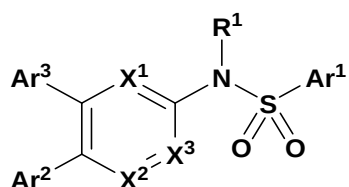


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

X¹ es CH o N;

X² es CH o N;

X³ es CH o N; en donde al menos uno de X¹, X² o X³ es N;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 10 Ar¹ es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R²;

cada R^2 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NR^aR^b$ o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R^5 ;

Ar^2 es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R^3 ;

5 cada R^3 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0 a 3 apariciones de R^5 o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R^5 ;

Ar^3 es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R^4 ;

cada R^4 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} .

10 R^a es H o alquilo C_{1-4} ;

R^b es H, alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R^5 ;

cada R^5 es independientemente hidroxilo, CO_2H , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^1 es N y X^2 y X^3 son CH.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^1 y X^2 son N y X^3 es CH.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X^1 y X^3 son N y X^2 es CH.
5. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R1 es hidrógeno.
- 5 6. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Ar1 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R2.
7. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Ar1 es fenilo no sustituido.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Ar1 es fenilo sustituido con 1 aparición de R2.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R2 es $-NRaRb$.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ra es hidrógeno y Rb es hidrógeno.
11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ra es hidrógeno y Rb es $-SO_2$ -alquilo C1-6 (por ejemplo, $-SO_2$ -Me).

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ra es hidrógeno y Rb es cicloalquilo C3-8 sustituido con 0 a 3 apariciones de R5.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde Ra es hidrógeno y Rb es ciclobutilo sustituido con 2 apariciones de R5.
- 5 14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde una aparición de R5 es hidroxilo y la otra aparición de R5 es alquilo C1-4 (por ejemplo, metilo).
15. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Ar1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R2.
- 10 16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar1 es pirazolilo (por ejemplo, 4-pirazolilo).
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde Ar1 es 4-pirazolilo sustituido con 2 apariciones de R2.
18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde ambos R2 son alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo).
- 15 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde Ar1 es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R2.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde Ar1 es piridinilo (por ejemplo, 2-piridinilo o 3-piridinilo).
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde Ar1 es 2-piridinilo sustituido con 0 o 1 aparición de R2.
- 5 22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R2 es halo (por ejemplo, cloro) o –NRaRb (por ejemplo, -NH2).
23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R2 es heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R5.
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R2 es piperidinilo (por ejemplo, 1-
10 piperidinilo).
25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R2 es 1-piperidinilo sustituido con 2 apariciones de R5.
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde una aparición de R5 es hidroxilo y la otra aparición de R5 es alquilo C1-4 (por ejemplo, metilo).
- 15 27. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Ar2 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R3.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde Ar₂ es fenilo sustituido con 0 o 1 aparición de R₃.
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R₃ es alcoxi C1-6 o haloalcoxi C1-6.
30. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R₃ se selecciona de 2,2-dimetilpropoxi o 3,3-dimetilbutoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi y 2,2-dimetil -3,3,3-trifluoropropoxi.
31. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R₃ es cicloalquilo C3-8 sustituido con 0 a 3 apariciones de R₅.
32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R₃ es ciclopentilo sustituido con 1 aparición de R₅ y R₅ es haloalcoxi C1-4 (por ejemplo, trifluorometoxi).
33. El compuesto de la reivindicación 27, en donde Ar₂ es fenilo sustituido con 2 apariciones de R₃.
34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde una aparición de R₃ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de R₃ es alcoxi C1-6 (por ejemplo, 2,2-dimetilpropoxi).
35. El compuesto de la reivindicación 33, en donde una aparición de R₃ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de R₃ es haloalcoxi C1-6 (por ejemplo, 2,2-dimetil-

3,3,3-trifluoropropoxi).

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde Ar₂ es heteroarilo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 1-pirazolilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R₃.

37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde Ar₂ es 1-pirazolilo sustituido con 1
5 aparición de R₃.

38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde R₃ es haloalcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, 2,2-difluoro-2,2-dimetilbutoxi).

39. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Ar₃ es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R₄.

10 40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde Ar₃ es fenilo sustituido con 0 o 1 aparición de R₄.

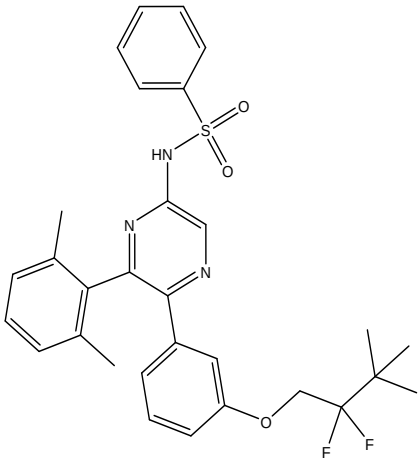
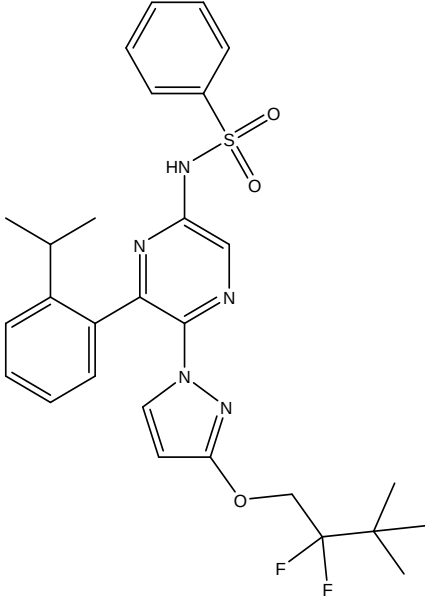
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R₄ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo o etilo) o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo).

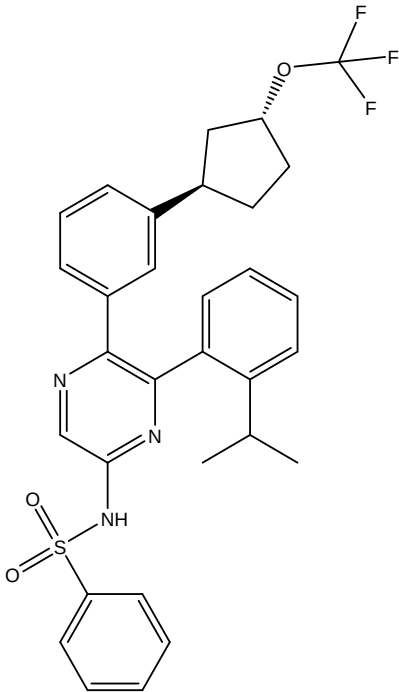
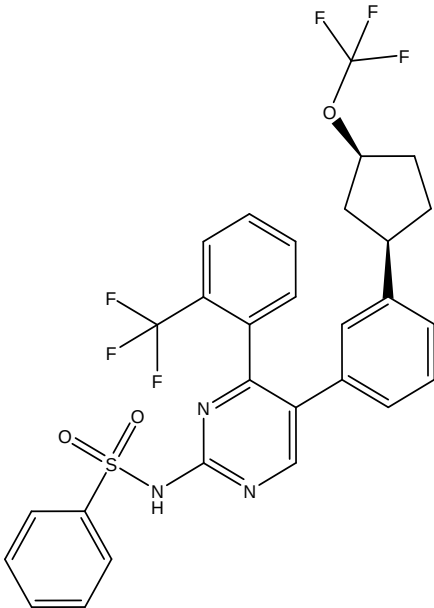
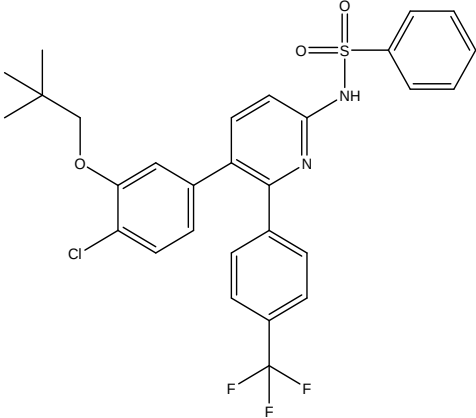
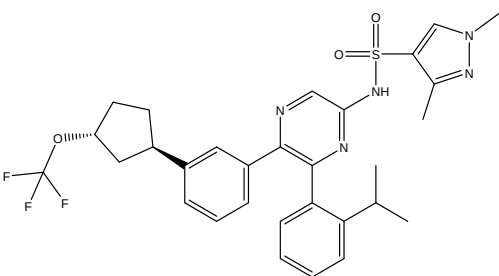
42. El compuesto de la reivindicación 39, en donde Ar₃ es fenilo sustituido con 2 apariciones
15 de R₄.

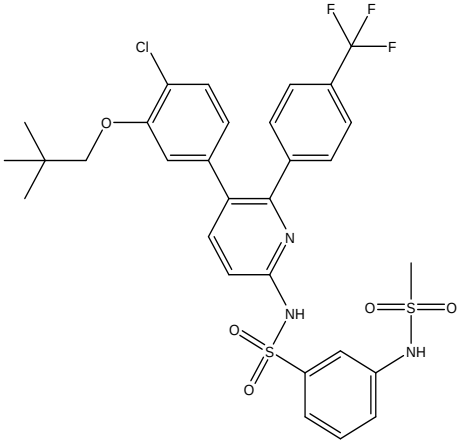
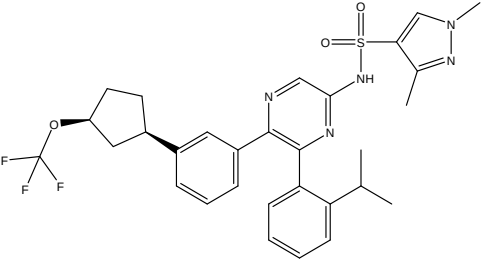
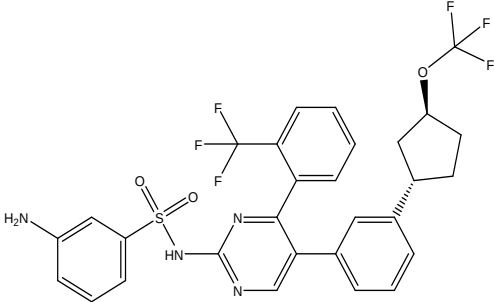
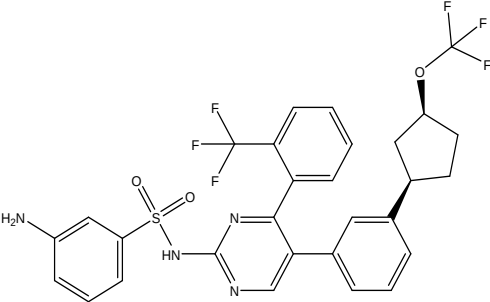
43. El compuesto de la reivindicación 42, en donde una aparición de R4 es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de R4 es alquilo C1-6 (por ejemplo, isopropilo).

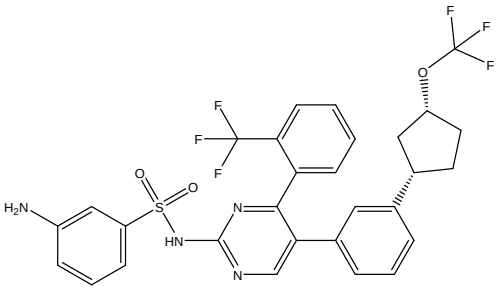
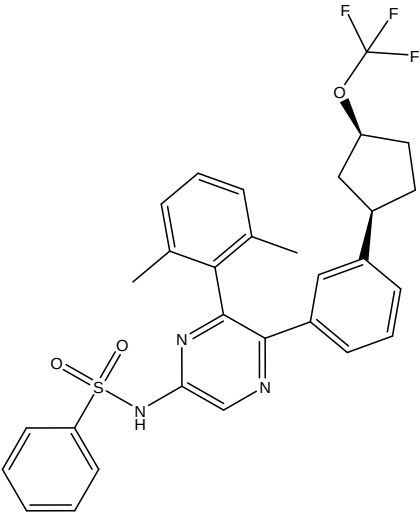
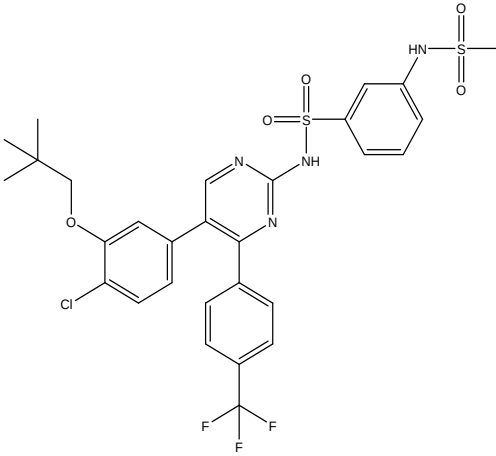
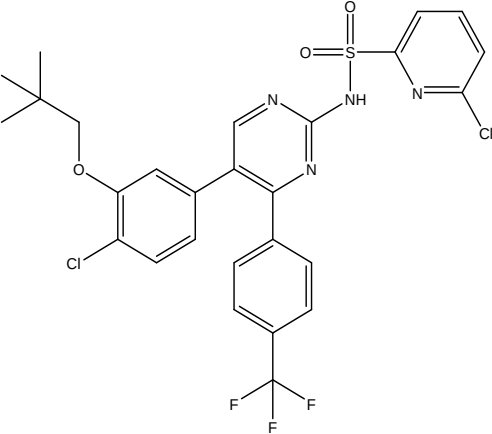
44. El compuesto de la reivindicación 42, en donde ambas apariciones de R4 son alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo).

5 45. Un compuesto seleccionado de

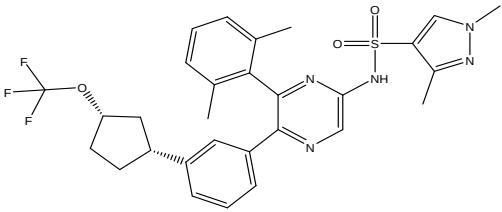
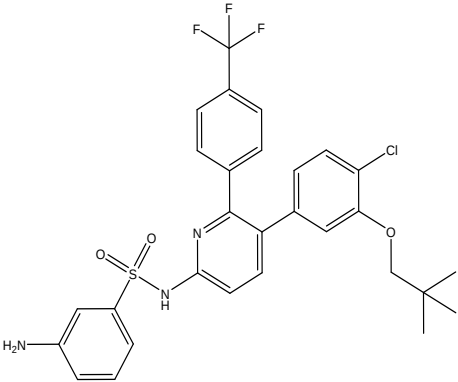
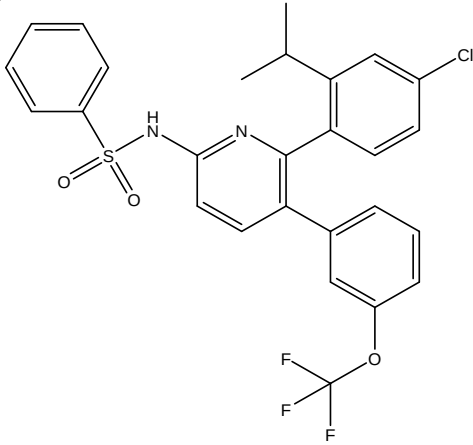
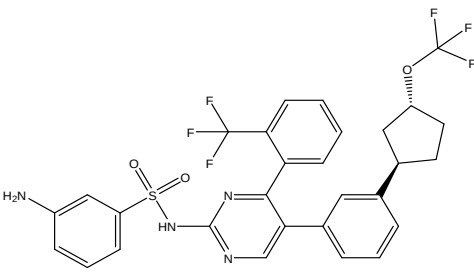
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
2		5	

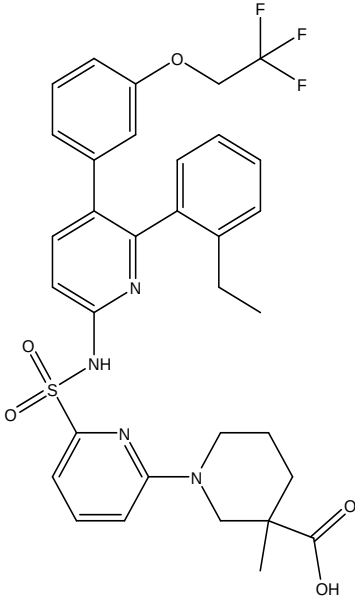
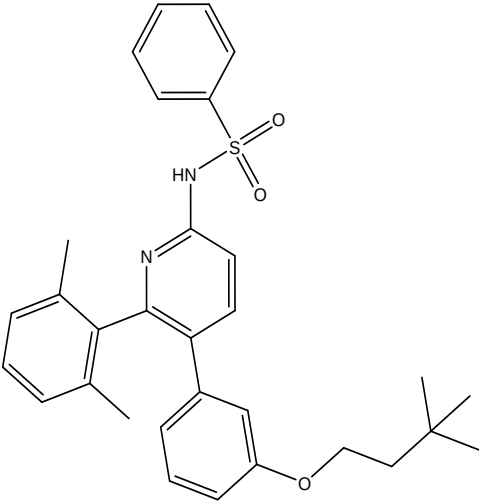
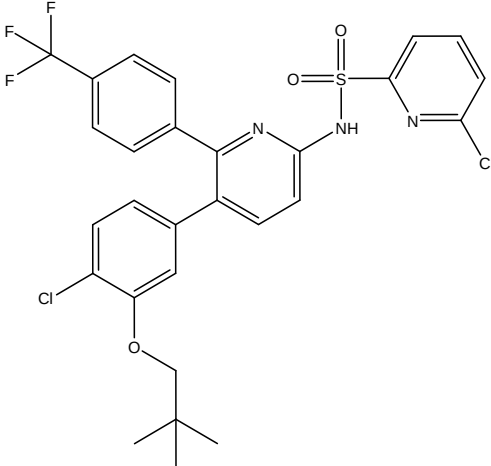
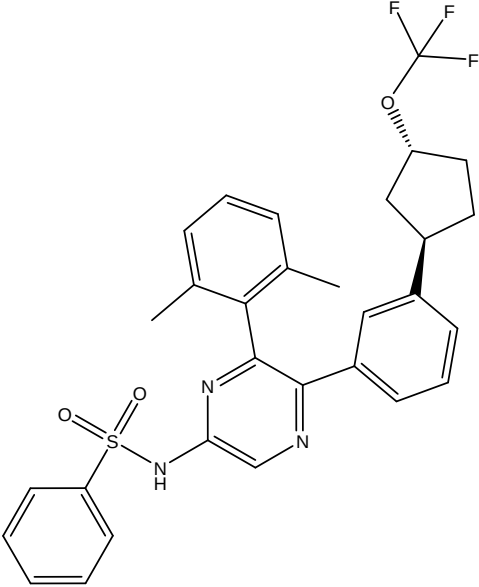
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
9b		27b	
14		8b	

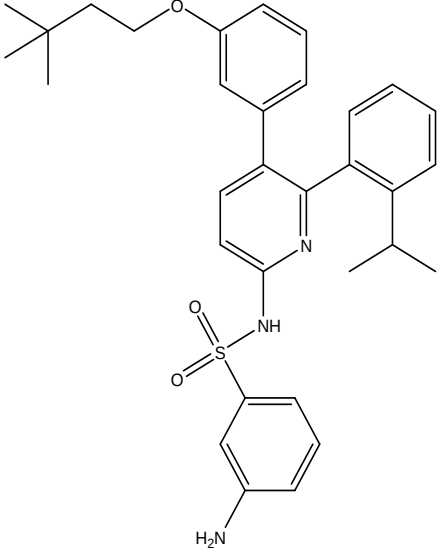
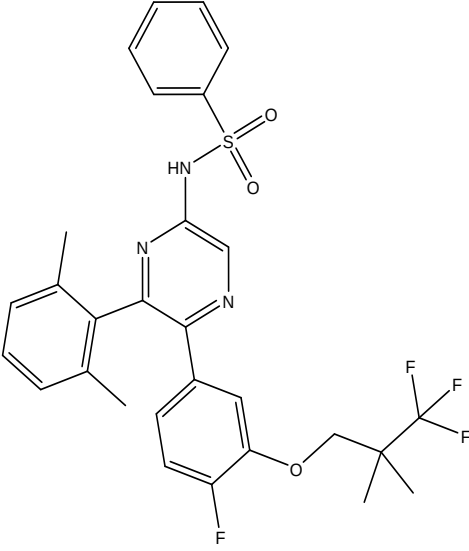
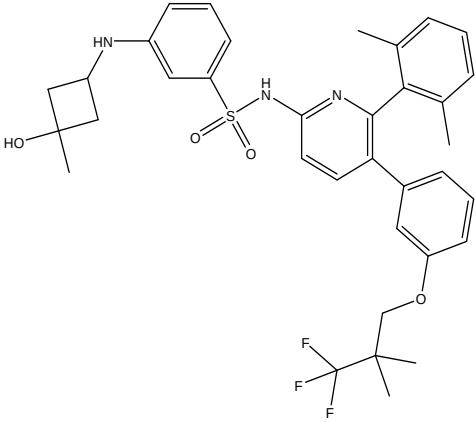
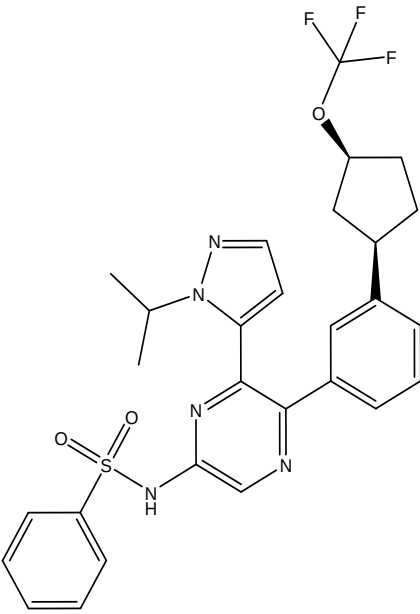
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
18		8a	
29b		30a	

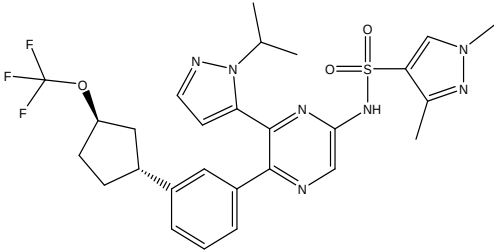
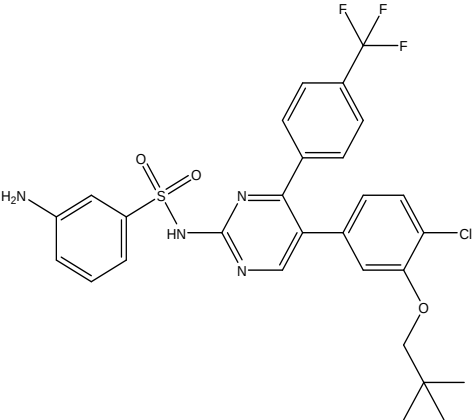
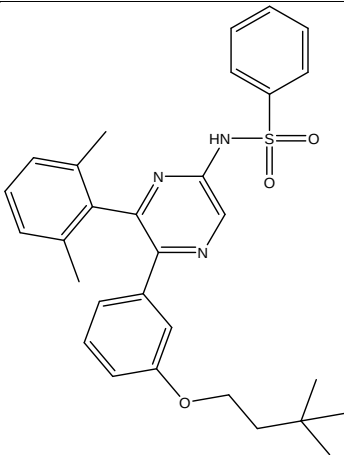
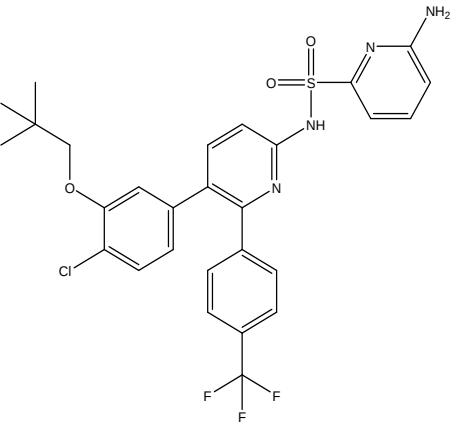
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
29 ^a		6a	
24		26	

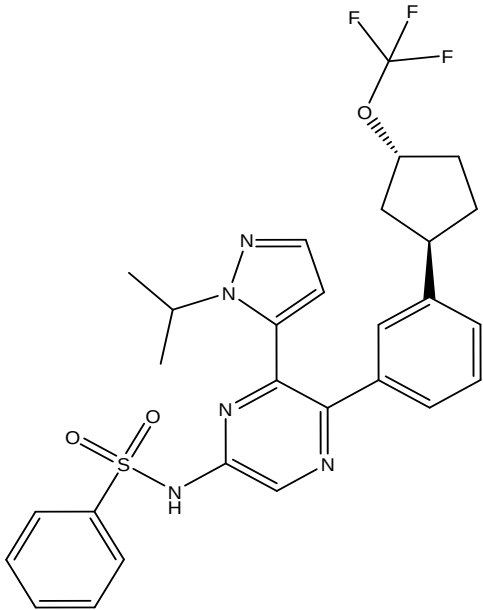
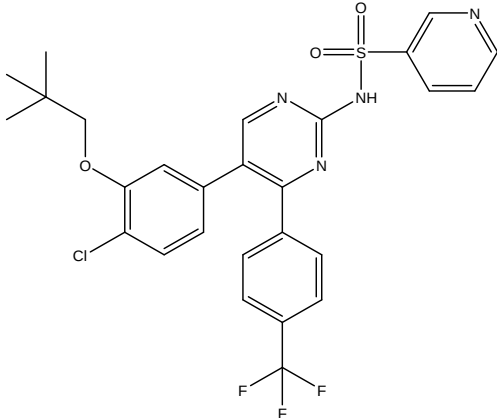
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
28a	<chem>CC1(C)C(C(F)(F)F)OC1Cc2ccccc2c3nc(NC(=O)S(=O)(=O)c4ccccc4)nc(Cc5ccccc5)c3</chem>	27a	<chem>CC1(C)C(C(F)(F)F)OC1Cc2ccccc2c3nc(NC(=O)S(=O)(=O)c4ccccc4)nc(Cc5ccccc5)c3</chem>
22	<chem>CC(C)(C)COc1ccc(Cl)cc1c2nc(NC(=O)S(=O)(=O)c3ccccc3)nc(Cc4ccccc4)c2</chem>	28b	<chem>CC1(C)C(C(F)(F)F)OC1Cc2ccccc2c3nc(NC(=O)S(=O)(=O)c4ccccc4)nc(Cc5ccccc5)c3</chem>

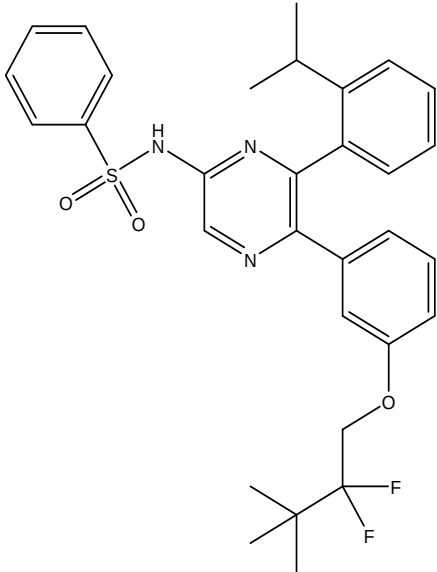
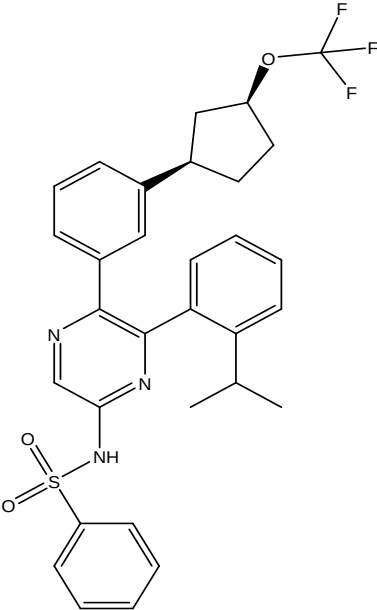
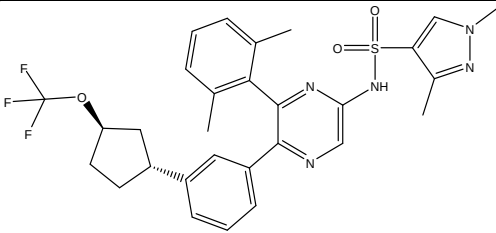
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
7a		17	
19		30b	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
21		15	
12		6b	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
16		4	
20		10a	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
11		23	
3		13	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
10b		25	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
1		9a	
7b			

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde el compuesto es un corrector de CFTR.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-45 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, que comprende además uno o

más agentes terapéuticos de CFTR.

49. Un método para tratar la actividad de CFTR deficiente en una célula, que comprende poner la célula en contacto con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

50. El método de la reivindicación 48, en donde el contacto con la célula se produce en un sujeto que lo necesita, tratando así una afección y/o enfermedad mediada por CFTR.

51. El método de la reivindicación 49, en donde la enfermedad o afección se selecciona de fibrosis quística, asma, EPOC inducida por humo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar nasal poliposis, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias para el procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofisaria, DI neprogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos poliglutaminérgicos, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebulosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, dentatorubro-pálidoluisiana, distrofia miotónica, enfermedad de

5 encefalopatías espongiformes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjogren, osteoporosis, osteopenia, curación ósea y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la reabsorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter tipo

10 III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de depósito lisosomal, síndrome de Angelman, discinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

52. El método de la reivindicación 49 o 50, en donde la enfermedad o la afección se selecciona de fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes

15 (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasias diseminadas, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis crónica, ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de depósito lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección bacteriana no

20 tuberculosa, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación o fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjogren.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 49-51, en donde la enfermedad o afección es fibrosis quística.

54. Un método para tratar la fibrosis quística o un síntoma de esta en un sujeto, lo que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

55. El método de la reivindicación 53, en donde el sujeto es un ser humano.

56. El método según la reivindicación 53 o 54, en donde dicho sujeto corre el riesgo de desarrollar fibrosis quística, y en donde dicha etapa de administración se lleva a cabo antes de la aparición de los síntomas de fibrosis quística en dicho sujeto.