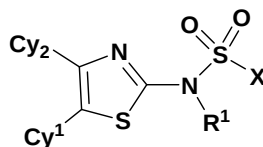


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto con la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X es fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R²;

Cy¹ es fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R³;

Cy² es fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 apariciones de R⁴;

cada R² es de manera independiente hidroxilo, halo, -NH₂, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalcoxi C₃₋₉, -C(O)NH₂, -N(R^a)(R⁵), -N(R^a)C(O)-R⁵, -N(R^a)SO₂-R⁵, -SO₂-R⁵, -C(O)N(R^a)(R⁵), -S(O)-R⁵, -N(R^a)S(O)(NH)-R⁵ o -P(O)(R⁵)₂, en donde cada alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R⁵;

cada R³ es de manera independiente halo, alquilo C₁₋₈, alqueno C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₉, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₉, alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₉, cicloalcoxi C₃₋₉, cicloalqueno C₃₋₉, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, -C(O)-R⁷, -C(O)N(R^a)(R⁷) o -N(R^a)(R⁸), en donde cada cicloalquilo C₃₋₉, cicloalcoxi C₃₋₉, haloalcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalqueno, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₉ o alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₉ está sustituido además con 0-3 apariciones de R⁷;

cada R⁴ es de manera independiente halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, N(R^a)₂ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros puede sustituirse además con 0-3 R^b;

cada R⁵ es de manera independiente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, hidroxilo, -SO₂-R⁶, -CO₂H, -NH₂, -CO₂-alquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R⁶;

cada R⁶ es de manera independiente hidroxilo, -NH₂, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CO₂H o -CO₂-(alquilo C₁₋₄);

cada R⁷ es de manera independiente halo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₅, haloalcoxi C₁₋₅, haloalqueno C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(O)N(R^a)(alquilo C₁₋₄), heteroarilo de 5-6

miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada cicloalquilo C₃₋₇, arilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R⁸;

cada R⁸ es de manera independiente halo, alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)-alquilo C₁₋₄ o C(O)N(R^a)(alquilo C₁₋₄);

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C₁₋₆; y

cada R^b es alquilo C₁₋₄;

en donde

a) si Cy¹ es fenilo y tiene 3 apariciones de R³, cada R³ no es metoxi;

b) cuando cada uno de X y Cy² es fenilo, cada uno de R² y R⁴ no es metilo;

c) R³ y R⁴ no son simultáneamente tert-butilo o simultáneamente metoxi;

y

d) cuando Cy¹ y Cy² son fenilo mono-sustituido, R² no es OH, R³ no es Cl y R⁴ no es OMe.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R¹ es H.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde X es fenilo sustituido con 0 apariciones de R².

5. El compuesto de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde X es fenilo sustituido con 1 aparición de R².

6. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R² es heteroarilo sustituido con 0-3 apariciones de R⁵.

7. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R² es -N(R^a)(R⁵).

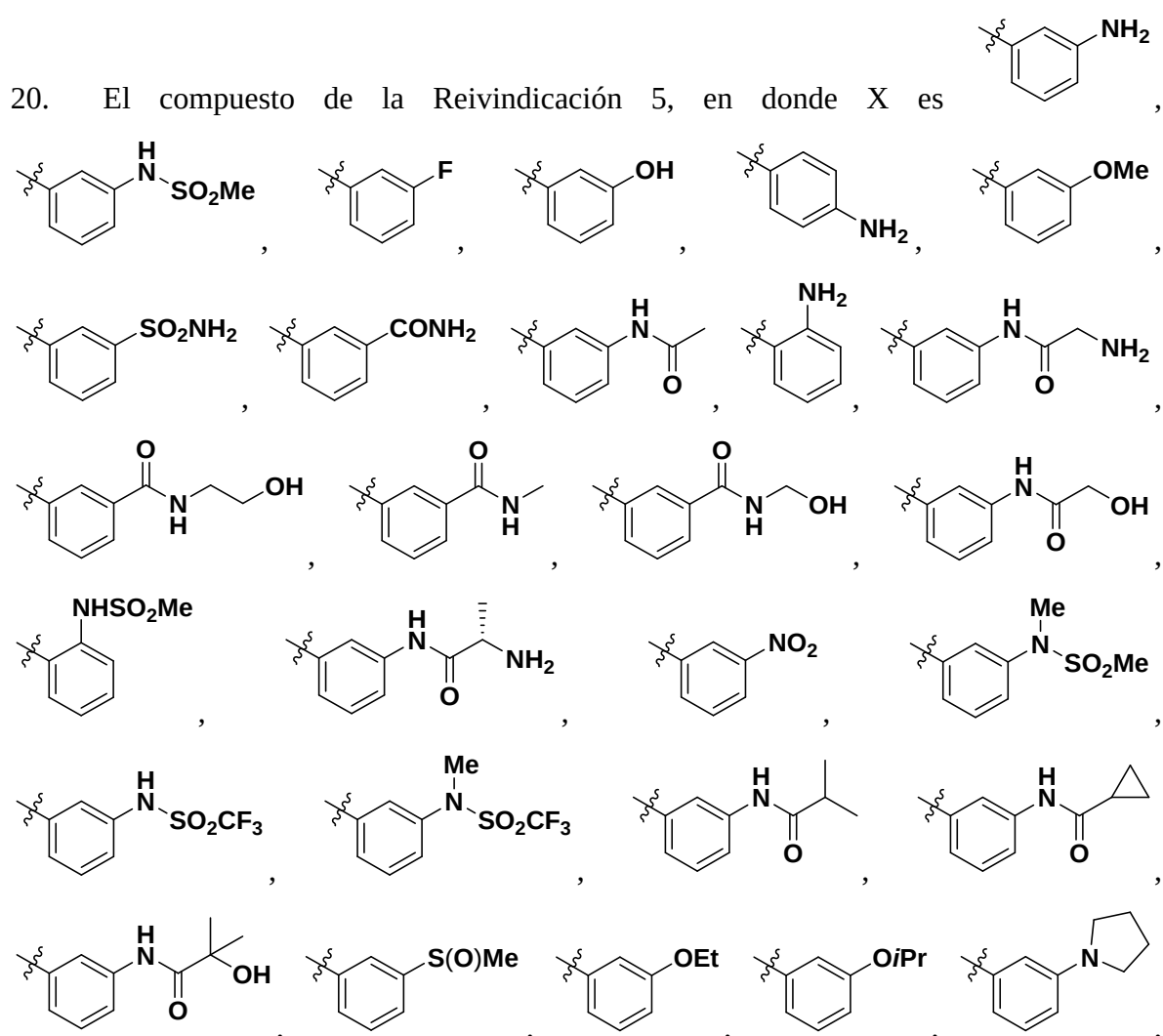
8. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde R^a es H o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆.

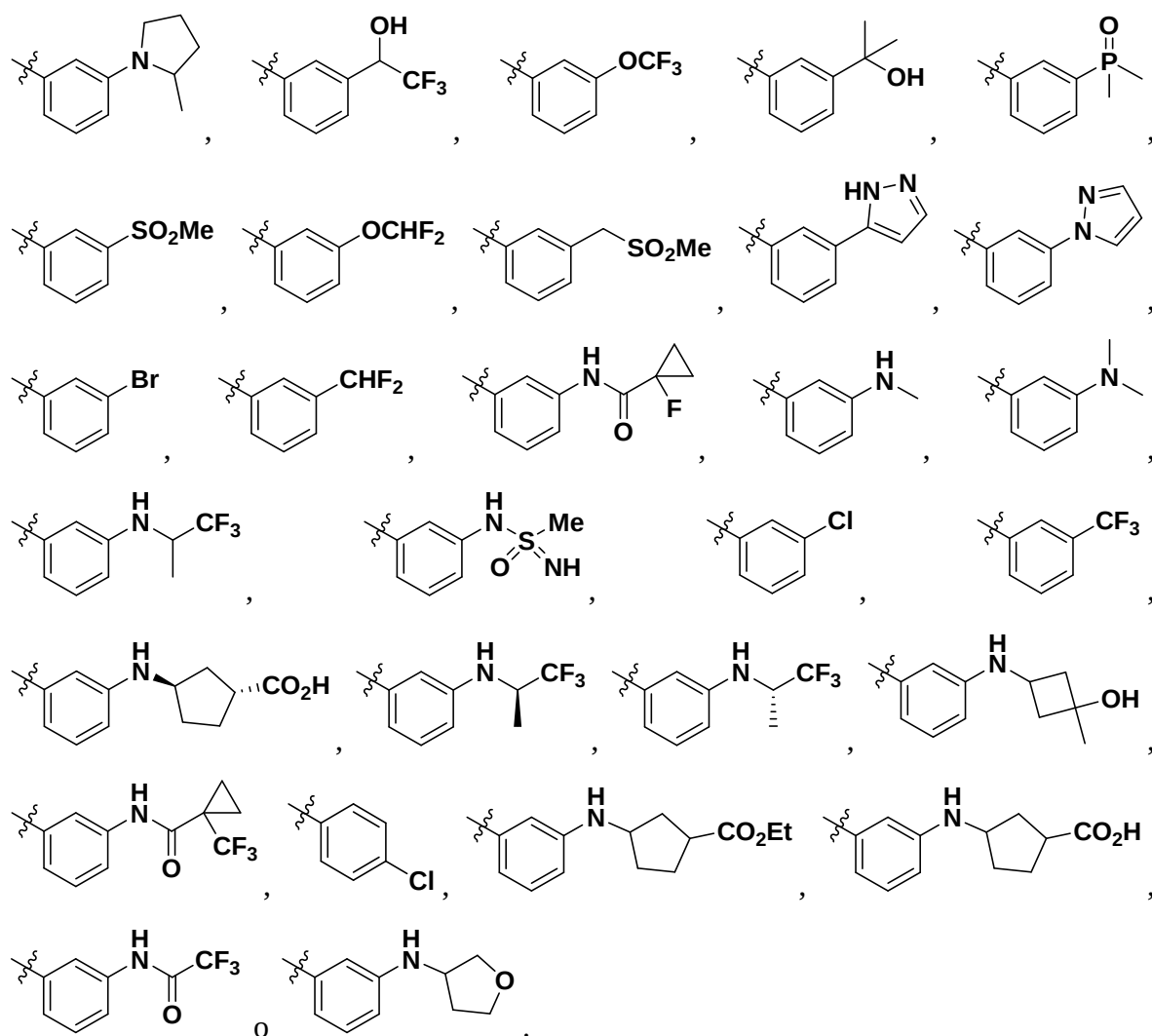
9. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde R^a es H y R⁵ se selecciona de entre haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, y cicloalquilo C₃₋₉, sustituido con 0 o 1 R⁶.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, en donde R⁶ se selecciona de entre -CO₂H, -C(O)₂-alquilo C₁₋₄, hidroxilo y alquilo C₁₋₄.

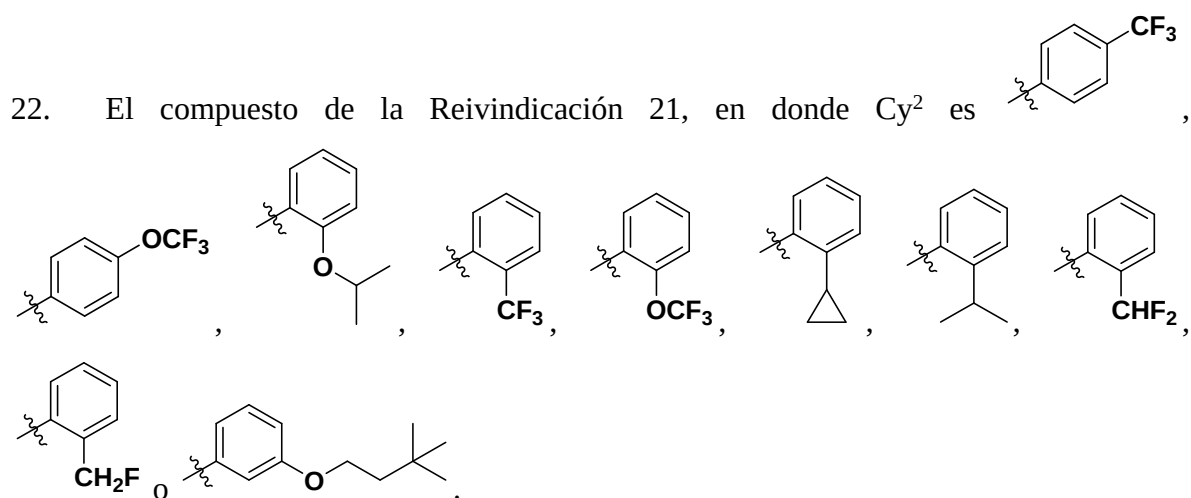
11. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R² es -N(R^a)C(O)-R⁵.

12. El compuesto de la Reivindicación 11, en donde R^a es H y R^5 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-9} , cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^6 .
13. El compuesto de la Reivindicación 12, en donde R^6 se selecciona de entre $-NH_2$, hidroxilo, halo, y haloalquilo C_{1-4} .
14. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R^2 es heterocicloalquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 .
15. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde cada R^5 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 apariciones de R^6 .
16. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R^2 es $-C(O)-N(R^a)(R^5)$.
17. El compuesto de la Reivindicación 16, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 apariciones de R^6 .
18. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R^2 es $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$.
19. El compuesto de la Reivindicación 18, en donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 apariciones de R^6 .



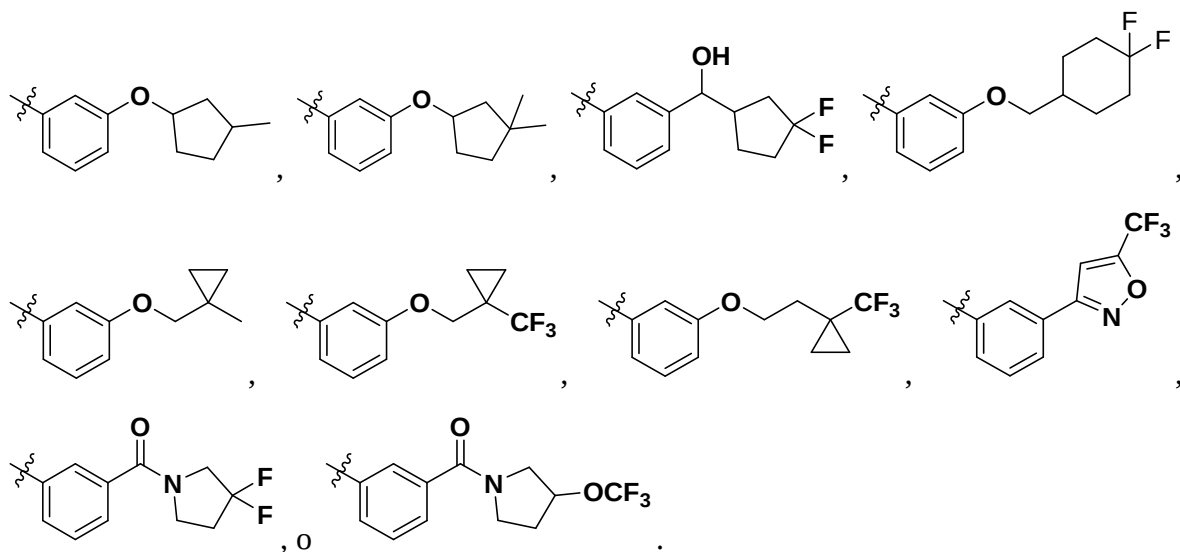


21. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R⁴ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.



23. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde Cy² es fenilo sustituido con 2 o 3 apariciones de R⁴.

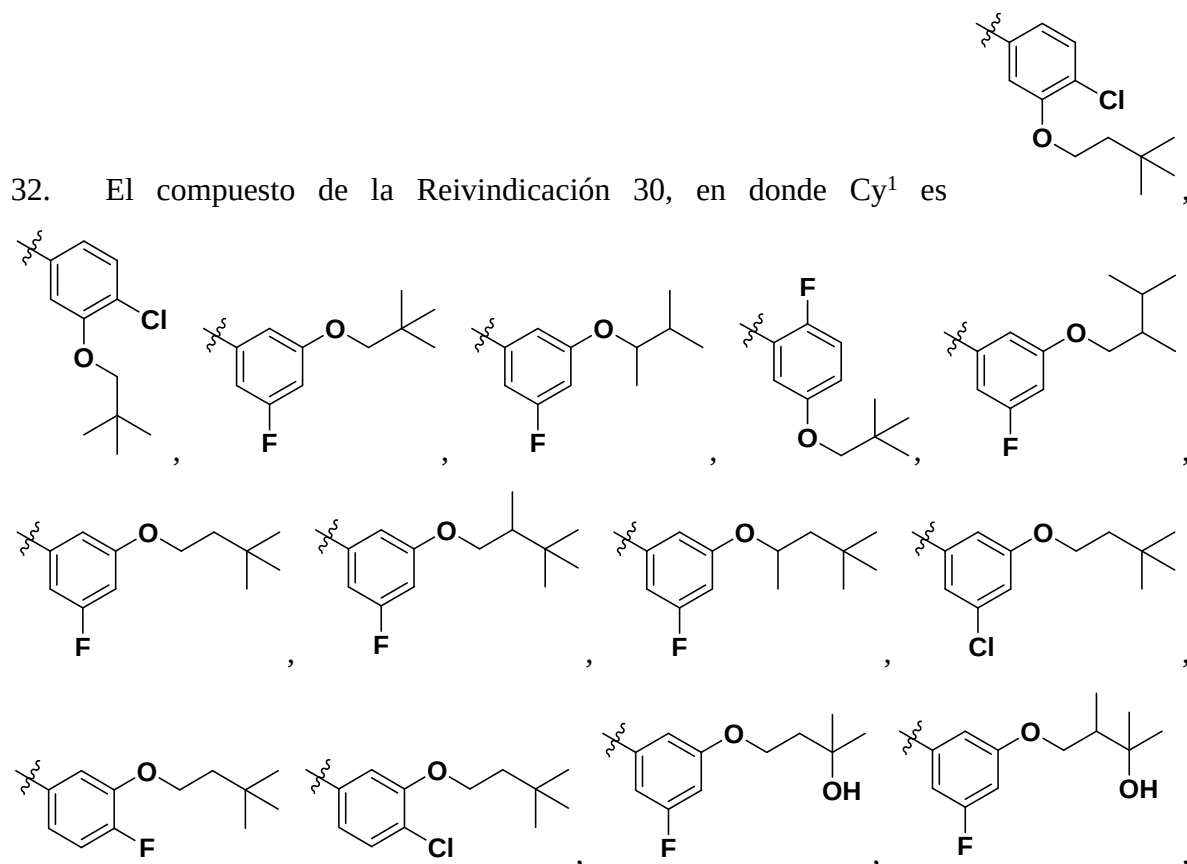
24. El compuesto de la Reivindicación 23, en donde R^4 se selecciona de entre halo, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y $-N(R^a)_2$.

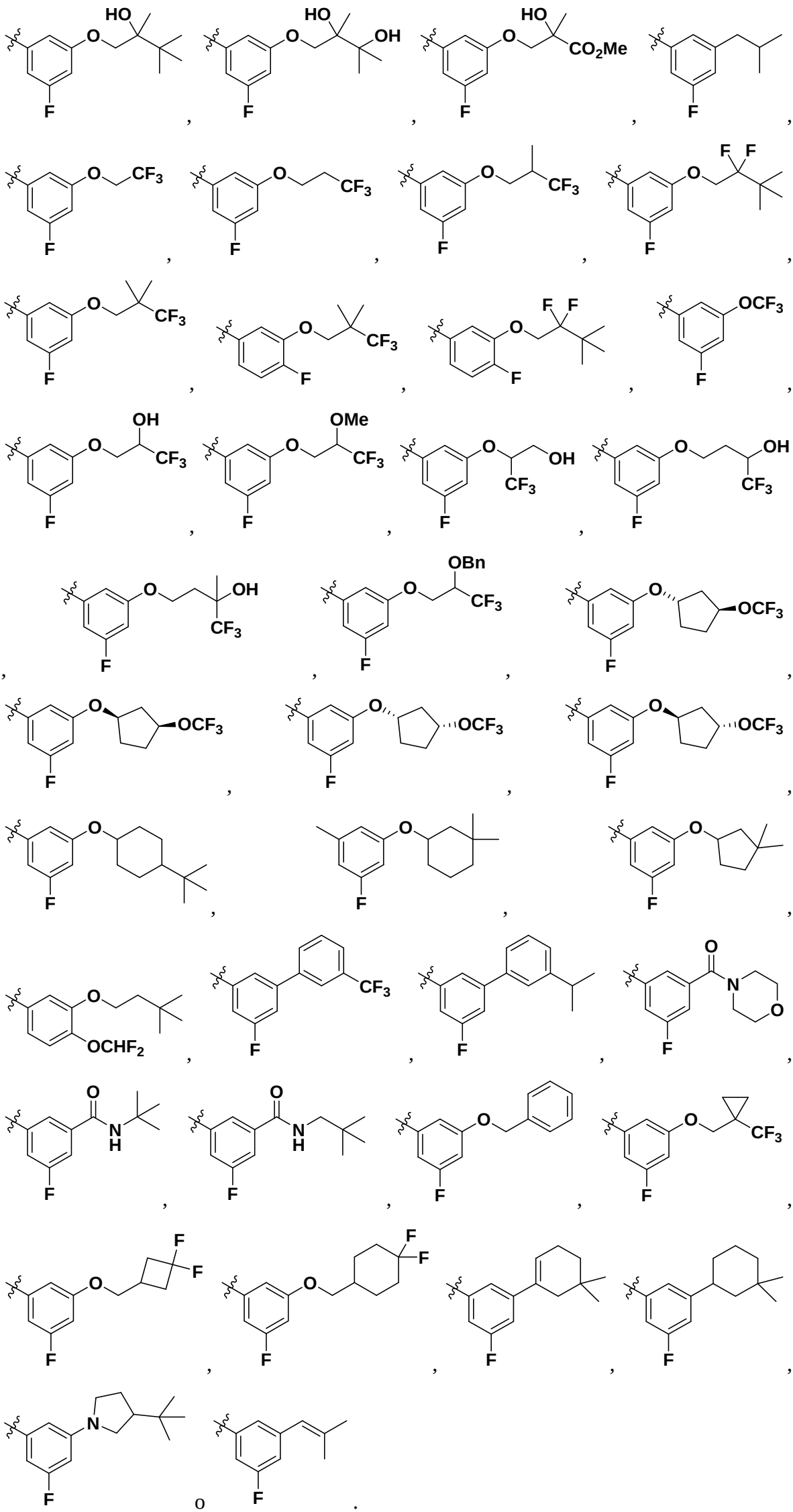


29. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde Cy¹ es fenilo sustituido con 2 apariciones de R³.

30. El compuesto de la Reivindicación 29, en donde cada R³ se selecciona de manera independiente de entre halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₉, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₃₋₉, haloalcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₉, cicloalqueno C₃₋₉, arilo, heterocicloalquilo, -C(O)R⁷ y -C(O)N(R^a)(R⁷).

31. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde R³ se sustituye además con al menos un R⁷ seleccionado de entre hidroxilo, -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄, aralcoxi, haloalcoxi C₁₋₄ y heterocicloalquilo.

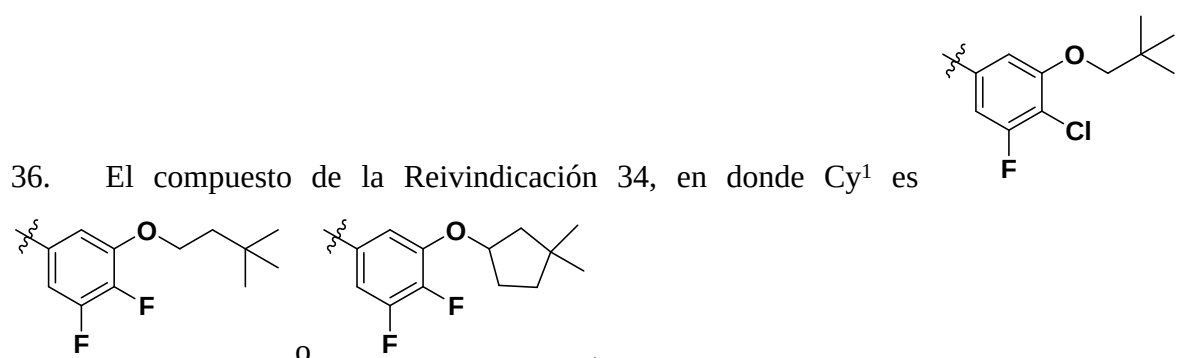




33. El compuesto de la Reivindicación 27, en donde Cy^1 es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^3 .

34. El compuesto de la Reivindicación 33, en donde cada R^3 se selecciona de manera independiente de entre halo, alcoxi C_{1-8} y cicloalcoxi C_{3-9} .

35. El compuesto de la Reivindicación 34, en donde R^3 se sustituye además con al menos un R^7 seleccionado de entre alquilo C_{1-5} .



37. Un compuesto seleccionado de entre cualquier compuesto proporcionado en la Tabla 1.

38. Un compuesto seleccionado de entre cualquier compuesto proporcionado en la Tabla 2.

39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40. La composición farmacéutica de la Reivindicación 39, que comprende uno o más agentes terapéuticos de CFTR.

41. Un método de tratamiento de la deficiencia en la actividad de CFTR en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de la Reivindicación 1.

42. El método de la Reivindicación 41, en donde la puesta en contacto de la célula ocurre en un sujeto que lo necesita, mediante lo cual se trata una afección y/o enfermedad mediada por CFTR.

43. El método de la Reivindicación 42, en donde la enfermedad o afección se selecciona de entre fibrosis quística, asma, EPOC inducida por fumar, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar

leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección micobacteriana no tuberculosa, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, 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 de la poliglutamina, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebular de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación ósea y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la resorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperecplexia, epilepsia, hiperecplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, discinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

44. El método de la Reivindicación 43, en donde la enfermedad o afección se selecciona de entre fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias de procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren.

45. El método de la Reivindicación 43, en donde la enfermedad o afección es fibrosis quística.

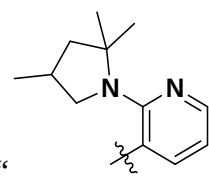
46. Un método de tratamiento de la fibrosis quística o un síntoma de este en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la Reivindicación 1.

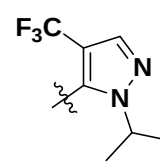
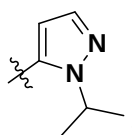
47. El método de la Reivindicación 46, en donde el sujeto es humano.

48. El método de acuerdo con la Reivindicación 47, en donde dicho sujeto está en riesgo de desarrollar fibrosis quística, y en donde dicha etapa de administración se lleva a cabo antes del inicio de los síntomas de fibrosis quística en dicho sujeto.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 4, 22 a 74, 80 a 84, 86, 89 a 104, 113 a 125 y 128;
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 48 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 21, 75 a 79, 85, 87, 88, 105 a 112, 126, 127 y 129 a 138;
- en la Reivindicación 1 se limitan las definiciones de los sustituyentes X, Cy¹ y Cy² a “fenilo” con sus respectivas sustituciones; además, se elimina el literal d);
- en la Reivindicación 3 se elimina la expresión “(p. ej., metilo o etilo)”;
- en la nueva Reivindicación 6 se elimina la expresión “(p. ej., 1-pirazolilo o 5-pirazolilo)”;
- en la nueva Reivindicación 8 se elimina la expresión “(p. ej., metilo)”;
- en la nueva Reivindicación 9 se eliminan las expresiones “(p. ej., trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroisopropilo)”, “(p. ej., 3-tetrahidrofuranilo)” y “(p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo)”;
- en la nueva Reivindicación 9 se eliminan las expresiones “(p. ej., -CO₂Me o -CO₂Et)” y “(p. ej., metilo)”;
- en la nueva Reivindicación 12 se eliminan las expresiones “(p. ej., metilo, etilo o isopropilo)” y “(p. ej., ciclopropilo)”;
- en la nueva Reivindicación 13 se eliminan las expresiones “(p. ej., fluoro)” y “(p. ej., trifluorometilo)”;
- en la nueva Reivindicación 14 se elimina la expresión “(p. ej., N-pirrolidinilo)”;
- en la nueva Reivindicación 15 se elimina la expresión “(p. ej., metilo)”;
- en la nueva Reivindicación 17 se elimina la expresión “(p. ej., metilo o etilo)”;
- en la nueva Reivindicación 19 se elimina la expresión “(p. ej., metilo)”;
- en la nueva Reivindicación 21 se eliminan las expresiones “(p. ej., metilo o isopropilo)”, “(p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroisopropilo o fluorometilo)”, “(p. ej., metoxi, isopropoxi o 3,3-dimetilbutoxi)”, “(p. ej., trifluorometoxi)” y “(p. ej., ciclopropilo)”;
- en la nueva Reivindicación 24 se eliminan las expresiones “(p. ej., fluoro o cloro)”, “(p. ej., trifluorometilo o difluorometilo)”, “(p. ej., metilo)”, “(p. ej., isopropoxi)”, “(p. ej., trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroisopropoxi o difluorometoxi)” y “(p. ej., -N(CH₃)₂)”;



- en la nueva Reivindicación 26 se eliminan las definiciones “ y ” del sustituyente Cy²;
- en la nueva Reivindicación 27 se eliminan las expresiones “(p. ej., o-isopropilo)”, “(p. ej., m-trifluorometilo, m-1,1-difluoro-3,3-dimetilbutilo o m-1,1-difluoro-4,4-

dimetilpentilo)” y *“(p. ej., m-metoxi, m-3,3-dimetilbutoxi, p-3,3-dimetilbutoxi, m-neopentiloxi, m-2-etilbutoxi, m-(4,4-dimetilpentan-2-il)oxi o m-(3,3-dimetilpentil)oxi))*”;

- en la nueva Reivindicación 28 se introducen nuevas definiciones para el sustituyente Cy1, las cuales encuentran soporte en las páginas 18 a 21 del Capítulo Descriptivo;

- en la nueva Reivindicación 30 se eliminan las expresiones *“(p. ej., fluoro o cloro)”*, *“(p. ej., metilo, etilo, isobutilo o neopentilo)”*, *“(p. ej., difluorometilo)”*, *“(p. ej., ciclohexilo)”*, *“(p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, neopentiloxi, (3-metilbutanil-2-il)oxi, 2,3,3-trimetilbutoxi, (4,4-dimetilpentan-2-il)oxi, isopentioxi, 2,3,3-trimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi)”*, *“(p. ej., ciclopentoxi o ciclohexiloxi)”*, *“(p. ej., trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi, (1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi o 4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi)”*, *“(metoxiciclobutilo o metoxiciclohexilo)”*, *“(p. ej., ciclohexenilo)”*, *“(p. ej., fenilo)”* y *“(p. ej., pirrolidinilo)”*;

- en la nueva Reivindicación 31 se eliminan las expresiones *“(p. ej., -CO₂Me)”*, *“(p. ej., metilo, isopropilo, t-butilo, neopentilo)”*, *“(p. ej., 2-metilprop-1-en-1-il)”*, *“(p. ej., metoxi)”*, *“(p. ej., benzoxi)”*, *“(p. ej., trifluorometoxi)”* y *“(p. ej., morfolinilo)”*;

- en la nueva Reivindicación 34 se eliminan las expresiones *“(p. ej., fluoro)”*, *“(p. ej., neopentiloxi o 3,3-dimetilbutoxi)”* y *“(p. ej., ciclopentoxi)”*;

- en la nueva Reivindicación 35 se elimina la expresión *“(p. ej., metilo)”*.