



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 595**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08759419 .8**  
96 Fecha de presentación : **05.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2155721**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Compuestos orgánicos.**

30 Prioridad: **07.05.2007 EP 07107654**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2011**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Fairhurst, Robin Alec;**  
**Butler, Rebecca;**  
**Oakley, Paul;**  
**Collingwood, Stephen Paul;**  
**Smith, Nichola;**  
**Stanley, Emily y**  
**Rodríguez Pérez, Maria Ines**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 361 595 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

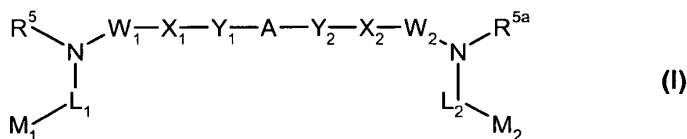
**DESCRIPCIÓN**

Compuestos orgánicos

5 Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos, con su preparación y con el uso como compuestos farmacéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

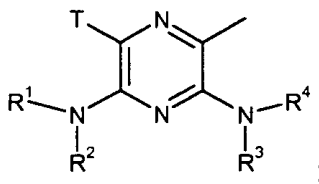
10



o tautómeros, o estereoisómeros, o solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15

M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> son independientemente



20

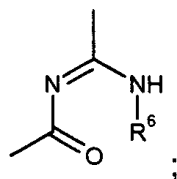
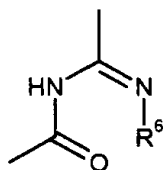
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilcarboxilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>14</sub> miembros opcionalmente sustituido por R<sup>14</sup>, o

25

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>14</sub> miembros opcionalmente sustituido por R<sup>14</sup>,

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de:

30 y



- $R^6$ ,  $R^5$  y  $R^{5a}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1 - C_8$ , alquilcarboxilo  $C_1 - C_8$ , alcoxi alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , un grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$ , alquilcarbonilo  $C_1 - C_8$ , alcoxi  $C_1 - C_8$  carbonilo, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros;
- 5  $W_1$  y  $W_2$  se seleccionan independientemente de alquilenos  $C_0 - C_8$ ;
- $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;
- $Y_1$  e  $Y_2$  son independientemente alquilenos  $C_0 - C_8$ ; o alquilo  $C_1 - C_8$  amino;
- 10 A se selecciona de un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros,  $-\text{CONR}^{11a}$ -(alquilenos  $C_1 - C_8$ )- $\text{NR}^{11a}\text{CO}$ -,  $-\text{CO}$ -(alquilenos  $C_1 - C_8$ )- $\text{CO}$ -,  $-\text{CO}$ -(alquilenos  $C_1 - C_8$ )- $\text{CO}$ -,  $-(\text{C}=\text{O})$ -,  $-\text{CO}$ -(alquilenos  $C_0 - C_8$ )- $Z$ -(alquilenos  $C_0 - C_8$ )- $\text{CO}$ -,  $-\text{CO}$   $\text{NR}^{11a}$ -(alquilenos  $C_0 - C_8$ )- $Z$ -(alquilenos  $C_0 - C_8$ )-  $\text{NR}^{11}\text{CO}$ -, grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$  y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;
- Z se selecciona del grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, del grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$  y de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;
- 15 T se selecciona de H, halógeno, alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , haloalcoxi  $C_1 - C_8$ , un grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$ , nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, y un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros;
- en donde cada grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa está independientemente
- 20 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OH, alcoxi  $C_1 - C_8$ , alquilo  $C_1 - C_8$ , halógeno,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hidroxialcoxi  $C_1 - C_8$  opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquilenos  $C_0 - C_4$ ) $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , (alquilenos  $C_0 - C_4$ )- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{O}$ -(alquilenos  $C_1 - C_4$ )- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{O}$ -(alquilenos  $C_1 - C_4$ )- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , aralcoxi  $C_7 - C_{10}$ , aralquilo  $C_7 - C_{10}$ , SH, S(alquilenos  $C_1 - C_8$ ),  $\text{SO}_2$ (alquilenos  $C_1 - C_8$ ), SO(alquilenos  $C_1 - C_8$ ),  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}$ (grupo carbocíclico  $C_3 - C_{12}$ ) donde el grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo  $C_1 - C_8$ ,  $\text{R}^{15}$ ,
- 25 un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por  $\text{R}^{16}$ , O(alquilenos  $C_1 - C_8$ )- $\text{NR}^{11}$ -( $\text{C}=\text{O}$ )O-(alquilenos  $C_0 - C_4$ )- $\text{R}^{15}$ , ciano, oxo, carboxi, nitro, alquil  $C_1 - C_8$  carbonilo, hidroxi-alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , amino-alquilo  $C_1 - C_8$ , amino(hidroxi)alquilo  $C_1 - C_8$  y alcoxi  $C_1 - C_8$  opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, donde  $\text{R}^{15}$  es un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi  $C_1 - C_8$ , alquilo  $C_1 - C_8$ , halógeno y haloalquilo  $C_1 - C_8$ ,  $\text{R}^{16}$  es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, opcionalmente
- 30 sustituido por un grupo OH, alcoxi  $C_1 - C_8$ , alquilo  $C_1 - C_8$ , un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros,  $\text{CO}_2\text{H}$ , ( $\text{C}=\text{O}$ ) - un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno y haloalquilo  $C_1 - C_8$ ,
- y en donde cada grupo alquilenos, a menos que se especifique otra cosa, está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo  $C_1 - C_8$ , halógeno, alcoxi  $C_1 - C_8$ , carboxi, carboxi-alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , haloalcoxi  $C_1 - C_8$ , carbocíclico  $C_3 - C_{15}$ , alquilcarbonilo  $C_1 - C_8$ , alcoxycarbonilo  $C_1 - C_8$ , nitro, ciano,  $\text{R}^{15}$ , un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por
- 35  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  o un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por  $\text{R}^{16}$ ;
- cada  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , un grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$ , un grupo carbocíclico aromático  $C_6 - C_{15}$  y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  $-\text{COOH}$  o alquilo  $C_1 - C_8$ , o  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  $\text{CO}_2\text{H}$  alquilo  $C_1 - C_8$ , ( $\text{C}=\text{O}$ )-grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, cuando  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  son alquilo  $C_1 - C_8$  ellos pueden estar opcionalmente mono o disustituídos por un grupo carbocíclico aromático  $C_6 - C_{15}$ , un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, alquilamino  $C_1 - C_8$  opcionalmente sustituido por OH o un di(alquil  $C_1 - C_8$ )amino opcionalmente sustituido por OH;
- 40  $\text{R}^{11a}$  se selecciona de H y alquilo  $C_1 - C_8$ ; y
- 45  $\text{R}^{14}$  se selecciona de H, halógeno, alquilo  $C_1 - C_8$ , OH, un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, aralquilo  $C_7 - C_{14}$ , y O-aralquilo  $C_7 - C_{14}$ .

#### Definiciones

- 50 Los términos usados en la especificación tienen el siguiente significado:

"Opcionalmente sustituido" significa el grupo mencionado que puede ser sustituido en una o más posiciones por cualquiera o una combinación de los radicales enlistados posteriormente.

"Halo" o "halógeno", como se lo utiliza aquí, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>", como se lo utiliza aquí, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 - 8 átomos de carbono.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy", como se lo utiliza aquí, denota alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 - 8 átomos de carbono.

5

El término "alquilenol" denota una cadena hidrocarbonada saturada de cadena recta o ramificada.

El término "alquenileno" denota una cadena hidrocarbonada recta o ramificada parcialmente insaturada que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

10

"Amino-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>" y "amino-alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>" denotan un amino unido por medio de un átomo de nitrógeno a alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, por ejemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-, o a alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, por ejemplo, NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-.

15

"Alquilamino C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>" y "di(alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)amino" denotan alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, como se definió aquí anteriormente, unido por medio de un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> en di(alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)amino pueden ser iguales o diferentes.

20

"Amino-(hidroxi)-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>" denota amino unido por medio de un átomo de nitrógeno a alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> e hidroxilo unido por medio de un átomo de oxígeno al mismo alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>.

"Alquilcarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>" y "alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>", como se los utiliza aquí, denotan alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, respectivamente, como se definió aquí anteriormente, unidos por medio de un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

25

"Cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>", como se lo utiliza aquí, denota cicloalquilo C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>, como se definió aquí anteriormente, unido por medio de un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

30

"Aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>14</sub>", como se lo utiliza aquí, denota alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, como se definió aquí anteriormente, sustituido por un grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, como se define aquí.

35

"Grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>", como se lo utiliza aquí, denota un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono en el anillo que está saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>. Los ejemplos de grupos carbocíclicos C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilino incluido indanilo e indenilo y biciclodecilo.

40

"Grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub>", como se lo utiliza aquí, denota un grupo aromático que tiene 6 a 15 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo o antrileno.

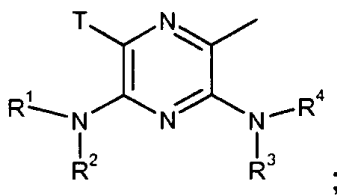
45

"Grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros", "grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros", " grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" y " grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros", se refiere, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados (aromáticos). Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol o tiazol.

50

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

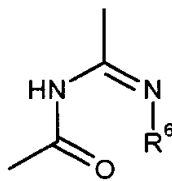
M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> son



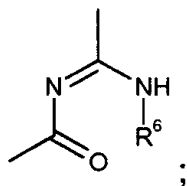
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>6</sup> son H;

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de:

5



y



10

W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>;

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son independientemente alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub> o alquilamino C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>;

15 A se selecciona de un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11a</sup>CO-, -(C=O), -CO-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)- NR<sup>11a</sup>CO-, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

20 Z se selecciona del grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

T se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros;

25 en donde cada grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hidroxialcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, aralcoxi C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, SH, S(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), SO<sub>2</sub>(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) SO(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-grupo carbocíclico) donde el grupo carbocíclico

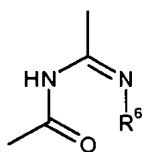
30 está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>15</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>16</sup>, O(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11</sup>C(C=O)O-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)-R<sup>15</sup>, ciano, oxo, carboxi, nitro, alquilcarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino(hidroxialquilo) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, donde R<sup>15</sup> es un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>16</sup> es un

35 grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>;

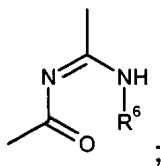
5 cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno al cual están enlazados, forman un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido por CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> miembros, cuando R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> pueden estar opcionalmente mono o disustituidos por un grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>, un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> miembros, o un di(alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)amino opcionalmente sustituido por OH; y R<sup>11a</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>.

10 En compuestos de fórmula (I), se prefieren los siguientes significados en forma independiente, colectiva o en cualquier combinación:

De acuerdo con la fórmula (I), L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son adecuados



15 Igualmente adecuados, L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son



20 De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>1</sup> es adecuadamente H.

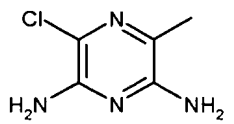
De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>2</sup> es adecuadamente H.

De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>3</sup> es adecuadamente H.

25 De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>4</sup> es adecuadamente H.

M1, y M2 son adecuadamente

30



De acuerdo con la fórmula (I), W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son adecuadamente alquilenos C<sub>0</sub>.

35 De acuerdo con la fórmula (I), X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son adecuadamente piperidina.

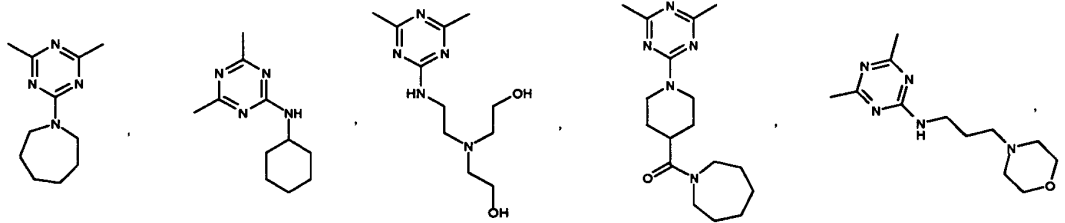
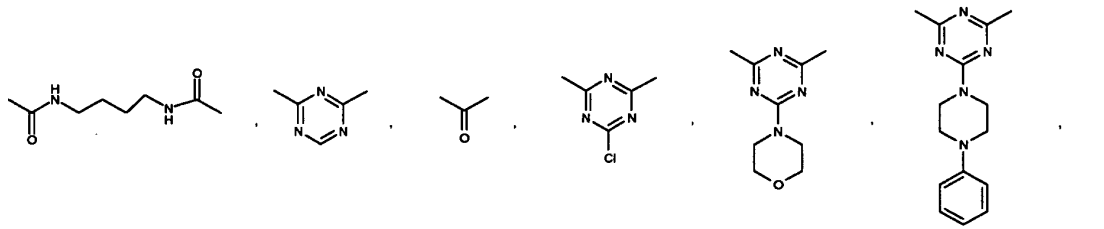
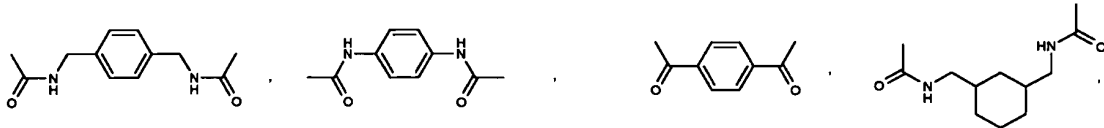
De acuerdo con la fórmula (I), Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son adecuadamente alquilenos C<sub>0</sub>.

De acuerdo con la fórmula (I), adecuadamente R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> son H.

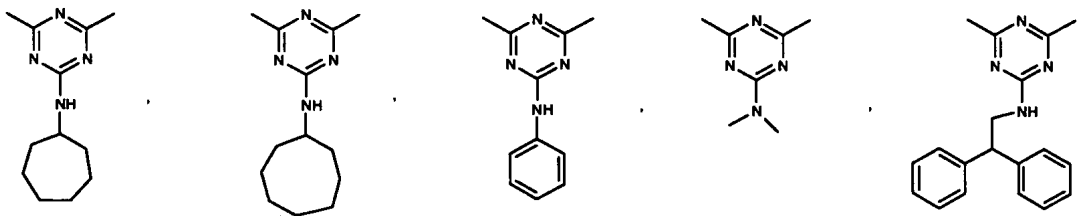
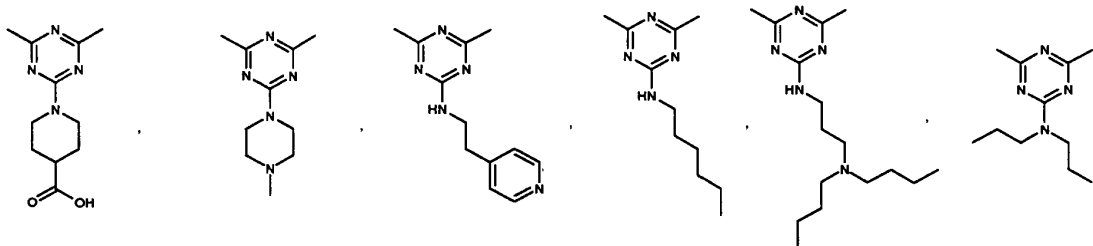
40

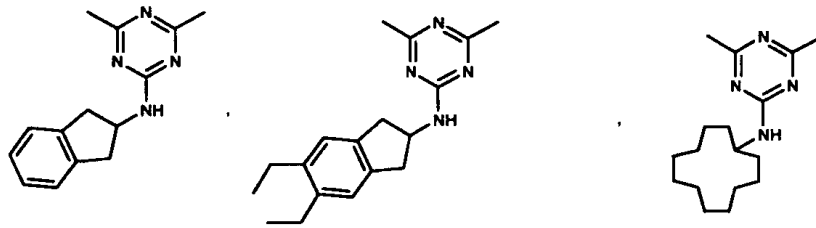
De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>6</sup> es adecuadamente H.

- 5 A se selecciona adecuadamente de un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, -CONH-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NHCO-, -CO-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -(C=O), -CO-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CONH-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-NHCO-, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, por ejemplo,

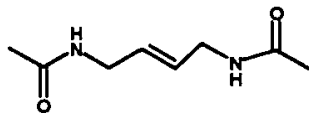


10

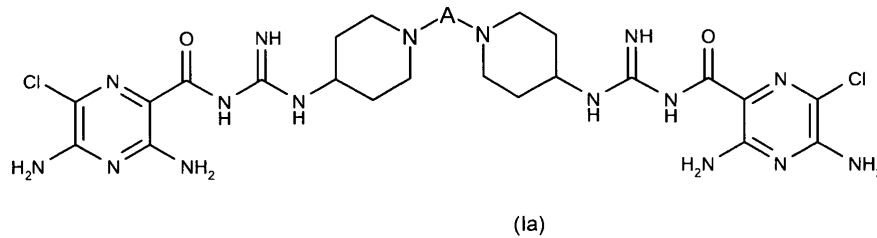




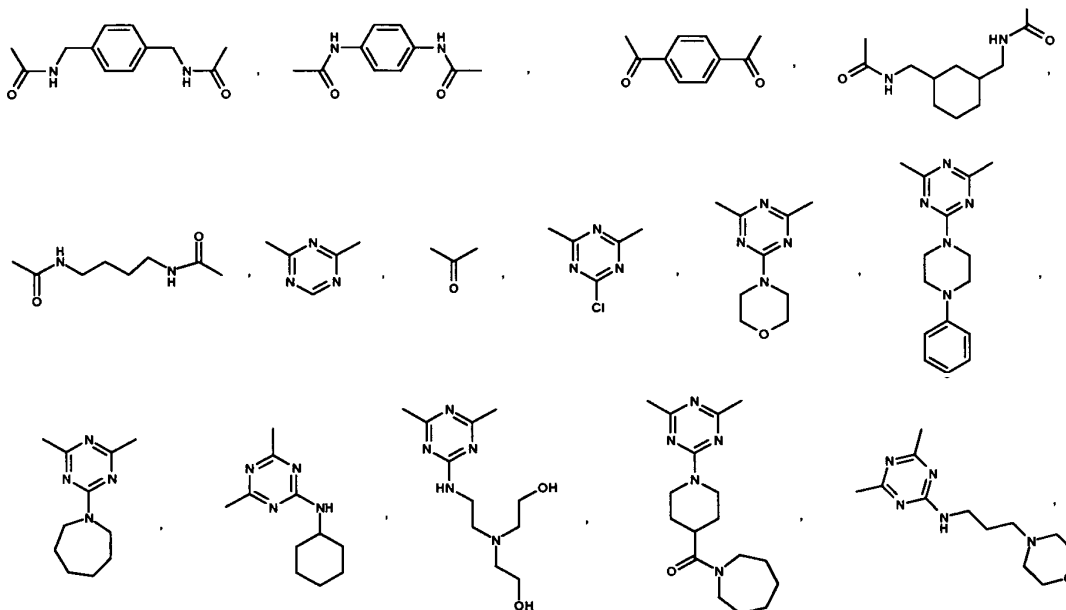
y



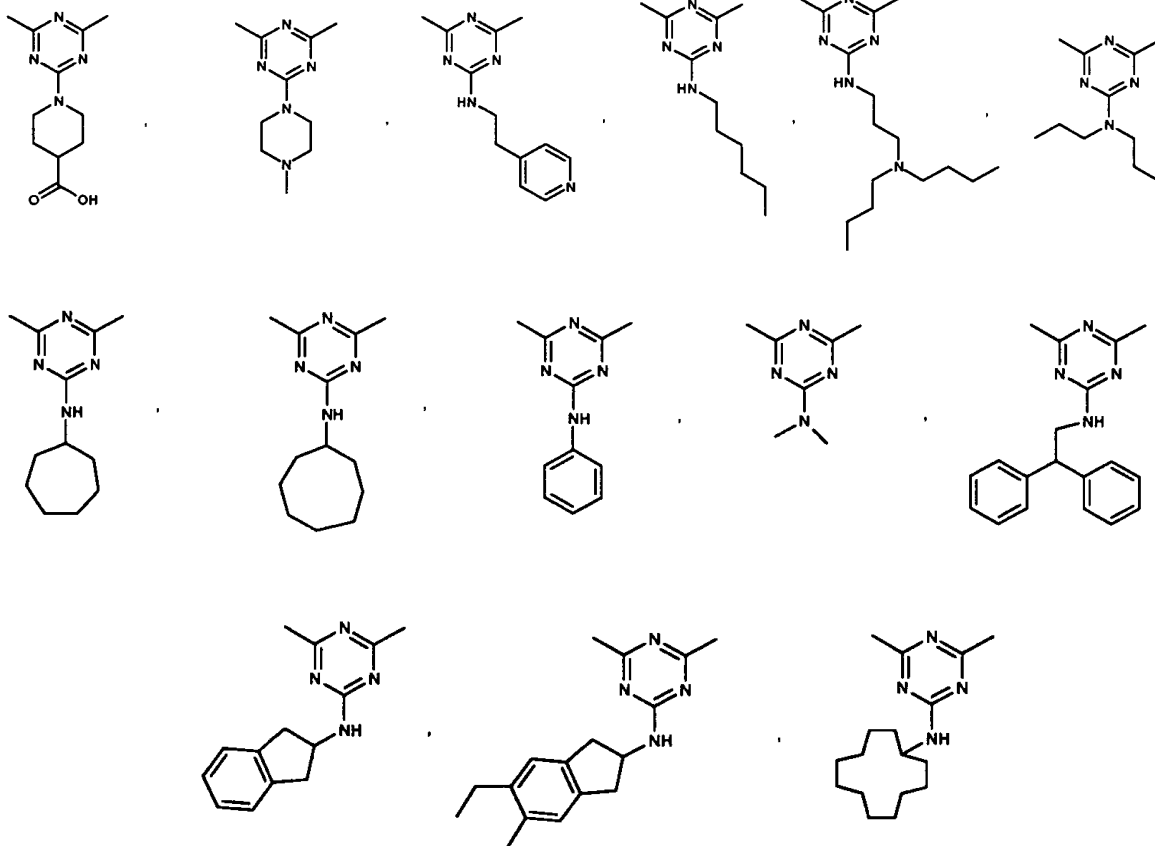
5 Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia):



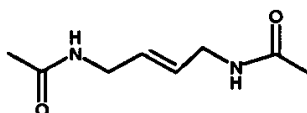
10 o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A se selecciona de:







5 y



10 En otra modalidad, la presente invención prevé la utilización de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa.

15 Una modalidad preferida de la presente invención prevé la utilización de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada de fibrosis cística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis.

20 Se entiende que todas y cada una de las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Además, cualquiera de los elementos de una modalidad está destinado a ser combinado con todos y cada uno de los otros elementos de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales. Aquellos capacitados en el arte entienden que las combinaciones de sustituyes que no sean posibles no forman parte de la presente invención.

25 Todo lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprende", o variaciones tales como "incluye" o "que comprende o incluye", se entenderá que

implica la inclusión de un entero o etapa establecida o grupo de enteros o de etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o de etapas.

5 Los compuestos específicamente preferidos de fórmula (I) son aquellos descritos aquí más adelante en los Ejemplos.

10 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden ser capaces de formar sales de adición ácida, particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) incluyen a aquellas sales de ácidos inorgánicos, por ejemplo, sales de ácido hidrohalegenado, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico; ácidos hidroxil alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maléico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido *p*-clorobenzoico, ácido difenilacético, ácido para-bifenil benzoico o ácido trifenilacético; ácidos hidroxil aromáticos, tales como ácido *o*-hidroxibenzoico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; ácidos cinámicos, tales como ácido 3-(2-naftalenil)propenónico, ácido para-metoxi cinámico o ácido para-metil cinámico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) por medio de procedimientos conocidos para la formación de sales.

25 Los compuestos de fórmula (I) que pueden contener grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, son también capaces de formar sales con bases, en particular, bases farmacéuticamente aceptables, tal como aquellas bien conocidas en el arte; tales sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio; o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptable o bases heterocíclicas, tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) por medio de procedimientos conocidos para la formación de sales.

30 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente por ejemplo D<sub>2</sub>O d<sub>6</sub>-acetona o d<sub>6</sub>-DMSO.

35 Los compuestos de fórmula I en forma libre pueden ser convertidos en forma de sal, y viceversa, en una forma convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden ser obtenidos en la forma de hidratos o de solvatos que contienen un solvente usado para cristalización. Los compuestos de fórmula I pueden ser recuperados de las mezclas de reacción y purificados en forma convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, pueden ser obtenidos en una forma convencional, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada o de síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientes asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos.

40 Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas. En los casos en donde existen centros asimétricos adicionales la presente invención también abarca tanto isómeros ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de los mismos.

45 La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas pueden ser separadas o resueltas una de la otra por medio de métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede ser obtenido por medio de métodos convencionales de síntesis o por medio de síntesis estereoespecífica o asimétrica. Ya que los compuestos de la invención están destinados a ser utilizados en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno de ellos es suministrado preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos con una pureza del 60%, más adecuadamente al menos con una pureza del 75% y preferiblemente al menos del 85%, especialmente al menos con una pureza del 98% (los porcentajes se dan en porcentaje de peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de

los compuestos deben contener al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

5 La invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula I en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno por ejemplo  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , de carbono por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , de cloro por ejemplo  $^{36}\text{Cl}$ , de flúor por ejemplo  $^{18}\text{F}$ , de yodo por ejemplo  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , de nitrógeno por ejemplo  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , de oxígeno por ejemplo  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , y de azufre por ejemplo  $^{35}\text{S}$ .

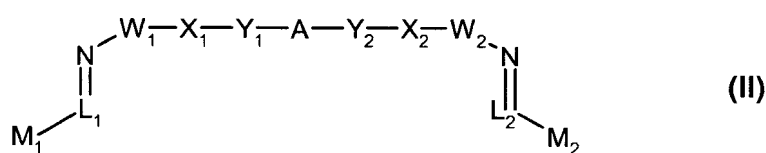
15 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en el tejido de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos radioactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosis, y por lo tanto pueden ser preferibles en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

20 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I pueden ser preparados generalmente por medio de técnicas convencionales conocidas por aquellos capacitados en el arte o por medio de procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

25 Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y son fácilmente convertidos de una forma isomérica a la otra.

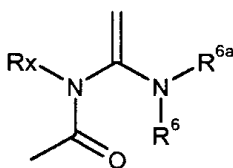
30 Los ejemplos de tautómeros incluyen pero no se limitan a aquellos descritos en las reivindicaciones y también incluyen los compuestos de fórmula (II):

donde



35  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  y  $A$  son como se describió aquí más arriba; y

$L_1$  y  $L_2$  son



40 donde  $R_x$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1 - C_8$ , alquilcarboxilo  $C_1 - C_8$ , alcoxi alquilo  $C_1 - C_8$ , haloalquilo  $C_1 - C_8$ , grupo carbocíclico  $C_3 - C_{15}$ , alquil  $C_1 - C_8$  carbonilo, alcoxycarbonilo  $C_1 - C_8$ , nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo  $C_1 - C_8$

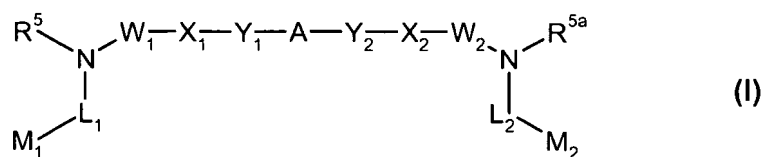
sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo  $C_1 - C_8$  sustituido por un grupo carbocíclico aromático de  $C_6 - C_{15}$  miembros .

5 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. El término "solvato" es utilizado aquí para describir un complejo molecular que comprende al compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Síntesis

10

Una modalidad de la presente invención prevé un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I):

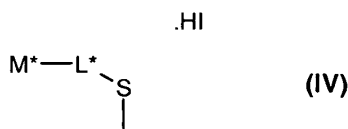


15 o tautómeros, o estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

$M_1$ ,  $M_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $NR^5$ ,  $NR^{5a}$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , y  $A$  son como se definió aquí más arriba, que comprende las etapas de:

20

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



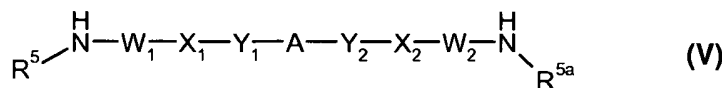
25 en donde

$M^*$  es  $M_1$  o  $M_2$ ;

$L^*$  es  $L_1$  o  $L_2$ ; y

$M_1$ ,  $M_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$  y  $T$  son como se definió aquí anteriormente, con compuestos de fórmula (V):

30



en donde  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  y  $A$  están definidos aquí más arriba, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica; y en un solvente orgánico, por ejemplo, un solvente dipolar no prótico; y

35

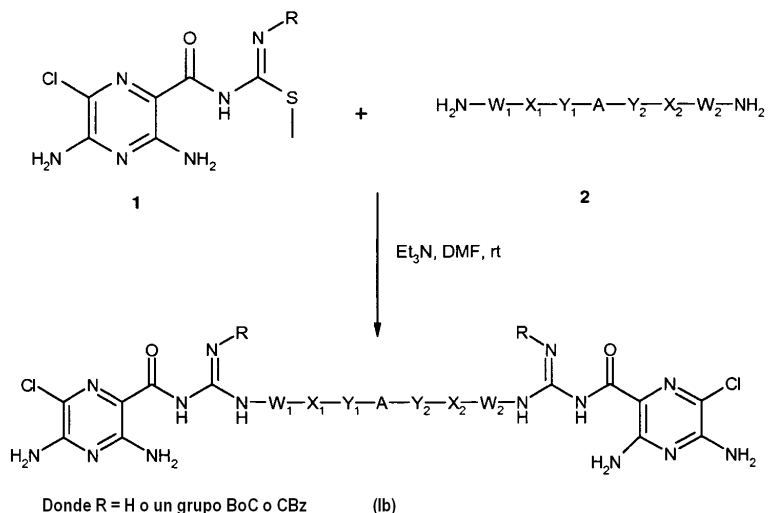
(ii) recuperar el compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas a continuación y en los Ejemplos. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un solvente apropiado con los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que están siendo efectuadas. Se entenderá por parte de aquellos capacitados en el arte de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esta a veces requerirá de un juicio para modificar el orden de las

etapas de la síntesis o para seleccionar un esquema particular del proceso sobre otro con el propósito de obtener un compuesto deseado de la invención.

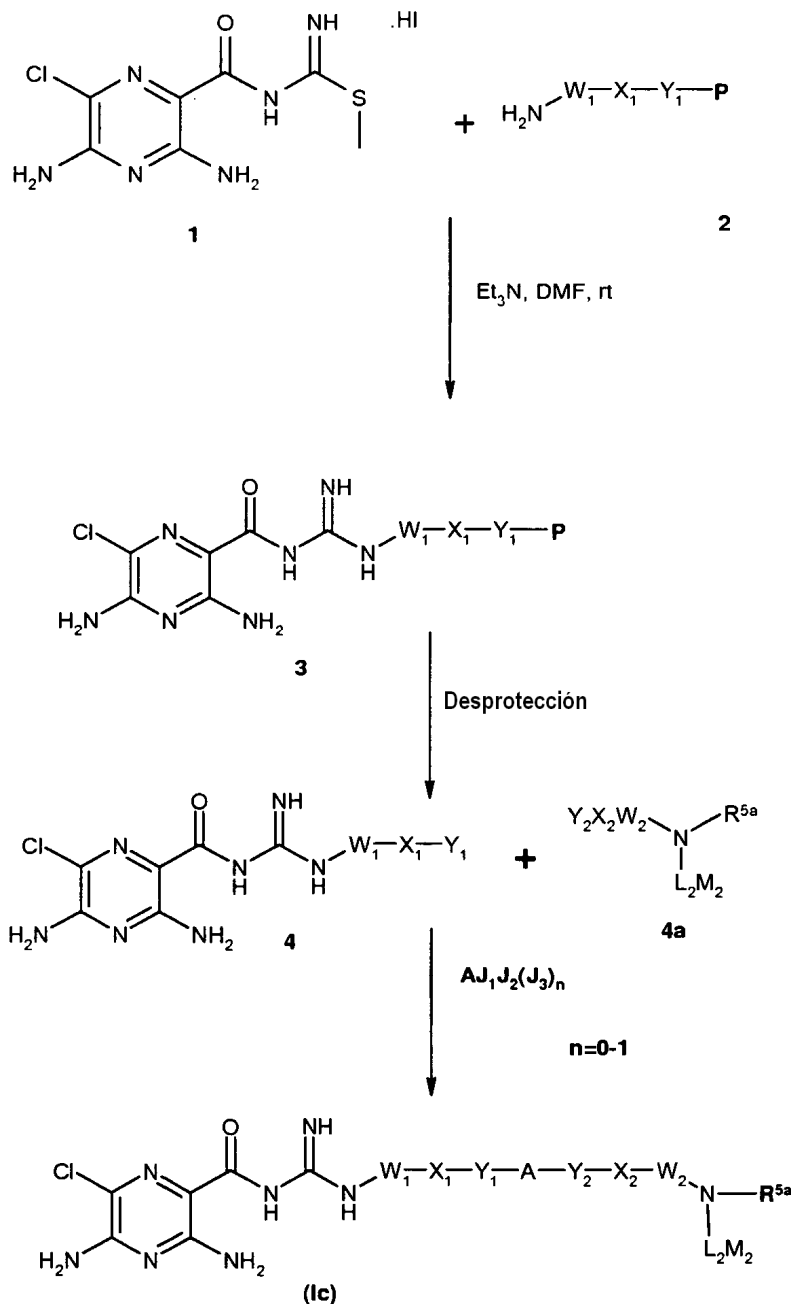
- 5 Los diferentes sustituyentes sobre los compuestos intermedios de la síntesis y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos de protección adecuados donde se requiera como lo comprenderá alguien capacitado en el arte, o en formas precursoras que pueden ser luego elaboradas en sus formas finales por medio de métodos familiares para alguien capacitado en el arte. Los sustituyentes pueden ser añadidos también en diferentes etapas a través de la secuencia completa de la síntesis o después de completar la misma. En muchos casos, se pueden utilizar manipulaciones de un grupo funcional comúnmente utilizado para transformar un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio, o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona en un alcohol; la conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También se pueden añadir sustituyentes utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación.
- 10 Tales manipulaciones son conocidas en el arte, y muchos trabajos de referencia resumen procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura básica de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente utilizadas en el arte de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley y Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost y Fleming (series editors), Pergamon (1991). Se reconocerá también que otra consideración principal en el planeamiento de cualquier ruta de síntesis en este campo es la escogencia juiciosa del grupo de protección utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden escoger múltiples grupos de protección dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos de protección puede o bien ser removido sin la remoción de otros grupos de protección en la misma molécula, o se pueden remover varios grupos de protección utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una fuente autorizada que describe muchas alternativas al personal entrenado es Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley y Sons (1999).
- 25
- 30 Generalmente, los compuestos descritos en el ámbito de esta solicitud de patente pueden ser sintetizados por medio de las rutas descritas en el Esquema 1 y el Esquema 2 y en los Ejemplos.

- En el Esquema 1, se pueden preparar compuestos de fórmula (Ib) de acuerdo con los procesos descritos por Cragoe et al., J Med Chem, Vol. 10, páginas 66 - 73 (1967); y la Patente Europea EP 0 017 152 y la Patente Estadounidense No. 3.544.571. Por ejemplo, el compuesto intermedio 1 (R=H) puede reaccionar con el compuesto intermedio 2, donde A es como se definió aquí más arriba, en presencia de trietilamina en solvente orgánico para proveer el compuesto (Ib) como la base libre. La base libre puede ser luego convertida en una sal por medio de tratamiento con un ácido apropiado. Alternativamente se puede llevar a cabo la reacción de acoplamiento en presencia de una protección BoC o CBz. Se pueden preparar los compuestos intermedios a partir de métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte o se encuentran comercialmente disponibles.
- 35
- 40

**Esquema 1**

Los compuestos de fórmula (1c) pueden ser preparados también de acuerdo con el Esquema 2, donde  $Y_1$  o  $X_1$  en el compuesto intermedio 2 contiene una amina primaria o secundaria protegida por el grupo P por medio de la reacción del compuesto intermedio 1 con una diamina monoprottegida (compuesto intermedio 2) en presencia de trietilamina en solvente orgánico para proporcionar el compuesto intermedio 3. La desprotección posterior del compuesto intermedio 3 utilizando técnicas convencionales de desprotección produce el compuesto intermedio 4. El compuesto intermedio 4 puede reaccionar con  $AJ_1J_2(J_3)_n$  y el compuesto intermedio 4a, donde  $Y_2$  o  $X_2$  en el compuesto intermedio 4a contiene una amina primaria o secundaria, para proporcionar el compuesto (1c). En donde  $n = 1$ , A puede ser adicionalmente sustituido para proporcionar el compuesto (1c). A,  $Y_2$ ,  $X_2$ ,  $W_2$ ,  $L_2$ ,  $R^5$ , y  $M_2$  están definidos aquí más arriba. P representa un grupo de protección estándar de amina, por ejemplo, Boc, CBz, acetato y la desprotección se hace por un medio estándar.  $J_1$ ,  $J_2$  y  $J_3$  junto con el grupo A proveen independientemente una función capaz de reaccionar con aminas, por ejemplo, halógeno, tioéter, ácido carboxílico, isocianato, cloruro de sulfonilo, aldehídos y cetonas. En cualquier caso el compuesto intermedio 1 puede ser protegido también por medio de un grupo de protección adecuado N, por ejemplo, Boc, CBz utilizando métodos conocidos en la literatura y por aquellos capacitados en el arte.

**Esquema 2**



Los compuestos de fórmula (I), en forma libre, pueden ser convertidos en sales, y viceversa, en formas convencionales comprendidas por aquellos capacitados en el arte. Los compuestos en forma libre o de sales pueden obtenerse en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser recuperados de mezclas de reacción y purificados en una forma convencional. Isómeros, tales como estereoisómeros, pueden ser obtenidos en una forma convencional, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida sustituidos correspondientemente asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

10

Actividad farmacológica

Visto el bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, de ahora en adelante denominados alternativamente como "agentes de la invención",

son útiles en el tratamiento de condiciones que responden al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa.

5 Las enfermedades tratables por el bloqueo del canal de sodio epitelial, incluyen enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen de líquido en la superficie de las vías respiratorias es un regulador clave del aclaramiento mucociliar y del mantenimiento de la salud del pulmón. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de fluido sobre el lado de la mucosa del epitelio de las vías respiratorias promoviendo por lo tanto el aclaramiento del moco y previniendo la acumulación de moco y de esputo en tejidos respiratorios (incluidas las vías respiratorias pulmonares). Tales enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; virales y bacterianas) y carcinoma pulmonar. Las enfermedades influenciadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades que no sean enfermedades respiratorias que estén asociadas con la regulación del fluido abdominal a través de un epitelio, quizás involucrando la fisiología anormal de los líquidos de la superficie protectora sobre su superficie, por ejemplo, xerostomía (sequedad en la boca) o queratoconjuntivitis seca (ojo seco). Además, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón podría ser utilizado para promover diuresis y por lo tanto inducir un efecto hipotensor.

20 El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

25 La fibrosis quística incluye una enfermedad del pulmón, incluida la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística atípica, suave, moderada, y severa, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con un fármaco inhalado. La fibrosis quística también incluye una enfermedad de otro sistema de órganos afectado por fibrosis quística, por ejemplo, la sinusitis nasal, del tracto gastrointestinal, y del tracto reproductor.

30 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La invención es también aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluida, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fínioide.

35 El asma incluye tanto asma intrínseca (no alérgica) como extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma debe entenderse que abarca también el tratamiento de individuos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancia y que son diagnosticados o diagnosticables como "niños con sibilancia", una categoría establecida de pacientes de preocupación médica importante y a menudo identificados ahora como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia, esta condición asmática particular es denominada como "síndrome de niños con sibilancia").

40 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por medio de una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, de asmático agudo o ataque broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Puede evidenciarse adicionalmente por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o destinada a restringir o abortar un ataque sintomático cuando se presenta, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en asma, en particular, puede ser evidente en individuos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, aproximadamente entre las 4 - 6 am, es decir, a una hora normalmente sustancialmente lejos de cualquier terapia para el asma sintomática previamente administrada.

50 La idoneidad del bloqueador del canal de sodio epitelial como un tratamiento de una enfermedad que se beneficia de la hidratación de la mucosa, puede ser analizada determinando el efecto inhibitor del bloqueador del canal sobre ENaC en un ensayo adecuado con base en la célula. Por ejemplo células individuales o epitelios confluentes, que expresan en forma endógena o modificados por ingeniería genética para sobreexpresar ENaC pueden ser utilizados



para evaluar la función del canal utilizando técnicas electrofisiológicas o estudios del flujo de iones. Ver los métodos descritos en: Hirsh et al., J Pharm Exp Ther (2004); Moody et al., Am J Physiol Cell Physiol (2005).

5 Los bloqueadores del canal de sodio epitelial, incluidos los compuestos de fórmula (I), son también agentes co-  
terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas, tales como antiinflamatorios,  
broncodilatadores, anti-infecciosos, cloruro de secretagogo, mucocinéticos alternativos, antihistamina o antitusivos,  
particularmente en el tratamiento de fibrosis cística, asma o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías  
respiratorias tales como aquellas mencionadas aquí más arriba, por ejemplo, como potenciadores de actividad  
10 terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosis requerida o los efectos secundarios potenciales  
de tales fármacos.

El bloqueador del canal de sodio epitelial puede ser mezclado con la otra sustancia farmacéutica en una  
composición farmacéutica fija o puede ser administrado separadamente, antes, simultáneamente con o después de  
15 la otra sustancia farmacéutica.

Por lo tanto, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de bloqueador de canal de sodio  
epitelial con agentes osmóticos inhalados (por ejemplo solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol).  
Además, la combinación con modificadores de la función del Regulador de Conductancia Transmembrana de  
Fibrosis Cística (CFTR) está incluida en la invención. El CFTR incluye un CFTR normal o "de tipo silvestre" y  
20 también CFTR mutado (por ejemplo <sup>ΔF508</sup>CFTR, <sup>G551D</sup>CFTR). Los modificadores de la función del CFTR se refieren  
tanto a potenciadores de la función del canal del CFTR como también a compuestos que corrigen el mal  
plegamiento y el defecto observado con el tráfico de mutaciones Clase 3 del CFTR, por ejemplo, aquellos descritos  
en WO 2007/021982, WO 2006/099256, WO 2006/127588, WO 2004/080972, WO 2005/026137, WO 2005/035514,  
WO 2005/075435, WO 2004/111014, WO 2006/101740, WO 2004/110352, WO 2005/120497 y en US  
25 2005/0176761.

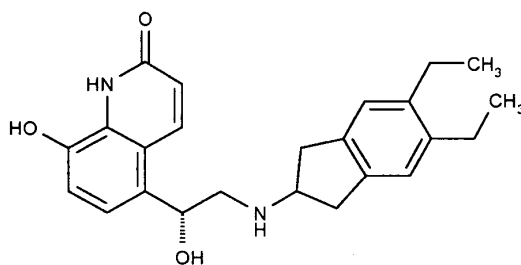
Además, la combinación con agentes mucocinéticos adecuados con distintos modos de acción tales como agonistas  
del receptor purinérgico P2 (por ejemplo INS 37217), activadores de canales alternativos de cloruro (por ejemplo  
Moli-1901 [duramicina], SPI-8811), activadores de una conductancia basolateral de potasio tales como HiK1 (por  
30 ejemplo EBIO, DCEBIO) están incluidos en esta invención.

La combinación con agentes anti-infecciosos adecuados tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo  
tobramicina, azitromicina) un antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamina, antitusivo, antibiótico o sustancia  
farmacéutica de ADNasa, estando dicho bloqueador del canal de sodio epitelial y dicha sustancia farmacéutica en la  
35 misma o en diferente composición farmacéutica. Las sustancias farmacéuticas adecuadas de ADNasa incluyen  
dornasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa I humana recombinante  
(rhADNasa), que escinde selectivamente ADN. La dornasa alfa se usa para tratar fibrosis cística.

Otras combinaciones útiles de bloqueadores del canal de sodio epitelial con fármacos antiinflamatorios son aquellas  
40 con antagonistas de receptores de quimioquina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-  
7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5,  
tales como los antagonistas SC-351125, SCH-55700 y SCH-D de Schering-Plough; antagonistas de Takeda, tales  
como cloruro de *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-  
*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-aminio (TAK-770); y antagonistas de CCR-5 descritos en USP 6.166.037 (particularmente las  
45 reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la  
reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como  
budesonida, beclametasona dipropionato, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o  
50 esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los  
Ejemplo 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO  
03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticosteroide  
no esteroideo, tales como aquellos descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO  
03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO

04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos divulgados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO98/18796, WO99/16766, WO01/13953, WO03/104204, WO03/104205, WO03/39544, WO04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor A2B de adenosina tales como aquellos descritos en WO 02/42298; y agonistas del adrenoreceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 0075114, cuyo documento se incorpora aquí como referencia, preferiblemente compuestos de los Ejemplos del mismo, especialmente un compuesto de fórmula:



correspondiente a indacaterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, WO04/39766, WO04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen antagonistas muscarínicos/agonista adrenoreceptor beta-2 tales como aquellos divulgados en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y en WO 04/74812.

Las sustancias farmacéuticas adecuadas de antihistamina incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquellas divulgadas en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

De acuerdo con lo anterior, la invención también provee como un aspecto adicional un método para el tratamiento de una condición responsable de bloquear el canal de sodio epitelial, por ejemplo, enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrarle a un individuo, particularmente un individuo humano, que necesite de un compuesto de fórmula (I), en forma libre o in la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la invención provee un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición responsable del bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis cística y COPD.

Los agentes de la invención pueden ser administrados por medio de cualquier ruta apropiada, por ejemplo en forma oral, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula; en forma parenteral, por ejemplo, en forma intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; en forma intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; en forma tópica a la piel; o en forma rectal. En un aspecto adicional, la invención también provee una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamina o fármaco antitusivo como se describe aquí más arriba. Tales composiciones pueden ser preparadas utilizando diluyentes convencionales o excipientes y técnicas conocidas en el arte galénico. Las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tener la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden incluir aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición contiene una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en el arte, tales como etanol (hasta un 20% en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o sorbitan trioleato, y/o uno o más agentes de relleno, tales como lactosa. Cuando la composición incluye una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un diámetro de partícula hasta de 10 micrones, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución deseada de tamaño de partícula y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición contiene una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, al compuesto de fórmula (I) ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente, tal como etanol o propilén glicol y un estabilizador, que puede ser un tensoactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

- (a) un compuesto de fórmula (I) en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, en forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula (I) en forma inhalable junto con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de fórmula I en forma inhalable.

Las dosis de los compuestos de fórmula (I) empleados en la práctica de la presente invención variarán desde luego dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que va a ser tratada, del efecto deseado y de la forma de administración. En general, las dosis diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0,005 - 10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05 - 100 mg.

Uso farmacéutico y análisis

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante denominadas alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como compuestos farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen buena actividad bloqueadora de ENaC y pueden ser analizados en los siguientes ensayos.

#### *Cultivo celular*

Se cultivaron células Epiteliales Bronquiales Humanas (HBEC) (Cambrex) bajo condiciones de interfaz aire - líquido para proveer un buen fenotipo mucociliarmente diferenciado.

Se cultivaron las HBEC utilizando una modificación del método descrito por Gray y colegas (Gray et al., 1996). Se sembraron las células en recipientes plásticos T-162 y fueron cultivadas en medio de cultivo para células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex) suplementado con extracto de pituitaria bovina (52 µg/ml), hidrocortisona (0,5 µg/ml),

factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0,5 ng/ml), epinefrina (0,5 µg/ml), transferrina (10 µg/ml), insulina (5 µg/ml), ácido retinoico (0,1 µg/ml), triyodotironina (6,5 µg/ml), gentamicina (50 µg/ml) y anfotericina B (50 ng/ml). Se cambió el medio cada 48 horas hasta que las células fueron 90% confluentes. Las células fueron luego transferidas y sembradas (8,25 x 10<sup>4</sup> células/inserto) sobre insertos Snapwell de policarbonato (Costar) en medio de diferenciación que contiene 50% de DMEM en BEGM con los mismos suplementos anteriores pero sin triyodotironina y una concentración final de ácido retinoico de 50 nM (ácido retinoico todo trans). Se mantuvieron las células sumergidas durante los primeros 7 días en cultivo, después de los cuales fueron expuestas a una interfaz apical de aire durante el resto del período de cultivo. En este momento, se cambió el medio por un medio DMEM:F12 que contenía 2% v/v de Ultrosor G durante el resto del cultivo. Se removió la anfotericina B de todos los medios 3 alimentaciones antes de usarlas en las Cámaras Ussing. Se utilizaron las células entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfaz apical-aire. En todas las etapas del cultivo, se mantuvieron las células a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora de aire.

#### Mediciones de corriente de corto circuito (ISC)

Los insertos Snapwell fueron montados en Cámaras de Difusión Vertical (Costar) y fueron bañados con solución Ringer gaseada continuamente (5% de CO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub>; pH 7,4) mantenida a 37°C que contenía (en mM): 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 3,3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, y 10 glucosa. La osmolaridad de la solución estaba entre 280 y 300 mOsmol/kg de H<sub>2</sub>O para todas las soluciones salinas fisiológicas utilizadas. Las células fueron conectadas a un voltaje de 0 mV (modelo EVC4000; WPI). Se midió RT por medio de la aplicación de un pulso de 1 ó 2 mV a intervalos de 30 s y calculando RT por medio de la ley de Ohm. Se registraron los datos utilizando una estación de trabajo PowerLab (ADInstruments).

Se prepararon los compuestos del ensayo como una solución patrón 10 mM en DMSO (95%). Se diluyeron 3 veces en forma serial en un vehículo apropiado (H<sub>2</sub>O destilada o solución de Ringer). Se añadió la concentración inicial a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 µl, resultando en una concentración final 1x el volumen de 5 ml de la cámara Ussing. Se hicieron adiciones posteriores del compuesto en un volumen de 3,3 ml de la solución patrón diluida en forma serial 1000x. Una vez completado el experimento de respuesta a la concentración, se añadió amilorida (10 µM) en la cámara apical para permitir la medición de la corriente total sensible a la amilorida. Se estableció un IC<sub>50</sub> de control de la amilorida al inicio de cada experimento.

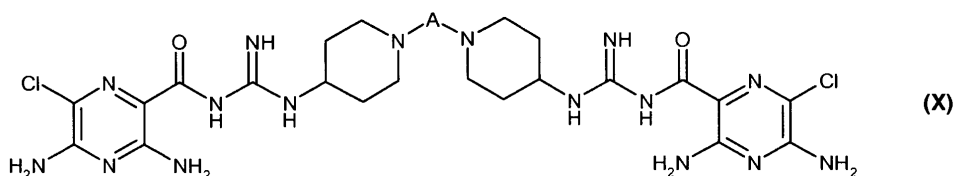
Los resultados se expresan como el % promedio de inhibición de la ISC sensible a la amilorida. Se graficaron las curvas de respuesta a la concentración y se generaron los valores de IC<sub>50</sub> utilizando GraphPad Prism 3.02. Se corrieron típicamente insertos celulares por duplicado y se calculó el IC<sub>50</sub> sobre los % promedio de los datos de inhibición.

Los compuestos de los Ejemplos, que se presentan a continuación, generalmente tienen valores de IC<sub>50</sub> en las mediciones de los datos descritos más arriba por debajo de 10 µM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 7, 13 y 23 tienen valores de IC<sub>50</sub> de 0.0015, 0.010, 0.006, 0.001 y 0.0016 µM, respectivamente.

Se ilustra la invención por medio de los siguientes Ejemplos.

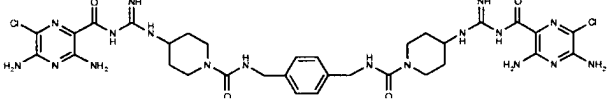
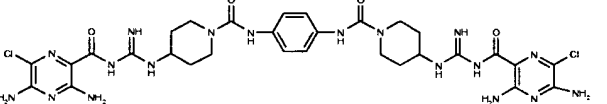
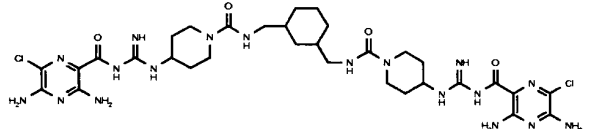
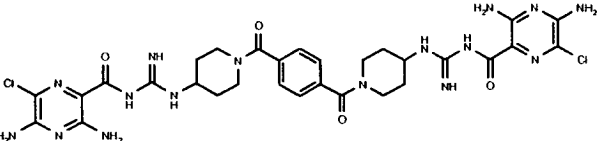
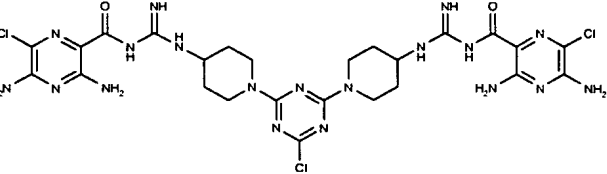
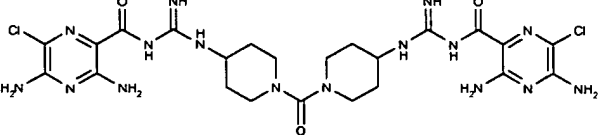
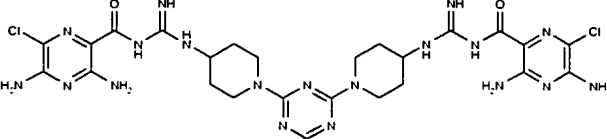
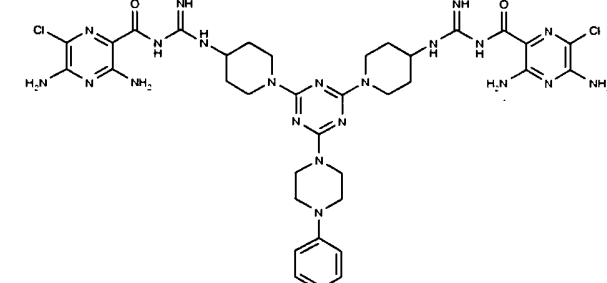
#### EJEMPLOS

Los compuestos de fórmula (I) que son también de fórmula (X):

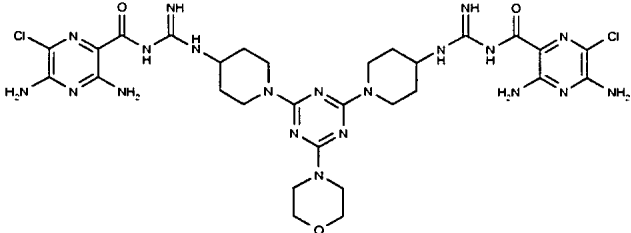
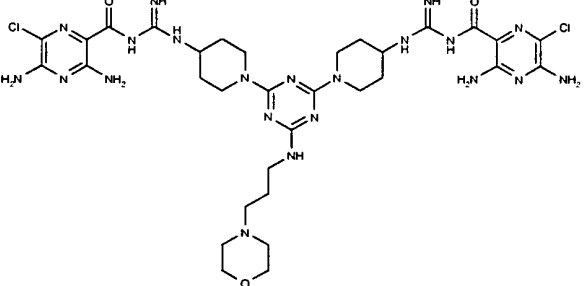
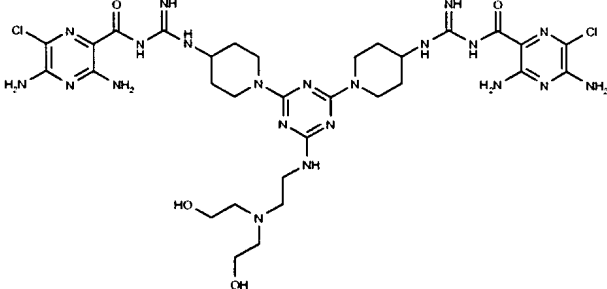
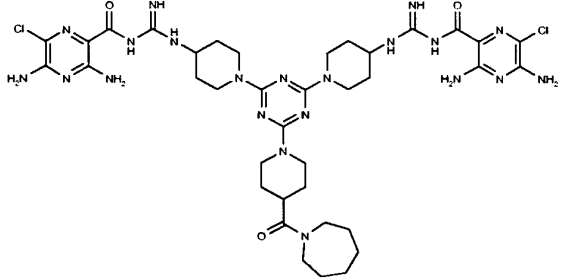
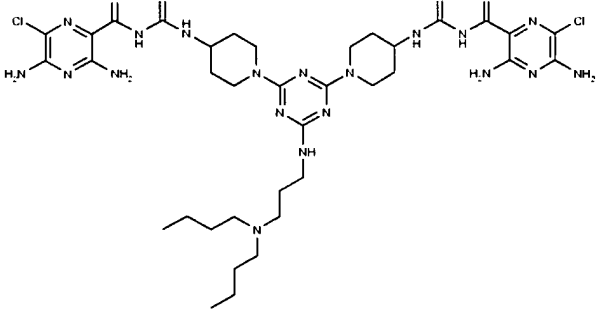


son mostrados en la Tabla 1 a continuación, estando descrito aquí más adelante el método de preparación.

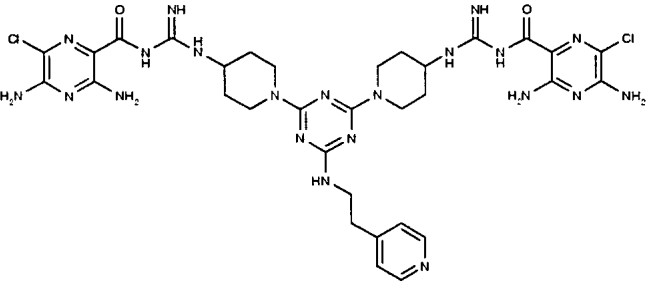
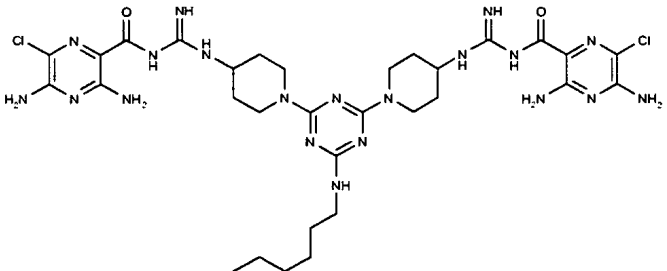
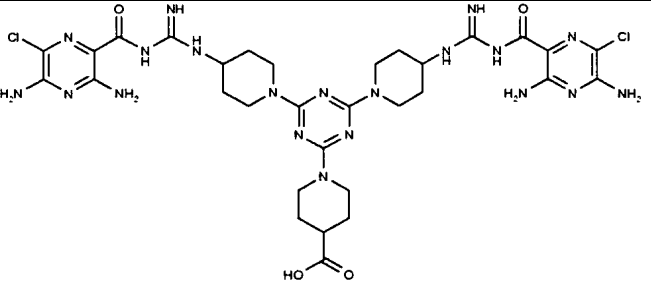
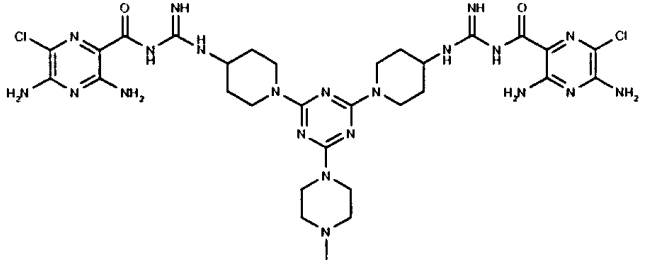
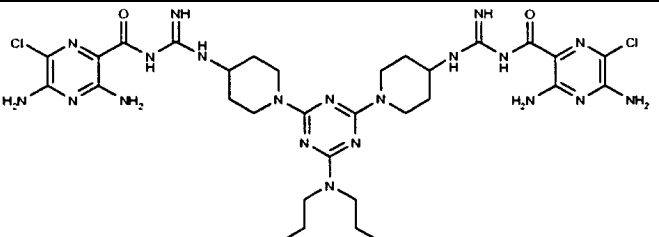
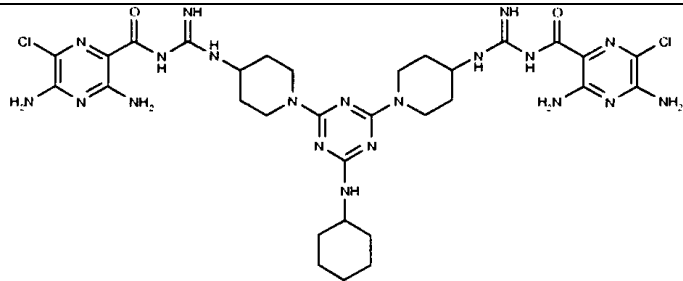
Tabla 1

Ej.	Estructura	M/z [M+H] <sup>+</sup> o [M+2H] <sup>2+</sup>
1		813
2		785
3		819
4		378 [M+2H] <sup>2+</sup>
5		739
6		651
7		701
8		432 [M+2H] <sup>2+</sup>

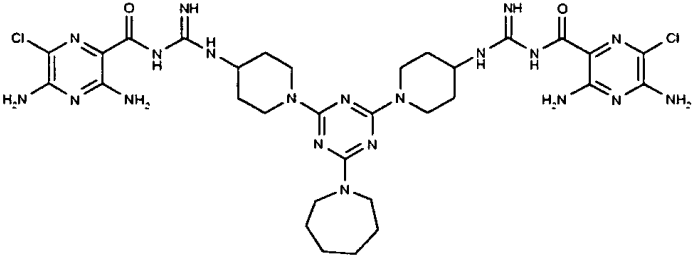
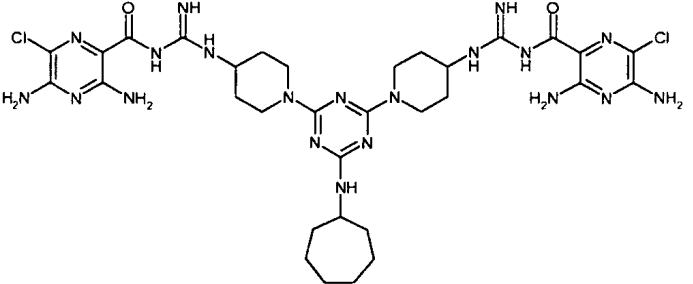
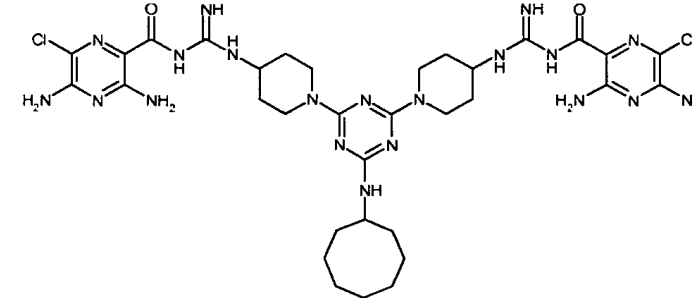
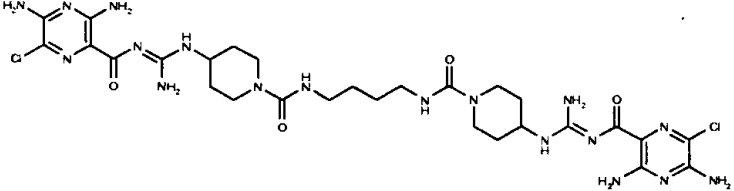
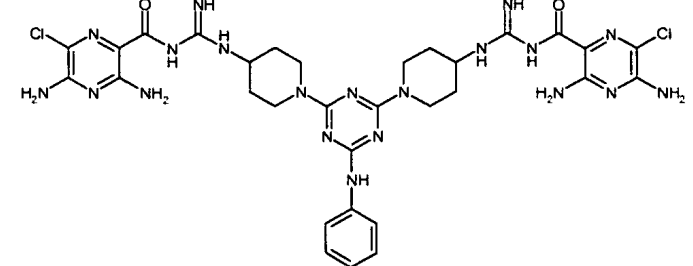
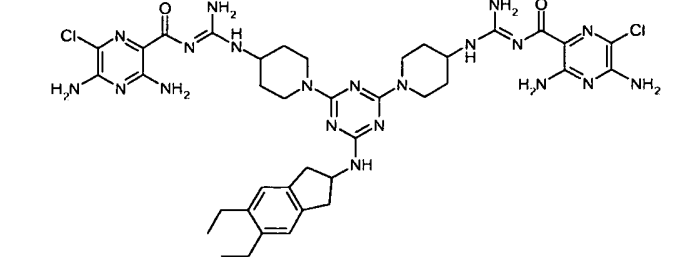
(continuación)

Ej.	Estructura	M/z [M+H] <sup>+</sup> o [M+2H] <sup>2+</sup>
9		787
10		846
11		849
12		910
13		887

(continuación)

Ej.	Estructura	M/z [M+H] <sup>+</sup> o [M+2H] <sup>2+</sup>
14		824
15		801
16		829
17		800
18		801
19		799

(continuación)

Ej.	Estructura	M/z [M+H] <sup>+</sup> o [M+2H] <sup>2+</sup>
20		800
21		813
22		827
23		765
24		
25		890



(continuación)

Ej.	Estructura	M/z [M+H] <sup>+</sup> o [M+2H] <sup>2+</sup>
26		745
27		833
28		898
29		442 [M+2H] <sup>2+</sup>
30		1031

## Condiciones Generales

5

Se corren los espectros de masa sobre un sistema de Espectrómetro de Masas/HPLC 600/ZQ de Waters de acceso abierto utilizando ionización por electrospray. [M+H]<sup>+</sup> y [M+2H]<sup>2+</sup> se refieren al peso molecular no isotópico.

- DCM diclorometano  
 10 DIPEA diisopropiletilamina  
 DMF dimetilformamida  
 DMSO dimetil sulfóxido  
 EtOAc acetato de etilo  
 EtOH etanol  
 15 HATU dimetilamino-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil- amonio; hexafluorofosfato  
 IPA isopropanol  
 MeCN acetonitrilo  
 MeOH metanol  
 NMP N-metilpirrolidona  
 20 TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético  
THF tetrahidrofurano

5 Donde se especifican formas Salinas de los compuestos, se omite la estequiometria del contraión. La persona experta se dará cuenta que el compuesto no se limita a la forma mono de la sal y que puede existir como una sal doble, una sal triple u otras estequiometrias compuesto : contraión.

**Ejemplo 1 Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)) bis(azanodiil) bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

10 Etapa 1: Bencil(1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(azanediil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis (azanodiil)bis((3,5-diamino-6-cloro pirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato

15 A una suspensión de ácido (4-carboximetil-fenil)-acético (0,5 g, 2,57 mmol) en DCM seco (10 mL) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se le añade TEA (0,7 mL, 5,14 mmol) seguido por difenilfosforil azida (1,1 mL, 5,14 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, se trata la mezcla con una solución de bencil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(piperidin-4-ilamino)metilencarbamato (Compuesto intermedio C) (1,72 g, 3,9 mmol) y TEA (0,7 mL, 5,14 mmol) en DCM/DMF (10 mL). Se calienta la mezcla resultante a 38°C durante la noche y luego se le permite que enfríe hasta temperatura ambiente. Se remueve el solvente al vacío y la purificación del producto  
20 crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH 9:1 produce el compuesto del título.

Etapa 2: Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis (azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida).

25 Se calienta una suspensión de bencil(1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis((3,5-diamino-6-cloro pirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato (etapa 1) (0,2 g, 0,18 mmol) en HBr al 33% en ácido acético (5 mL) a 45°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se remueve el solvente al vacío y se trata el crudo lentamente con agua (aprox. 20 mL) hasta que precipita un sólido. Se recoge el sólido por filtración y se lava con agua, MeOH y éter para producir el compuesto del  
30 título.  $[M+H]^+ 813$

**Ejemplo 2 Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis (azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

35 Este compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 1 reemplazando el 1,4-bis-isocianatometil-benceno (preparado *in situ*) con 1,4-fenilendiisocianato.  $[M+H]^+ 785$

**Ejemplo 3 Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(ciclohexan-1,3-diilbis(metilen))bis(azanodiil))bis(oxometilen)bis (piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

40 Este compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 1 reemplazando el 1,4-bis-isocianatometil-benceno (preparado *in situ*) con 1,3-bis-isocianatometil-ciclohexano.  $[M+H]^+ 819$

**Ejemplo 4 Clorhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilen)bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

Etapa 1: tert-butil (1,1'-(1,4-fenilen)bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis((3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato

50 Una suspensión agitada de diclorhidrato de [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona (Compuesto intermedio D) (1,1 g, 3,32 mmol) en DMF (27,5 ml) se trata con TEA (8,5 ml) y luego se agita a temperatura ambiente. Se añade el compuesto intermedio A (2,5 g, 6,99 mmol) y se calienta la mezcla resultante a 60 °C durante 2 días. Se filtra luego la mezcla de reacción mientras está aún caliente al vacío y se seca el sólido resultante al vacío para producir el producto como un sólido de color blanco,  $[M+H]^+ 955$

Etapa 2

5 Se suspende el producto de la etapa 1 en HCl 4,0 en 1,4-dioxano (2,15 ml, 8,6 mmol) y 1,4 dioxano (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 días. Se remueve el solvente al vacío y se liofiliza el sólido para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  755.

**Ejemplo 5 N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil))bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

10 Se enfría una solución de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-piperidin-4-ilcarbamimidoil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto intermedio E) (8,0 g, 20,7 mmol) y DIPEA seco (25 mL) en DMF (80 mL) a 0°C y se la trata con una solución de triclorotriazina (1,9 g, 10,4 mmol) en DMF (20 mL). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se le permite a la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente durante la noche. Se trata luego la mezcla con MeCN (500 mL) añadido gota a gota mientras se agita vigorosamente durante 1 hora. La suspensión fina resultante se recolecta por filtración al vacío y se lava con MeCN (2 x 250 mL). Se sónica luego el sólido en MeCN a 0°C, se filtra y se seca al vacío para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  739

**Ejemplo 6 Clorhidrato de N,N'-(1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

Etapa 1: Clorhidrato de tert-butil (1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis((3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato

25 Se trata una suspensión de bis(4-aminopiperidin-1-il)metanona (Compuesto intermedio F) (43 mg, 0,11 mmol) y el Compuesto intermedio A (90 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 mL) con TEA (100 mg, 1,0 mmol) y se calienta a 70°C durante 48 horas. La purificación de la mezcla de reacción por medio de cromatografía en columna en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - HCl al 0,1 %) produce el compuesto del título en solución en 30 ml de eluyente (acetonitrilo en agua - HCl al 0,1%).  $[M+H]^+$  850

Etapa 2: Clorhidrato de N,N'-(1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)

35 El clorhidrato de tert-butil(1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis((3,5-diamina-6-cloropirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato (0,25 mmol) en 30 mL de eluyente (acetonitrilo en agua - HCl al 0,1%) es tratado con TFA (4 mL) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se remueve el solvente al vacío y la purificación por medio de cromatografía en columna en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - HCl al 0,1%) produce el compuesto del título.  $[M+H]^+$  651

**Ejemplo 7 Clorhidrato de N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil))bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

Este compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 6 reemplazando la bis(4-aminopiperidin-1-il)metanona .4HCl (Compuesto intermedio F) con 1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)dipiperidin-4-amina. 4HCl.  $[M+H]^+$  701

**Ejemplo 8 Acetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil))bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

50 Se trata una solución de N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil))bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil))bis(iminometilen))bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (0,25 g, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) con N-fenilpiperazina (0,275 g, 1,70 mmol) y se agita a 30°C durante la noche. Se añade gota a gota MeCN (3 mL) a la mezcla agitada y se recoge el precipitado amarillo resultante por filtración. Se disuelve el precipitado en MeOH y se carga seco sobre sílice. La purificación por medio de cromatografía instantánea sobre sílice eluyendo con

1:MeOH/DCM - NH<sub>3</sub> al 4% produce un sólido que s purificado adicionalmente por recristalización a partir de ácido acético /EtOH para producir el compuesto del título. [M+2H]<sup>2+</sup> 432

5 **Ejemplo 9 N,N'-(1,1'-(6-morfolino-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

Este compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 8 reemplazando la N-fenilpiperazina con morfolina. [M+H]<sup>+</sup> 787

10 **Ejemplo 10 Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(3-morfolinopropilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

15 Se trata una solución de N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(iminometilen) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (0,15 mg, 20 mmol) en NMP (0,5 mL) con 3-(N-morfolino)propilamina (29 mg, 0,2 mmol) y luego se agita a 50°C durante la noche. La purificación por HPLC semipreparativa dirigida a masas produce el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 846

**Ejemplos 11 a 22**

20 Estos compuestos, a saber

- Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)etilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 11);
- 25 • Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepan-1-carbonil)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 12);
- Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutilamino)propilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamide) (Ejemplo 13);
- 30 • Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(2-(piridin-4-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 14);
- Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(hexilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 15);
- 35 • Trifluoroacetato del ácido 1-(4,6-bis(4-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)guanidino)piperidin-1-il)1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 16);
- 40 • Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 17);
- Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(dipropilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 18);
- 45 • Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 19);
- Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 20);
- 50 • Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil) bis(azanodiil)bis (iminometilen)bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)) (Ejemplo 21); y

- N,N'-(1,1'-(6-(ciclooctilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(iminometilene)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 22),

se preparan en forma análoga al Ejemplo 10 reemplazando la 3-(N-morfolino)propilamina con la amina apropiada.

5

**Ejemplo 23 Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(Butano-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil) bis (aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

10

Etapa 1: N,N'-(1,1'-(Butano-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis((benciloxi-carbonilamino)metan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)

15

Se agita una mezcla que contiene bencil(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido) (metiltio)metilencarbamato (Compuesto intermedio B) (18,6 g, 45,0 mmol) y N,N'-(butano-1,4-diil)bis(4-aminopiperidin-1-carboxamida) (Compuesto intermedio F) (6,3 g, 15,4 mmol) en DMF (420 mL) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno a 50°C durante 3 días. Se filtra en caliente la mezcla de reacción, se añade amino metil poliestireno (resina de depuración) y se agita la mezcla a 50°C durante la noche. Se filtra y lava la resina con DMF, se concentra luego el filtrado al vacío para producir un residuo sólido que se redisuelve en la cantidad mínima de DMF, y se añade gota a gota a una solución agitada de MeCN a temperatura ambiente, produciendo un sólido. Este es filtrado, lavando con MeCN para producir el compuesto del título como un sólido.  $[M+H]^+$  1033

20

Etapa 2: Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(Butan-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen) bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloro pirazin-2-carboxamida)

25

Se agita N,N'-(1,1'-(Butan-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis ((benciloxi-carbonilamino)metan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (646 mg) y HBr al 33% en ácido acético (6 mL) en agua (1.5 mL) a 50°C durante la noche. Se remueve el solvente al vacío y se purifica el residuo crudo resultante por recristalización a partir de MeOH/IPA. Se purifica adicionalmente el residuo por medio de trituración con MeOH/EtOH seguido por MeOH/IPA para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  765

30

**Ejemplo 24 Trifluoroacetato de N,N'-(1,1'-(6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamid)**

35

Se agita una solución de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-piperidin-4-ilcarbamidil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto intermedio E) (200 mg, 0,52 mmol), (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)fenilamina (60 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (205 mg, 1,6 mmol) en NMP (4 mL) a 35°C durante la noche. Se añade luego la mezcla de reacción gota a gota al MeCN y se recoge el sólido blanco resultante por medio de filtración. Se disuelve el sólido en MeCN:agua en proporción 1:1 (TFA al 0,1%) (60 mL), se enfría y se lo deja así durante 4 días. Se filtra la suspensión resultante para producir el compuesto del título como un sólido.

40

**Ejemplo 25 N,N'-(1,1'-(6-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

45

Se suspenden N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil) bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (250 mg, 0,34 mmol) y clorhidrato de 5,6-dietilindan-2-ilamina (225 mg, 1,00 mmol; ver Prashad et al., Org Process Res Dev, Vol. 10, No. 1, páginas 135 - 141 (2006)) en DMF (1 ml) con DIPEA (350 ml, 260 mg, 2,00 mmol) en un vial para microondas Biotage de 0,5 - 2,0 ml. Se sella el vial y, se calienta la reacción utilizando irradiación de microondas durante 24 horas a 60°C, seguido por 22,5 horas a 70°C. La precipitación por medio de la adición de la mezcla de reacción a acetonitrilo (50 ml) produce una mezcla del compuesto del título y N,N'-(1,1'-(6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) como un sólido de color gris. La purificación por medio de HPLC preparativa dirigida a masas seguido por trituración con éter dietílico produce el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido.  $[M+H]^+$  890

50

**Ejemplo 26 N,N'-(1,1'-(6-(Dimetilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida)**

Este compuesto se prepara como un subproducto en la síntesis del Ejemplo 25.  $[M+H]^+$  745

5

**Ejemplos 27 - 29**

Estos compuestos, a saber

10 • N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 27);

• N,N'-(1,1'-(6-(2,2-difeniletilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 28); y

15

• N,N'-(1,1'-(6-(ciclododecilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-iliden)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 29),

se preparan a partir de N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometileno)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) en forma análoga al Ejemplo 25 reemplazando el clorhidrato de 5,6-dietilindan-2-ilamina con la amina apropiada.

20

**Ejemplo 30 Bencil (1,1'-(Z)-but-2-ene-1,4-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(piperidin-4,1-diil)bis(azanodiil)bis((3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato**

25

Se calienta una solución del éster fenílico del ácido ((Z)-4-fenoxicarbonilamino-but-2-enil)-carbámico (Compuesto intermedio J) (325 mg, 1,0 mmol), bencil(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(piperidin-4-ilamino)metilencarbamato (Compuesto intermedio C) (1,25 g, 2,2 mmol) y TEA (0,6 ml, 4,4 mmol) en DMF (4 ml) a 60 °C durante la noche. Se trata la mezcla con agua y se la deja que permanezca a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade IPA (20 ml) al sólido resultante y se filtra la mezcla para producir el compuesto del título como un sólido.  $[M+H]^+$  1031

30

Preparación de compuestos intermedios

35 **Compuesto intermedio A: tert-Butil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metiltio)metilén carbamato**

Etapa 1: Ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico de litio

40 Se trata una suspensión agitada del éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (110 g, 542,9 mmol) en MeOH (500 mL) a 5 - 10 °C (baño de hielo) gota a gota con una suspensión de hidróxido de litio (46,6 g, 1111 mmol) en agua (500 mL). Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 5 horas luego se enfría a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se recoge el precipitado resultante por medio de filtración y se seca en un horno al vacío para producir el compuesto del título como la sal de litio (dihidratada).  $[M-Li]^+$  187

45 Etapa 2: tert-Butil amino(metiltio)metilencarbamato

50 Se trata una suspensión agitada de sulfato de S-metil-iso-tiourea (10 g, 35,9 mmol) en tolueno (75 mL) con NaOH 4 M (15 mL) a temperatura ambiente. Se añade a la mezcla de dos fases di-tert-butil dicarbonato (3,27 g, 15 mmol) en una porción. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se calienta a 60 °C durante la noche. Se separa la porción orgánica, se lava con solución de salmuera, luego se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío hasta un aceite viscoso, que cristaliza al alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

Etapa 3: tert-Butil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metiltio)metilén carbamato

Se trata una suspensión con agitación de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico de litio (22,6 g, 98,03 mmol) en DMF (400 mL) en porciones con HATU (41 g, 107,83 mmol), bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añade tert-butil amino(metil)metilencarbamato (20,5 g, 107,83 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales luego se calienta a 50°C y se agita durante la noche. Se filtra en caliente el precipitado resultante, se lava con agua y se seca en un horno al vacío (40°C) durante la noche para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  361

10 **Compuesto intermedio B: Bencil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metil) metilén carbamato**

A una solución agitada de yodhidrato de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Compuesto intermedio I) (50 g, 0,129 mol) en TF seco (1 L) se le añade TEA (18 mL, 0,129 mol), seguido por N-(benciloxycarbonilo)-succinimida (32,1 g, 0,129 mol). Se calienta luego la mezcla de reacción a reflujo (66°C) durante 6 horas. Se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente, luego se concentra al vacío hasta un sólido de color amarillo. Se suspende el crudo en EtOAc (500 mL) y agua (500 mL) y se tritura vigorosamente por un período de 30 minutos. Se filtra y se seca la suspensión resultante en un horno al vacío (40°C) sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para producir el producto como un sólido de color amarillo pálido.  $[M+H]^+$  395

20 **Compuesto intermedio C: Bencil(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(piperidin-4-ilamino)metilén carbamato**

Etapa 1: tert-Butil 4-(2-(benciloxycarbonil)-3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)guanidino)piperidin-1-carboxilato

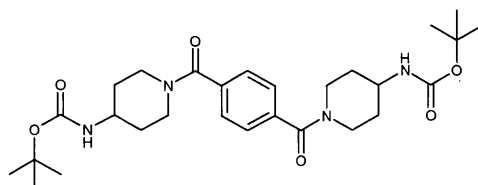
Se calienta a reflujo una suspensión de bencil(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metil) metilén carbamato (Compuesto intermedio B) (6,7 g, 17 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidino (4,1 g, 20,4 mmol) en TF seco (150 mL) durante la noche. Se remueve el solvente al vacío y se forma un sólido por la concentración. Se separa y retiene el sólido y se concentra el licor madre restante para formar un sólido. Se reparte el sólido entre EtOAc y agua y se seca la porción orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y parte se concentra al vacío y luego se deja que cristalice. Se filtran los cristales y combinan con el sólido retenido para producir el producto del título.  $[M+H]^+$  547

30 Etapa 2: Bencil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(piperidin-4-ilamino)metilén carbamato

Se trata una suspensión de tert-butil 4-(2-(benciloxycarbonil)-3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)guanidino)piperidin-1-carboxilato (Etapa 1) (6,3 g, 11,5 mmol) en dioxano (250 mL) y MeOH (pequeño volumen) con HCl 4 M en dioxano (40 mL) y se deja agitar durante la noche a 40°C. Se filtra la suspensión resultante y se reparte el sólido entre agua (800 mL) y EtOAc (800 mL). Se añade NaOH 1 M para ajustar el pH en pH 8 y se separa la porción orgánica, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y concentra al vacío para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  447

40 **Compuesto intermedio D: [4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[4-amino-piperidin-1-il)-metanona**

Etapa 1:



Bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se añade lentamente una solución de cloruro de tereftaloilo (50,7 g, 0,249 mol) en DMF (200 mL) a una mezcla de 4-(N-Boc-amino)piperidina (100 g, 0,499 mol) y trietilamina (104 mL, 0,749 mol) en DMF (800 mL). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se forma una suspensión de color blanco y se detiene la mezcla resultante lentamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) y agua (500 mL). Se agita la suspensión resultante durante 30 minutos y se filtra al vacío para producir un sólido de color blanco. Se seca el sólido al vacío a 45°C para producir el producto requerido.  $[M+H]^+$  531

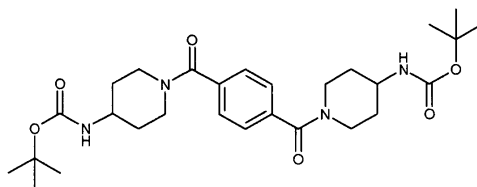
Etapa 2: Diclorhidrato de [4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona

Una mezcla que contiene el producto de la *Etapa 1* (50 g, 0,09 mol) en 1,4-dioxano (236 ml), es tratada con HCl 4 M en dioxano (236 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra la suspensión resultante al vacío y se lava con éter dietílico (3 x 200 ml) para producir el producto deseado. Se seca al vacío el sólido recuperado durante 2 días para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  331

Alternativamente, se puede llevar a cabo la *Etapa 2* en presencia de TMSI en DCM a temperatura ambiente para producir [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona

**Compuesto intermedio D - Ruta alternativa de síntesis de [4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona**

Etapa 1:



Se trata gota a gota una solución de cloruro de tereftaloilo (1,02 g, 5,0 mmol) en DMF (10 mL) bajo una atmósfera inerte de argón con una solución de 4-(N-Boc-amino)piperidina (2,00 g, 10,0 mmol) durante 20 minutos. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se añade gota a gota TEA (2,09 mL, 15,0 mmol). Se forma una suspensión de color blanco y se continúa la agitación durante 2 horas. Se lava la mezcla resultante con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) y agua (100 mL). Se filtra la mezcla resultante al vacío utilizando papel para separación de fases para producir un sólido de color blanco. Se seca el sólido al vacío a  $45^\circ\text{C}$  para producir el producto requerido.  $[M+H]^+$  531

Etapa 2: Dibromhidrato de [4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona

Se agita una mezcla que contiene el producto de la *Etapa 1* (1,34 g, 2,53 mmol) en HBr al 33% en ácido acético (13,4 mL, 25,3 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la suspensión resultante con DCM (10 - 20 mL) y se filtra al vacío. Se seca el sólido recuperado al vacío durante 2 días para producir el compuesto del título.  $[MH^+ 331.16]$

Alternativamente, se puede llevar a cabo la *Etapa 2* en presencia de HCl 4 M en dioxano para producir diclorhidrato [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

**Compuesto intermedio E: Clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-piperidin-4-ilcarbamimidoil)pirazin-2-carboxamida**

Se agita una solución de yodhidrato de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (7,2 g, 18,4 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (5.5 g, 27.5 mmol) en DMF (40 mL) y se calienta a  $50^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Se diluye la mezcla con agua (150 mL) y se sónica durante 2 horas. Se recolecta la suspensión resultante por medio de filtración y se suspende en HCl 4 M en dioxano (40 mL). Se añade MeOH (20 mL) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtra. Se lava el sólido con EtOH (2 x 10 mL) y se seca para producir el compuesto del título.  $[M+H]^+$  313

**Compuesto intermedio F: Clorhidrato de bis(4-aminopiperidin-1-il)metanona**

Etapa 1: tert-Butil 1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil)dicarbamato



5 Se trata una solución agitada enfriada (0°C), de 4-N-Boc-amino-piperidina (2,0 g, 10,2 mmol) en DCM (8 mL) gota a gota con una solución de trifosgeno (0,503 g, 1,7 mmol) en DCM (8 mL). Se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y luego se continúa la agitación durante 2 horas adicionales después de lo cual se reparte la mezcla entre DCM y NaOH 1 M. Se separa la porción orgánica, se lava con HCl 1 M, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado seco y concentrado al vacío para producir el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 427

Etapa 2: Bis(4-aminopiperidin-1-il)metanona

10 Se agita una solución de tert-butil 1,1'-carbonilbis(piperidin-4,1-diil)dicarbamato (1,0 g, 2,3 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 mL) y MeOH (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se remueve el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. [M+H]<sup>+</sup> 227

**Compuesto intermedio G: Clorhidrato de 1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)dipiperidin-4-amina**

15 Este compuesto se prepara en forma análoga al Compuesto intermedio F reemplazando el trifosgeno con 2,4-dicloro-1,3,5-triazina.

La *Etapa 1* se lleva a cabo en TF.

20 **Compuesto intermedio H: N,N'-(Butano-1,4-diil)bis(4-aminopiperidin-1-carboxamida)**

Etapa 1: tert-Butil 1,1'-(butano-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)dicarbamato

25 Se trata una solución de 4-N-Boc-aminopiperidina (1,0 g, 4,99 mmol) y DCM seco (20 mL) con 1,4-diisocianatobutano (317 mL, 2,49 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra y lava la suspensión resultante con DCM para producir el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 541

Etapa 2: N,N'-(Butano-1,4-diil)bis(4-aminopiperidin-1-carboxamida)

30 Se trata una suspensión de tert-butil 1,1'-(butano-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil)dicarbamato (1,26 g, 2,33 mmol) en MeOH (10 mL) con TFA (25 mL) seguido por agua (cantidad catalítica) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 5 días. Se removieron al vacío DCM, MeOH y TFA y se diluye el residuo con un pequeño volumen de agua y se neutraliza por medio de adición de NaOH 4 M. Se deja cristalizar la mezcla en un ambiente frío (helado) durante la noche y se filtran y secan los cristales resultantes al vacío para producir el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 341

**Compuesto intermedio I: 1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea**

40 Se trata una suspensión en agitación de tert-butil (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido) (metiltio)metilén carbamato (Compuesto intermedio A) (200 mg, 0,554 mmol) en DCM (10 mL) gota a gota con TFA (0,412 mL, 5,543 mmol) disuelta en DCM (5 mL), resultando en una solución amarilla. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se remueven los solventes al vacío para producir un aceite amarillo que contiene una pequeña cantidad de sólido. Se disuelve el aceite en agua y se remueve el sólido no disuelto por medio de filtración. Se torna básico el filtrado acuoso a pH 9 con NaHCO<sub>3</sub> y se recoge el precipitado resultante por medio de filtración y se seca en un horno al vacío (40°C) durante la noche para producir el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 261

**Compuesto intermedio J: Éster fenílico del ácido ((Z)-4-fenoxicarbonilamino-but-2-enil)-carbámico**

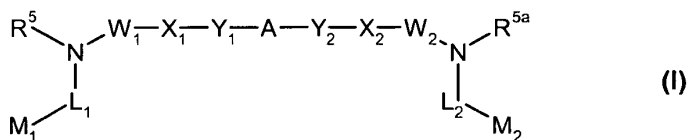
50 Se trata una solución agitada de fenil clorofornato (3,4 g, 22 mmol) en DCM (70 ml) gota a gota con una solución de piperidina (1,9 g, 24 mmol) en DCM (10 ml). A esta mezcla se le añade gota a gota (Z)-but-2-en-1,4-diamina (preparada de acuerdo con el procedimiento de Fabiano et al, Synthesis, (2), 190(2); 1987) en DCM (20 ml) durante 15 minutos. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas y se reparte entre DCM y agua. Se separa la porción orgánica y se lava con agua, HCl 0,5 M (2x), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (2x), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se

concentra al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 - 1% en DCM produce el compuesto del título;  $[M+H]^+$  327.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

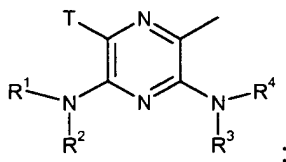
5



o tautómeros, o estereoisómeros, o solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

10

M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> son independientemente

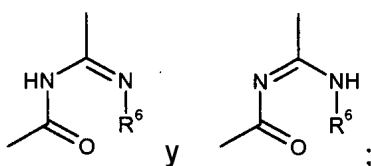


15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilcarboxilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>14</sub> miembros opcionalmente sustituido por R<sup>14</sup>, o

20

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>14</sub> miembros opcionalmente sustituido por R<sup>14</sup>;

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de:



25

R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilcarboxilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alcoxi alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carboxílico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros;

30

W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>;

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son independientemente alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub> -; o alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> amino;

35

A se selecciona de un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11a</sup>CO-, -CO-(alquileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquilenileno C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, - (C=O), -CO-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO NR<sup>11a</sup>-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileno C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)- NR<sup>11</sup>CO-, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

40

Z se selecciona del grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, del grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

T se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros;

5 en donde cada grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hidroxialcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, aralcoxi C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, SH, S(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), SO<sub>2</sub>(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), SO(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>) donde el grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>15</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>16</sup>, O(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11</sup>-(C=O)O-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)-R<sup>15</sup>, ciano, oxo, carboxi, nitro, alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> carbonilo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino(hidroxil)alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, donde R<sup>15</sup> es un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>16</sup> es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por un grupo OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> miembros, CO<sub>2</sub>H, (C=O) - un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>,

10 y en donde cada grupo alquileo, a menos que se especifique otra cosa, está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, carboxi, carboxi-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, nitro, ciano, R<sup>15</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> o un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>16</sup>;

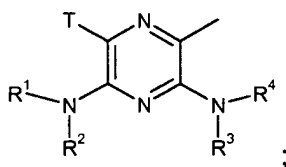
15 cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, un grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por -COOH o alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por CO<sub>2</sub>H alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, cuando R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ellos pueden estar opcionalmente mono o disustituidos por un grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub>, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, alquilamino C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por OH o un di(alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)amino opcionalmente sustituido por OH;

20 R<sup>11a</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>; y

R<sup>14</sup> se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, OH, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>14</sub>, y O-aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>14</sub>.

25 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

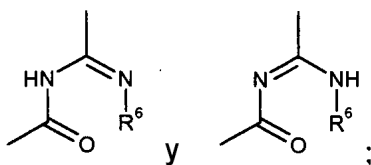
M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> son



40

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>5a</sup> son H;

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de:



45

R<sup>6</sup> es H;

W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>;

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son independientemente alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub> o alquilamino C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>;

5 A se selecciona de un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11a</sup>CO-, - (C=O), -CO-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, -CO-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-CO-, - CONR<sup>11a</sup>-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)-Z-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>8</sub>)- NR<sup>11a</sup>CO-, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

10 Z se selecciona del grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub>, o

15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno al cual están enlazados, forman un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido por CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> miembros, cuando R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> son alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> pueden estar opcionalmente mono o disustituidos por un grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>, un grupo heterocíclico de C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> miembros, o un di(alquil C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)amino opcionalmente sustituido por OH;

20 T se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, y un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros;

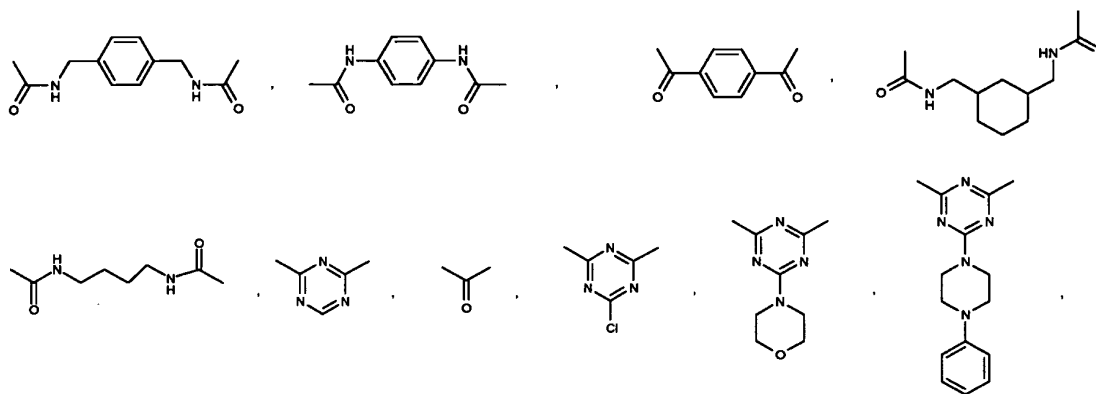
en donde cada grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa está opcionalmente independientemente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hidroxialcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-

25 N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, aralcoxi C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, aralquilo C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>, SH, S(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), SO<sub>2</sub>(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) SO(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-grupo carbocíclico) donde el grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>15</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, un alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> sustituido por R<sup>16</sup>, O(alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)-NR<sup>11</sup>C(C=O)O-(alquileo C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)-R<sup>15</sup>, ciano, oxo, carboxi, nitro, alquilcarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, amino(hidroxil)alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> y

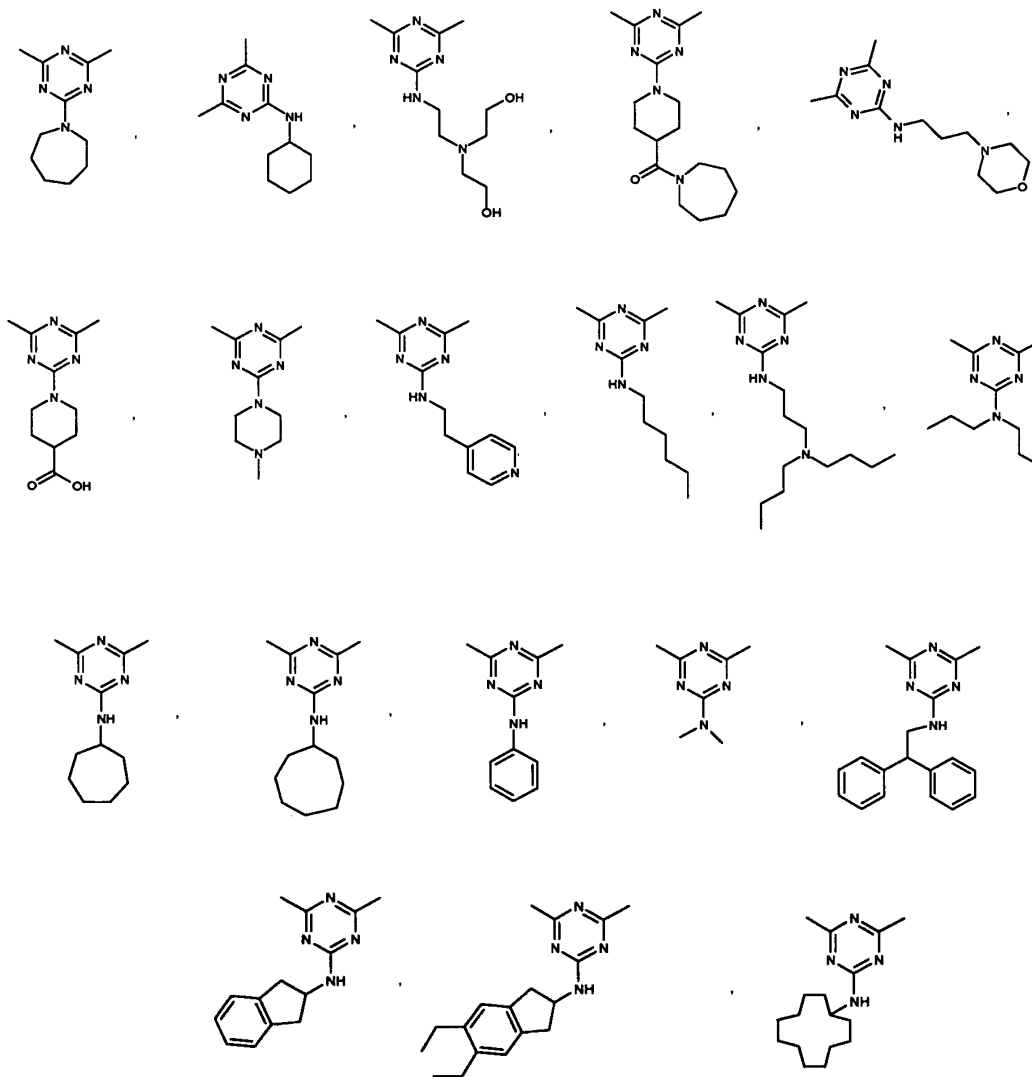
30 alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, donde R<sup>15</sup> es un grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, R<sup>16</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, grupo carbocíclico aromático de C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> miembros, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>; y

35 R<sup>11a</sup> es H.

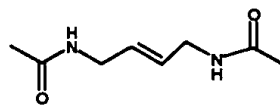
3. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 o a la Reivindicación 2, en donde A se selecciona de:



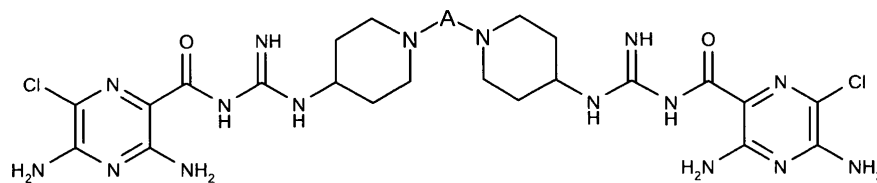
40



5 y



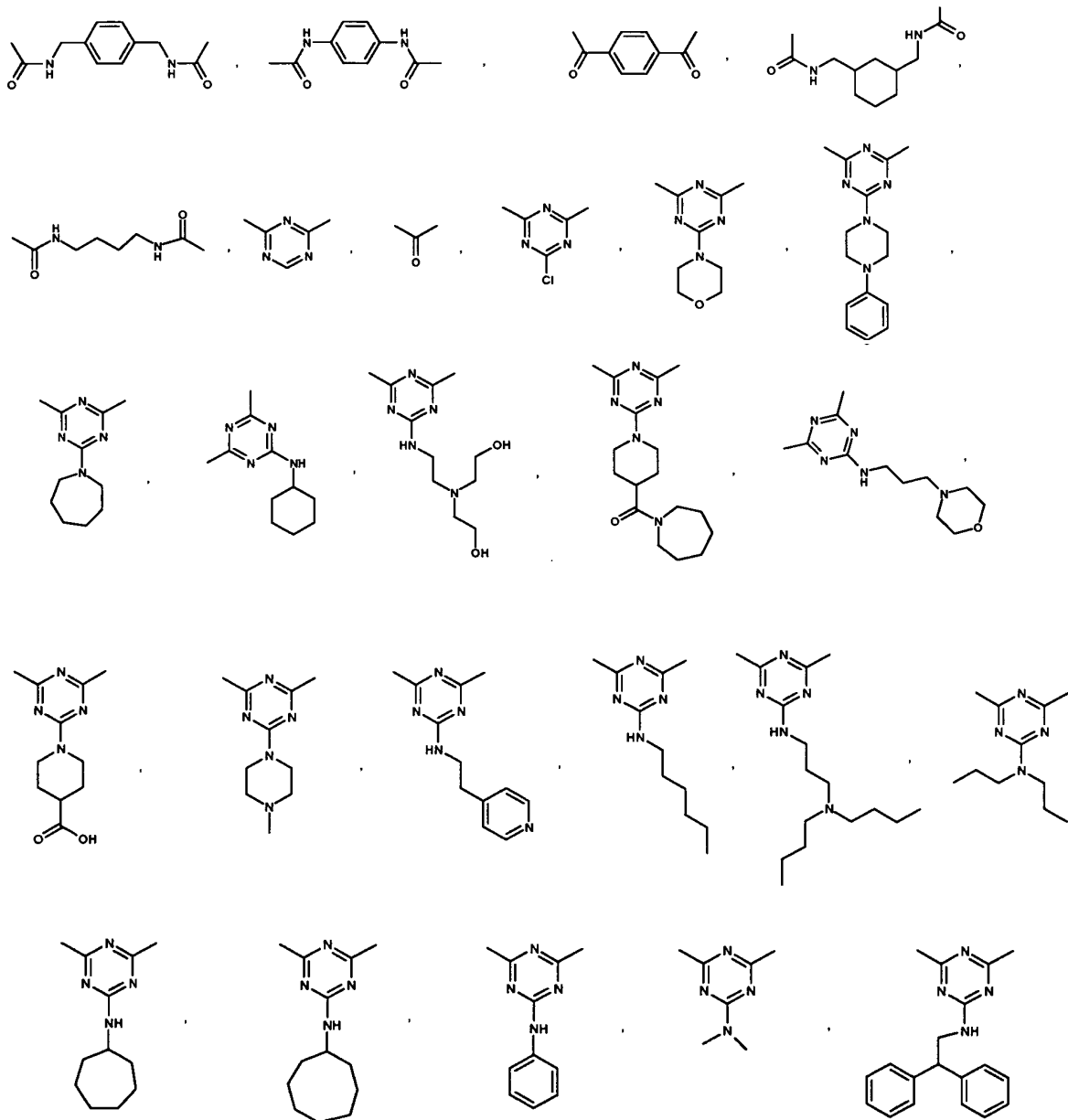
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (Ia):



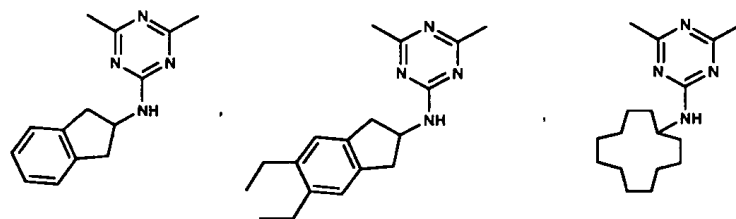
(Ia)

10

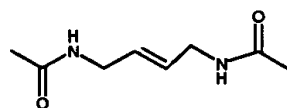
o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A se selecciona de:



5



y



10

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado de:

- N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(azanodiil) bis(oxometilen)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanodiil)) bis (oxometilen) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 5 N,N'-(1,1'-(ciclohexan-1,3-diilbis(metilen)) bis (azanodiil) bis (oxometilen) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(1,4-fenilen) bis (oxometilen) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 10 N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil) bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 15 N,N'-(1,1'-(6-(4-feni) piperazin-1-i) -1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-morfolino-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(3-morfolinopropilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 20 N,N'-(1,1'-(6-(2-(bis(2-hidroxietyl) amino) etilamino) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepan-1-carbonil) piperidin-1-il) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutilamino)propilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 25 N,N'-(1,1'-(6-(2-(piridin-4-il) etilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(hexilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 30 Ácido 1-(4,6-bis(4-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil) guanidino) piperidin-1-il) -1,3,5-triazin-2-il) piperidin-4-carboxílico;
- N,N'-(1,1'-(6-(4-metilpiperazin-1-il) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(dipropilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 35 N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexilamino) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-il) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 40 N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexi) amino) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(ciclooctilaminoil)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (iminometilen) bis (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(Butan-1,4-diilbis(azanodiil))bis(oxometilen) bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-ilidan) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 45 N,N'-(1,1'-(6-(fenilamino) -1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)) bis(azanodiil)bis(iminometilen)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-indan-2-ilamino) -1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-ilidan)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- 50 N,N'-(1,1'-(6-(Dimetilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil)) bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-ilidan)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);
- N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihidro-1H-indan-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil) bis (piperidin-4,1-diil) bis (azanodiil) bis (aminometan-1-il-1-ilidan)bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);



N,N'- (1,1'- (6- (2,2-difeniletilaminoil,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-ilidan) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida);

N,N'- (1,1'- (6- (ciclododacilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperidin-4,1-diil))bis(azanodiil)bis(aminometan-1-il-1-ilidan) bis(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida); y

5 Bencil (1,1'- (Z)-but-2-en-1,4-diil)bis(azanodii) bis(oxometilen) bis (piperidin-4,1-diil) bis(azanodiil)bis((3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbox amido)metan-1-il-1-ilidan)dicarbamato

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 para uso como un compuesto farmacéutico.

10 7. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5.

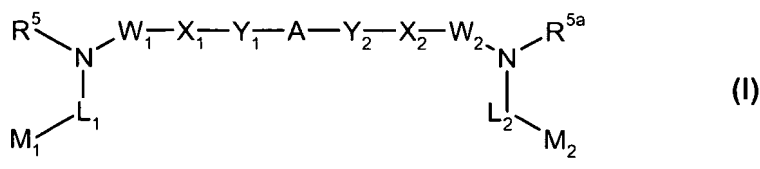
15 8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable por medio del bloqueo de un canal de sodio epitelial.

20 9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición alérgica o inflamatoria, particularmente una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

25 10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición alérgica o inflamatoria seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía, y queratoconjuntivitis.

11. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 con una sustancia farmacéutica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamina o antitusiva.

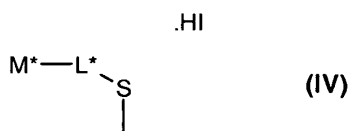
30 12. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I):



en donde

35 M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, NR<sup>5a</sup>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, y A son como se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

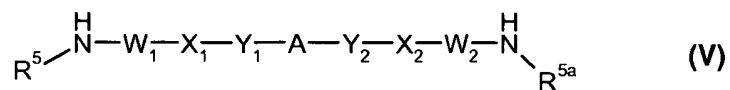


40 en donde

M\* es M<sub>1</sub> o M<sub>2</sub>;

L\* es L<sub>1</sub> o L<sub>2</sub>; y

45 M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y T son como se definió aquí anteriormente, con compuestos de fórmula (V):



5 en donde  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  y  $A$  están definidos aquí más arriba, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica; y en un solvente orgánico, por ejemplo, un solvente dipolar no prótico; y

(ii) recuperar el compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- EP 0017152 A [0052]
- US 3544571 A [0052]
- WO 2007021982 A [0065]
- WO 2006099256 A [0065]
- WO 2006127588 A [0065]
- WO 2004080972 A [0065]
- WO 2005026137 A [0065]
- WO 2005035514 A [0065]
- WO 2005075435 A [0065]
- WO 2004111014 A [0065]
- WO 2006101740 A [0065]
- WO 2004110352 A [0065]
- WO 2005120497 A [0065]
- US 20050176761 A [0065]
- US P6166037 A [0068]
- WO 0066558 A [0068]
- WO 0066559 A [0068]
- WO 04018425 A [0068]
- WO 04026873 A [0068]
- WO 0288167 A [0069]
- WO 0212266 A [0069]
- WO 02100879 A [0069]
- WO 0200679 A [0069]
- WO 0335668 A [0069]
- WO 0348181 A [0069]
- WO 0362259 A [0069]
- WO 0364445 A [0069]
- WO 0372592 A [0069]
- WO 0439827 A [0069]
- WO 0466920 A [0069]
- DE 10261874 [0069]
- WO 0000531 A [0069]
- WO 0210143 A [0069]
- WO 0382280 A [0069]
- WO 0382787 A [0069]
- WO 0386294 A [0069]
- WO 03104195 A [0069]
- WO 03101932 A [0069]
- WO 0405229 A [0069]
- WO 0418429 A [0069]
- WO 0419935 A [0069]
- WO 0426248 A [0069]
- WO 9219594 A [0069]
- WO 9319749 A [0069]
- WO 9319750 A [0069]
- WO 04018457 A [0069]
- WO 04018465 A [0069]
- WO 04018431 A [0069]
- WO 04018449 A [0069]
- WO 04019944 A [0069]
- WO 04019945 A [0069]
- WO 04045607 A [0069]
- WO 04037805 A [0069]
- WO 0242298 A [0069]
- WO 0075114 A [0069]
- WO 0416601 A [0069]
- EP 1440966 A [0069]
- JP 05025045 B [0069]
- WO 9318007 A [0069]
- WO 9964035 A [0069]
- US P20020055651 A [0069]
- WO 0142193 A [0069]
- WO 0183462 A [0069]
- WO 0266422 A [0069]
- WO 0270490 A [0069]
- WO 0276933 A [0069]
- WO 0324439 A [0069]
- WO 0342160 A [0069]
- WO 0342164 A [0069]
- WO 0372539 A [0069]
- WO 0391204 A [0069]
- WO 0399764 A [0069]
- WO 0416578 A [0069]
- WO 0422547 A [0069]
- WO 0432921 A [0069]
- WO 0433412 A [0069]
- WO 0437768 A [0069]
- WO 0437773 A [0069]
- WO 0437807 A [0069]
- WO 0439762 A [0069]
- WO 0439766 A [0069]
- WO 0445618 A [0069]
- WO 0446083 A [0069]
- WO 0480964 A [0069]
- WO 04108765 A [0069]
- WO 04108676 A [0069]
- EP 424021 A [0070]
- US P3714357 A [0070]
- US P5171744 A [0070]
- WO 0104118 A [0070]

- WO 9319751 A [0069]
- WO 9818796 A [0069]
- WO 9916766 A [0069]
- WO 0113953 A [0069]
- WO 03104204 A [0069]
- WO 03104205 A [0069]
- WO 0339544 A [0069]
- WO 04000814 A [0069]
- WO 04000839 A [0069]
- WO 04005258 A [0069]
- WO 04018450 A [0069]
- WO 04018451 A [0069]
- JP 2004107299 B [0072]
- WO 03099807 A [0072]
- WO 0200652 A [0070]
- WO 0251841 A [0070]
- WO 0253564 A [0070]
- WO 0300840 A [0070]
- WO 0333495 A [0070]
- WO 0353966 A [0070]
- WO 0387094 A [0070]
- WO 04018422 A [0070]
- WO 0405285 A [0070]
- US P20040167167 A [0071]
- WO 0474246 A [0071]
- WO 0474812 A [0071]
- WO 04026841 A [0072]

**Literatura citada en la descripción que no es de patente:**

- March's Organic Chemistry. 2001 [0050]
- 5 • Comprehensive Organic Transformations. VCH, 1989 [0050]
- Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Pergamon, 1995 [0050]
- Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991 [0050]
- **Greene; Wuts.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley y Sons, 1999 [0050]
- **Cragoe et al.** *J Med Chem*, 1967, vol. 10, 66 - 73 [0052]
- 10 • **Hirsh et al.** *J Pharm Exp Ther*, 2004 [0062]
- **Moody et al.** *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005 [0062]
- **Prashad et al.** *Org Process Res Dev*, 2006, vol. 10 (1), 135 - 141 [0107]
- **Fabiano et al.** *Synthesis*, 1987, vol. 190 (2) [0132]