tablets

[00186] A compound of the invention according to Formula I may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate may be added as a lubricant. The mixture may be formed into 240-270 mg tablets (80-90 mg of active compound of the invention according to Formula I per tablet) in a tablet press.

Formulation 2 - Capsules

[00187] A compound of the invention according to Formula I may be admixed as a dry powder with a starch diluent in an approximate 1:1 weight ratio. The mixture may be filled into 250 mg capsules (125 mg of active compound of the invention according to Formula I per capsule).

Formulation 3 - Liquid

[00188] A compound of the invention according to Formula I (125 mg), may be admixed with sucrose (1.75 g) and xanthan gum (4 mg) and the resultant mixture may be blended, passed through a No. 10 mesh U.S. sieve, and then mixed with a previously made solution of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose (11:89, 50 mg) in water. Sodium benzoate (10 mg), flavor, and color may be diluted with water and added with stirring. Sufficient water may then be added with stirring. Further sufficient water may be then added to produce a total volume of 5 mL.

Formulation 4 - Tablets

[00189] A compound of the invention according to Formula I may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate may be added as a lubricant. The mixture may be formed into 450-900 mg tablets (150-300 mg of active compound of the invention according to Formula I) in a tablet press.

Formulation 5 - Injection

[00190] A compound of the invention according to Formula I may be dissolved or suspended in a buffered sterile saline injectable aqueous medium to a concentration of approximately 5 mg/mL.

Formulation 6 - Topical

[00191] Stearyl alcohol (250 g) and a white petrolatum (250 g) may be melted at about 75°C and then a mixture of A compound of the invention according to Formula I (50 g) methylparaben (0.25 g),

propylparaben (0.15 g), sodium lauryl sulfate (10 g), and propylene glycol (120 g) dissolved in water (about 370 g) may be added and the resulting mixture may be stirred until it congeals.

METHODS OF TREATMENT

[00192] In one embodiment, the present invention provides compounds of the invention, or pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, for use in medicine. In a particular embodiment, the present invention provides compounds of the invention or pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, for use in treatment of cystic fibrosis. In a more particular embodiment, the cystic fibrosis is caused by a Class I, II, III, IV and/or VI mutation.

[00193] In another embodiment, the present invention provides compounds of the invention, or pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cystic fibrosis. In a more particular embodiment, the cystic fibrosis is caused by a Class I, II, III, IV and/or VI mutation.

[00194] In one embodiment, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, and another therapeutic agent. In a particular embodiment, the other therapeutic agent is a cystic fibrosis treatment agent. In a more particular embodiment, the cystic fibrosis is caused by a Class I, II, III, IV and/or VI mutation.

[00195] In additional method of treatment aspects, this invention provides methods of treatment of a mammal afflicted with cystic fibrosis, which methods comprise the administration of an effective amount of a compound of the invention or one or more of the pharmaceutical compositions herein described to a patient in need thereof. In a more particular embodiment, the cystic fibrosis is caused by a Class I, II, III, IV and/or VI mutation.

[00196] A compound of the invention can be administered as the sole active agent or it can be administered in combination with other therapeutic agents, including other compounds that demonstrate the same or a similar therapeutic activity and that are determined to safe and efficacious for such combined administration. In a specific embodiment, co-administration of two (or more) agents allows for significantly lower doses of each to be used, thereby reducing the side effects seen.

[00197] In one embodiment, a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention is administered as a medicament. In a specific embodiment, said pharmaceutical composition additionally comprises a further active ingredient.

[00198] In one embodiment, a compound of the invention is co-administered with another therapeutic agent for the treatment of cystic fibrosis, particular agents include but are not limited to antibiotics (for example aminoglycosides, colistin, aztreonam, ciprofloxacin azithromycin), expectorants (for example hypertonic saline, acetylcysteine, dornase alfa, denufosol), CFTR correctors (for example VX-809, VX-661, VX-983), pancreatic enzyme supplements (for example pancreatin, pancrelipase).

[00199] By co-administration is included any means of delivering two or more therapeutic agents to the patient as part of the same treatment regime, as will be apparent to the skilled person. Whilst the two

or more agents may be administered simultaneously in a single formulation this is not essential. The agents may be administered in different formulations and at different times.

CHEMICAL SYNTHETIC PROCEDURES

General

[00200] The compounds of the invention can be prepared from readily available starting materials using the following general methods and procedures. It will be appreciated that where typical or preferred process conditions (*i.e.* reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures.

[00201] Additionally, as will be apparent to those skilled in the art, conventional protecting groups may be necessary to prevent certain functional groups from undergoing undesired reactions. The choice of a suitable protecting group for a particular functional group as well as suitable conditions for protection and deprotection are well known in the art (Wuts and Greene, 2012).

[00202] The following methods are presented with details as to the preparation of a compound of the invention as defined hereinabove and the comparative examples. A compound of the invention may be prepared from known or commercially available starting materials and reagents by one skilled in the art of organic synthesis.

[00203] All reagents were of commercial grade and were used as received without further purification, unless otherwise stated. Commercially available anhydrous solvents were used for reactions conducted under inert atmosphere. Reagent grade solvents were used in all other cases, unless otherwise specified. Column chromatography was performed on silica gel 60 (35-70 μm). Thin layer chromatography was carried out using pre-coated silica gel F-254 plates (thickness 0.25 mm). ^{1}H NMR spectra were recorded on a Bruker DPX 400 NMR spectrometer (400 MHz or a Bruker Advance 300 NMR spectrometer (300 MHz). Chemical shifts (δ) for 1H NMR spectra are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (δ 0.00) or the appropriate residual solvent peak, i.e. $CHCl_3$ (δ 7.27), as internal reference. Multiplicities are given as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintuplet (quin), multiplet (m) and broad (br). Electrospray MS spectra were obtained on a Waters platform LC/MS spectrometer or with Waters Acquity H-Class UPLC coupled to a Waters Mass detector 3100 spectrometer. Columns used: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1mm ID x 50mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1mm ID x 30 mm L, or Waters Xterra MS 5μm C18, 100 x 4.6mm. The methods are using either MeCN/H_2O gradients (H_2O contains either 0.1% TFA or 0.1% NH_3) or MeOH /H_2O gradients (H_2O contains 0.05% TFA). Microwave heating was performed with a Biotage Initiator.

[00204] Racemic mixtures were separated on a Agilent HP1100 system with UV detection. Column used: Chiralpak 1A (10x250 mm, 5μm). Solvents used: *i*PrOH and *t*BME. Alternatively, separation was

done using a SFC2 system. Column used: Lux Cellulose-4. Solvents used: CO_2 and MeOH. Enantiomeric purity was determined on a Agilent HP1100 system with UV detection. Column used: Chiralpak IA (4.6x250 mm, 5µm). Solvents used: *i*PrOH and *t*BME.

[00205] List of abbreviations used in the experimental section:

Abbreviation	Definition
DCM	Dichloromethane
DIEA	N,N-diisopropylethylamine
MeCN	Acetonitrile
DMF	N,N-dimethylformamide
Cat.	Catalytic amount
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
NMR	Nuclear Magnetic Resonnance
DMSO	Dimethylsulfoxide
LC-MS	Liquid Chromatography- Mass Spectrometry
EtOAc	ethyl acetate
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
Rt	retention time
s	singlet
br s	broad singlet
m	multiplet
min	minute

Abbreviation	Definition
mL	milliliter
µL	microliter
g	gram
mg	milligram
PS-CDI	polymer-supported carbodiimide
PS-trisamine	polymer-supported trisamine
TEA	Triethylamine
mmol	millimoles
HPLC	High pressure liquid chromatography
NMP	N-Methylpyrrolidone
AcCl	Acetyl Chloride
ppm	parts per million
HOBt	N-hydroxy benzotriazole
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

Abbreviation	Definition
Cpd	Compound
Mtd	Method
Int	Intermediate
MW	Molecular weight
Mes	Molecular weight measured
NA	Not active
Pd(dppf)Cl_2.DCM	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane
µm	micrometer

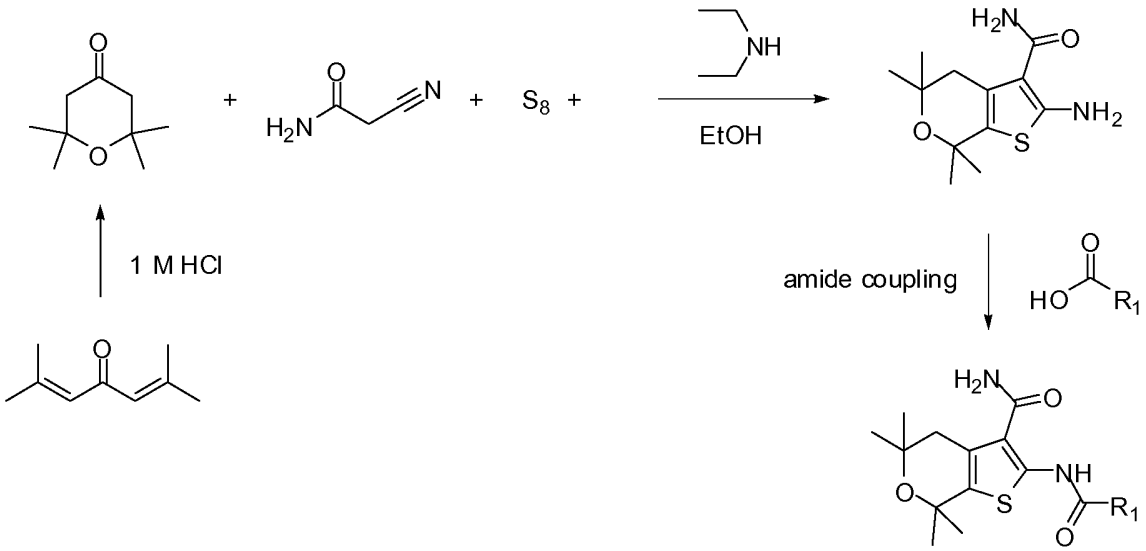
Abbreviation	Definition
tBME	*tert*-Butylmethylether
*i*PrOH	*iso*-Propanol
SEM-Cl	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DMA	dimethylacetamide
NaOEt	sodium ethoxide
chir sep	Chiral separation
*t*BuOLi	lithium *tert*-butoxide

SYNTHETIC PREPARATION OF THE COMPOUND OF THE INVENTION

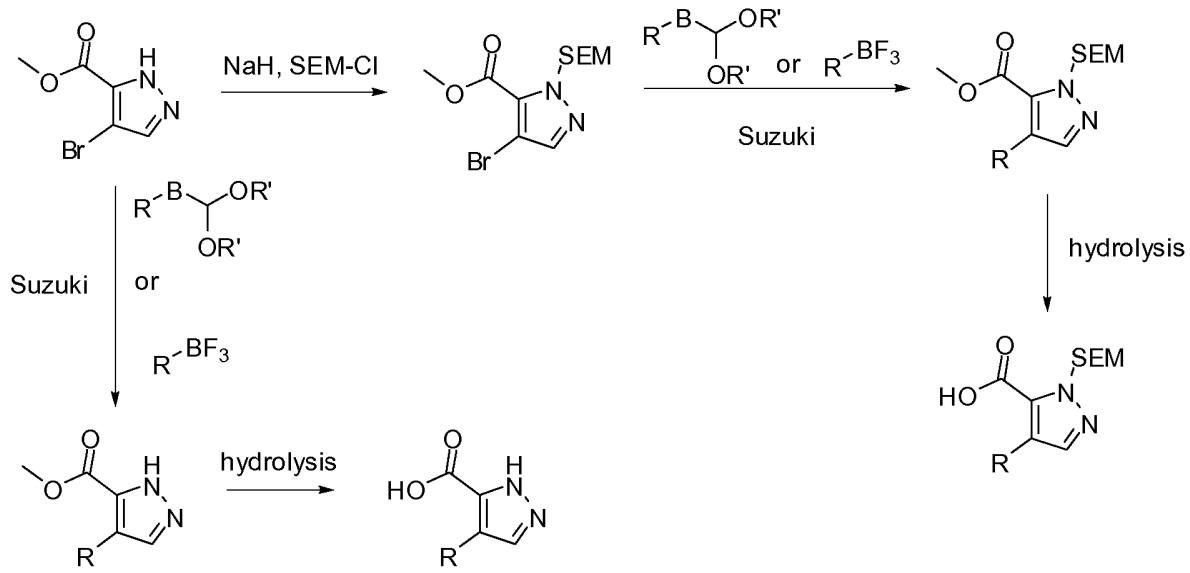
Example 1. General synthetic methods

[00206] The compounds of the invention and the comparative examples can be produced according to the following schemes.

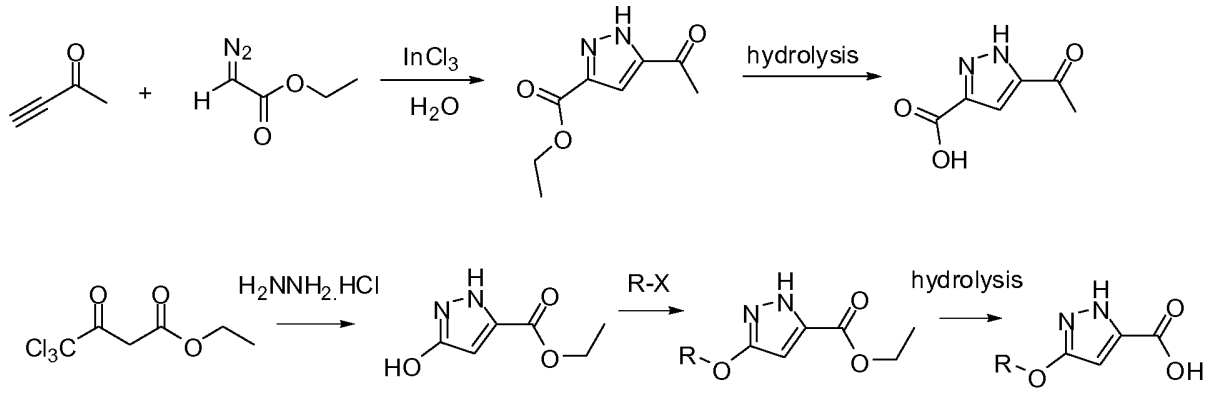
Scheme 1: synthesis of the core and subsequent amide coupling



Scheme 2: synthesis of 4-substituted pyrazole derivatives

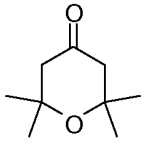


Scheme 3: synthesis of 3-substituted pyrazole derivatives



Example 2. Synthesis of intermediates

Intermediate 2: 2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-4H-pyran-4-one



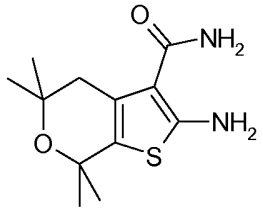
[00207] Phorone or 2,6-dimethyl-2,5-heptadien-4-one (1 eq) is mixed with an aqueous 1 M HCl solution and the obtained emulsion is stirred at 40°C for 6 days. The water phase is extracted with DCM, and the organic phase is concentrated and purified by distillation to afford the desired product.

Alternative synthesis of Intermediate 2

[00208] A 20 L reactor is charged with aqueous 6M HCl and is warmed up to 30 °C. Molten Phorone is added while stirring vigorously at 40°C for up to 3 h until completion. The resulting solution is then cooled to 30°C and extracted with 4 x 1 L DCM. The combined organic phases are washed with saturated

$NaHCO_3$ solution (400 mL) and are dried over Na_2SO_4. The resulting crude misture is then concentrated under vacuo, and finally purified by distillation.

Intermediate 3: 2-Amino-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylic acid amide



Route 1:

[00209] To a flask containing 2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-4H-pyran-4-one (Int 2, 1 eq), cyanoacetamide (1 eq), sulfur (0.9 eq) and diethylamine (1.1 eq) are added. EtOH is then added and the resulting mixture is stirred at 40°C overnight. The reaction is diluted with water and partially concentrated by evaporation causing the precipitation of a solid that is separated by filtration. The cake is then washed with water and hexane to afford the desired product.

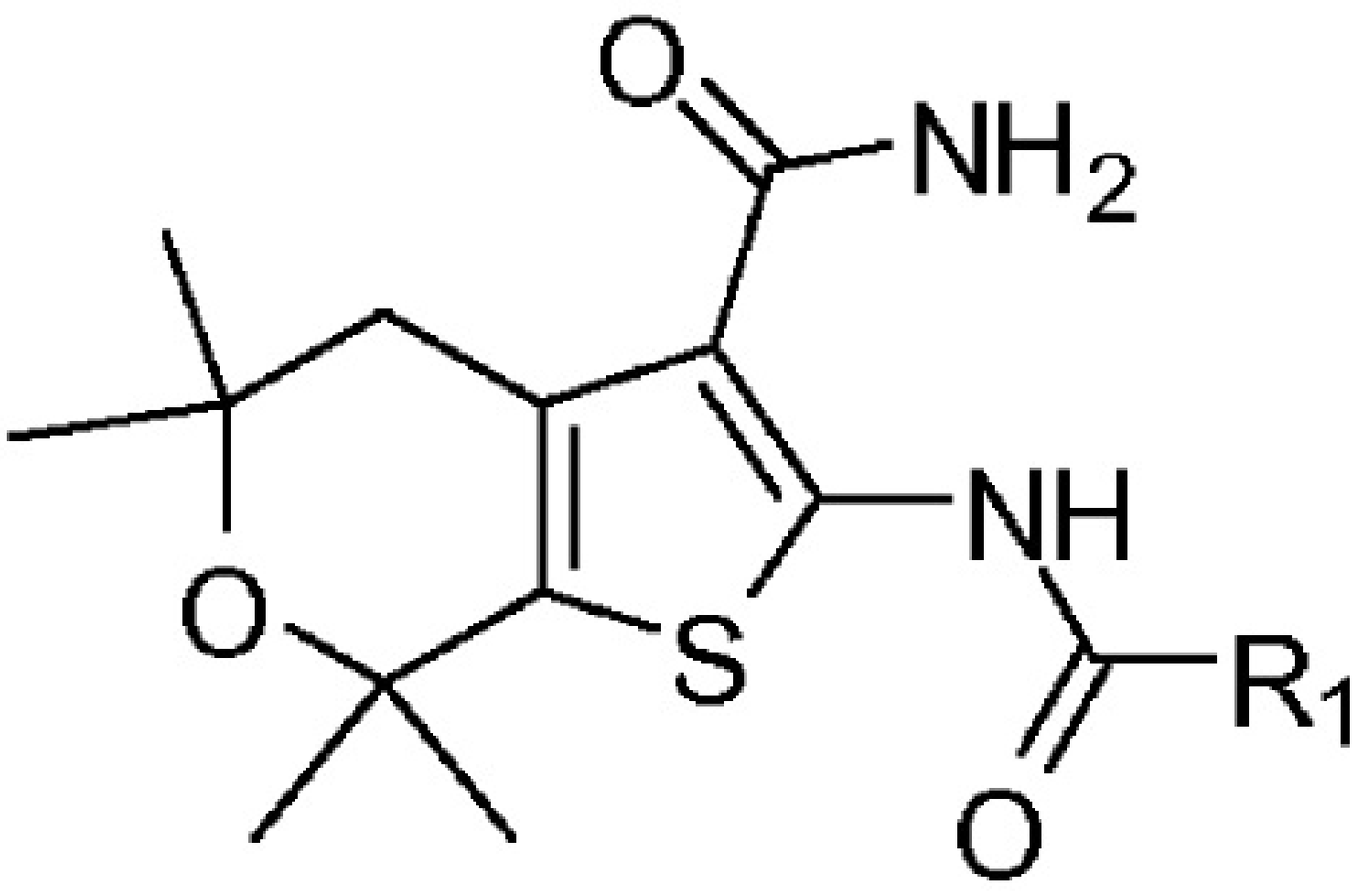
Alternative synthesis 1 of intermediate 3

[00210] Starting from 2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-4H-pyran-4-one (Int 2, 1 eq), cyanoacetamide (1.1 eq) and morpholine (1.5 eq) are heated in EtOH at 80°C under inert atmosphere. After 6 h of heating, the mixture is cooled down, and sulfur (1.1 eq) is added. Next, the mixture is heated at 80°C overnight, then concentrated in vacuo and extracted with saturated NH_4Cl and $NaHCO_3$. The organic phase is subsequently dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The residue obtained can finally be purified by column chromatography.

Alternative synthesis 2 of intermediate 3

A 20L glass reactor with a mechanical stirrer (400 rpm) and a reflux condenser is charged with 2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-4H-pyran-4-one (Int 2) (1.466 kg, 9.01 mol, 1eq) and 2-cyanoacetamide (1.363 kg, 1.8 eq.) followed by absolute EtOH (4.5 L) and morpholine (0.706 kg, 0.9 eq.). The resulting suspension is heated for 23 h at 75°C (internal temperature). After 23 h, sulfur (0.26 kg, 0.9 eq.) is added in one portion at 75°C and the resulting suspension is stirred further for 90 min after which the resulting solution is cooled to 20°C. Then, the entire solution is concentrated *in vacuo* (50 mbar / 45°C) to yield a solid residue. Water (13.5 L) is added in one portion at 75°C and the mixture is cooled to 22°C. Stirring (700 rpm at 22°C) is continued for 2.5h. The solids are separated by filtration, dried under vacuum suction, and subsequently in the vacuum oven at 40°C over 3d to obtain yield the desired product.

Intermediate 7:5-Acetyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

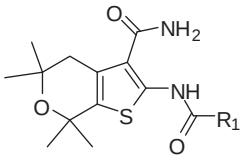


(I)

NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

RESUMEN

Compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



I

en donde R^1 es como se define en la presente.

La presente invención se relaciona con compuestos y con su uso en el tratamiento de la fibrosis quística, con métodos para su producción, con composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos y con métodos de tratamiento de la fibrosis quística por administración de un compuesto de la invención.