

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

C07D 241/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07784388 .6**

96 Fecha de presentación: **11.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2035004**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Bloqueadores de canales de sodio pirazinoilguanidina sustituida con fenilo que tienen actividad agonista beta**

30 Prioridad:

09.06.2006 US 812077 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

**PARION SCIENCES, INC. (100.0%)
2525 MERIDIAN PARKWAY, SUITE 260
DURHAM, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, MICHAEL, ROSS;
HIRCH, ANDREW, J.;
BOUCHER, RICHARD, C. y
ZHANG, JIANZHONG**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 392 999 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

Bloqueadores de canales de sodio pirazinoilguanidina sustituida con fenilo que tienen actividad agonista beta.

5 DATOS DE SOLICITUD DE CONTINUACIÓN

La presente solicitud reivindica prioridad respecto a la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 60/812.077, presentada el 9 de junio, 2006.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere a bloqueadores de canales de sodio que tienen actividad agonista de receptores beta adrenérgicos. La presente invención también incluye una variedad de usos con estos bloqueadores de canales de sodio/agonistas de receptores beta adrenérgicos.

Descripción de los antecedentes

20 Las superficies mucosas en la interfase entre el entorno y el cuerpo han desarrollado una serie de "defensas innatas" es decir, mecanismos protectores. Una forma principal de dicha defensa innata es limpiar estas superficies con líquido. Típicamente, la cantidad de la capa líquida en una superficie mucosa refleja el equilibrio entre la secreción de líquido epitelial, que refleja a menudo la secreción de aniones (Cl^- y/o HCO_3^-) acoplada con agua (y un contraíón catiónico), y la absorción de líquido epitelial, que refleja a menudo la absorción de Na^+ , acoplada con agua
25 y contraíón (Cl^- y/o HCO_3^-). Muchas enfermedades de las superficies mucosas son causadas por demasiado poco líquido protector en estas superficies mucosas creado por un desequilibrio entre la secreción (demasiado poca) y la absorción (relativamente demasiada). Los procesos de transporte de sales defectuosos que caracterizan estas disfunciones de la mucosa residen en la capa epitelial de la superficie mucosa.

30 Un procedimiento para reponer la capa de líquido protector en las superficies mucosas es "reequilibrar" el sistema mediante el bloqueo de canales de Na^+ y la absorción de líquido y simultáneamente la activación de receptores beta adrenérgicos, produciendo así secreción de líquido. La proteína epitelial que media la etapa limitante de la velocidad de la absorción de Na^+ y líquido es el canal de Na^+ epitelial (ENaC). El ENaC y los receptores beta adrenérgicos están situados en la superficie apical del epitelio, es decir, la interfase de superficie mucosa-entorno exterior. Por lo
35 tanto, para inhibir la absorción de Na^+ y líquido mediada por el ENaC, hay que suministrar un bloqueador de ENaC de tipo amilorida (que bloquea desde el dominio extracelular del ENaC) en la superficie mucosa, y lo que es muy importante, debe mantenerse en el sitio para lograr la utilidad terapéutica. La presente invención describe enfermedades caracterizadas por demasiado poco líquido en las superficies mucosas y bloqueadores de canales de sodio "tópicos" que contienen actividad agonista de receptores beta adrenérgicos diseñados para presentar mayor
40 potencia, menor absorción en la mucosa, y disociación lenta ("desunión" o desprendimiento) del ENaC y el receptor beta adrenérgico requerido para la terapia de estas enfermedades.

La bronquitis crónica (BC) incluyendo la forma genética letal más común de la bronquitis crónica, la fibrosis quística (FQ), son enfermedades que reflejan el fracaso del cuerpo para eliminar normalmente moco de los pulmones, lo que
45 finalmente produce la infección crónica de las vías respiratorias. En el pulmón normal, la defensa principal contra la infección de las vías respiratorias intrapulmonar crónica (bronquitis crónica) es mediada por la eliminación continua de moco de las superficies de las vías respiratorias bronquiales. Esta función en los sujetos sanos elimina de los pulmones de forma eficaz toxinas y patógenos potencialmente nocivos. Datos recientes indican que el problema que lo inicia, es decir, el "defecto básico", tanto en la BC como en la FQ es el fracaso en la eliminación de moco de las
50 superficies de las vías respiratorias. El fracaso para eliminar moco refleja un desequilibrio entre la cantidad de líquido y mucina en las superficies de las vías respiratorias. Este "líquido de la superficie de las vías respiratorias" (LSVR) está compuesto principalmente de sal y agua en proporciones similares al plasma (es decir, isotónico). Las macromoléculas de mucina están organizadas en una "capa de moco" bien definida que normalmente atrapa las bacterias inhaladas y son transportadas fuera de las vías respiratorias por acción de los cilios que golpean en una
55 solución acuosa de baja viscosidad denominada "líquido pericilar" (LPC). En las enfermedades hay un desequilibrio entre las cantidades de moco y de LSVR en las superficies de las vías respiratorias. Este desequilibrio produce la reducción relativa de LSVR lo que conduce a la concentración de moco, una reducción de la actividad lubricante del LPC, y un fracaso para eliminar el moco mediante la actividad ciliar a la boca. La reducción de la eliminación mecánica de moco desde el pulmón conduce a la colonización bacteriana crónica de moco adherente a las
60 superficies de las vías respiratorias. Es la retención crónica de bacterias, el fracaso de las sustancias antimicrobianas locales para matar las bacterias atrapadas en el moco en una base crónica y las consiguientes

respuestas inflamatorias crónicas del cuerpo a este tipo de infección de superficie, lo que conduce a los síndromes de BC y FQ.

La población aquejada actualmente en EE.UU. es de 12.000.000 pacientes con la forma adquirida (principalmente por exposición al humo del tabaco) de la bronquitis crónica y aproximadamente 30.000 pacientes con la forma genética, la fibrosis quística. En Europa están presentes aproximadamente cantidades iguales de ambas poblaciones. En Asia hay poca FQ, pero la incidencia de BC es alta, como en el resto del mundo, y va en aumento.

Actualmente hay una necesidad médica no satisfecha de productos que traten específicamente la BC y la FQ a nivel del defecto básico que causa estas enfermedades. Las terapias actuales para la bronquitis crónica y la fibrosis quística se centran en tratar los síntomas y/o los efectos tardíos de estas enfermedades. Por lo tanto, para la bronquitis crónica, actualmente se usan agonistas β inhalados, esteroides, agentes anticolinérgicos y teofilinas orales e inhibidores de fosfodiesterasa. Sin embargo, ninguno de estos fármacos por sí solo trata de forma eficaz el problema fundamental del fracaso de eliminar el moco del pulmón. Igualmente, en la fibrosis quística, se usa el mismo espectro de agentes farmacológicos. Estas estrategias se han complementado mediante estrategias más recientes diseñadas para limpiar el pulmón con FQ del ADN ("Pulmozyme"; Genentech) que se ha depositado en el pulmón mediante neutrófilos que han intentado inútilmente matar bacterias que crecen en las masas de moco adherente y mediante el uso de antibióticos inhalados (p. ej., TOBI) diseñados para aumentar los mecanismos mortíferos de los propios pulmones para liberar las placas de bacterias del moco adherente. Un principio general del cuerpo es que si la lesión que empieza no se trata, en este caso la retención de moco/obstrucción, infecciones bacterianas, se vuelve crónica y cada vez más refractaria a la terapia antimicrobiana. Por lo tanto, una necesidad terapéutica principal no satisfecha para las enfermedades pulmonares tanto de BC como de FQ es un medio eficaz de rehidratar el moco de las vías respiratorias (es decir, restaurar/expandir el volumen del LSVR) y promover su eliminación, con bacterias, del pulmón.

R.C. Boucher, en el documento U.S. 6.264.975, describe el uso de bloqueadores de canales de sodio de pirazinoilguanidina para rehidratar las superficies mucosas. Estos compuestos, representados por los diuréticos bien conocidos amilorida, benzamilo y fenamilo son eficaces. Sin embargo, estos compuestos tienen la desventaja importante de que (1) son relativamente impotentes, lo cual es importante porque la masa de fármaco que puede ser inhalada por el pulmón es limitada; (2) se adsorben rápidamente, lo cual limita la semivida del fármaco en la superficie mucosa; y (3) son fácilmente disociables del ENaC. La suma de estas desventajas que se encuentran en estos diuréticos bien conocidos, produce compuestos con potencia y/o semivida eficaz insuficientes en las superficies mucosas para tener beneficio terapéutico para hidratar las superficies mucosas.

Claramente, son necesarios medicamentos que sean más eficaces para restaurar la eliminación de moco de los pulmones de los pacientes con BC/FQ. El valor de estas nuevas terapias se reflejará en mejoras en la calidad y la duración de la vida para las poblaciones tanto de FQ como de BC.

Otras superficies mucosas dentro y sobre el cuerpo presentan diferencias sutiles en la fisiología normal de los líquidos de superficie protectores en su superficie, pero la fisiopatología de la enfermedad refleja un tema común, es decir, demasiado poco líquido de superficie protector. Por ejemplo, en la xerostomía (boca seca) la cavidad oral se vacía de líquido debido a un fallo de las glándulas parótidas sublinguales y submandibulares para secretar líquido a pesar la absorción de líquido mediada por el transporte de Na^+ (ENaC) continuado de la cavidad oral. Igualmente, la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) es causada por el fracaso de las glándulas lacrimales para secretar líquido en la cara de la absorción de líquido dependiente de Na^+ continuada en las superficies coyunturales. En la rinosinusitis, hay un desequilibrio como en la BC, entre la secreción de mucina y la reducción relativa de LSVR. Finalmente, en el tracto gastrointestinal, el fracaso para secretar Cl^- (y líquido) en el intestino delgado proximal, combinado con la mayor absorción de Na^+ (y líquido) en el íleo terminal conduce al síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID). En pacientes mayores, la absorción excesiva de Na^+ (y volumen) en el colon descendente produce estreñimiento crónico y diverticulitis.

El documento WO 2005 018644 describe compuestos similares a los de la presente invención, para tratar los presentes trastornos.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen tanto actividad de bloqueo de canales de sodio como actividad agonista de receptores beta adrenérgicos, en la misma molécula.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que son más potentes y/o son absorbidos menos rápidamente de las superficies mucosas, y/o son menos reversibles comparados con compuestos conocidos.

Otro aspecto de la presente invención, es proporcionar compuestos que son más potentes y/o son absorbidos menos rápidamente y/o presentan menos reversibilidad, comparado con compuestos tales como amilorida, benzamilo y fenamilo. Por lo tanto, los compuestos tendrán una semivida farmacodinámica prolongada en las superficies mucosas comparados con compuestos conocidos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que (1) se absorban menos rápidamente de las superficies mucosas, en especial de las superficies respiratorias, comparado con los compuestos conocidos, y (2) cuando se absorban de superficies mucosas después de administración a las superficies mucosas, se conviertan in vivo en derivados metabólicos de los mismos, que tienen menor eficacia en la actividad de bloqueo de los canales de sodio y agonista de receptores beta adrenérgicos, comparado con el compuesto original administrado.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que sean más potentes y/o se absorban menos rápidamente y/o presenten menos reversibilidad, comparado con compuestos tales como amilorida, benzamilo y fenamilo. Por lo tanto, dichos compuestos darán una semivida farmacodinámica prolongada en las superficies mucosas comparado con los compuestos previos.

La presente descripción describe procedimientos de tratamiento que aprovechan las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos antes.

En particular, la presente descripción describe procedimientos para el tratamiento que se basan en la rehidratación de las superficies mucosas.

Cualquier compuesto descrito en el presente documento puede ser una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y en la que los compuestos anteriores incluyen todos los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, polimorfos y pseudopolimorfos de los mismos. Los polimorfos son diferentes formas físicas, diferentes formas cristalinas que tienen diferentes intervalos de fusión, que presentan diferencias en los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y presentan diferentes espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD). Los pseudopolimorfos son formas físicas solvatadas diferentes, diferentes formas cristalinas que tienen diferentes intervalos de fusión como solvatos, que presentan diferencias en los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como solvatos y presentan diferentes espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como solvatos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto descrito antes.

La presente descripción también describe un procedimiento para promover la hidratación de las superficies mucosas, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en la superficie mucosa de un sujeto.

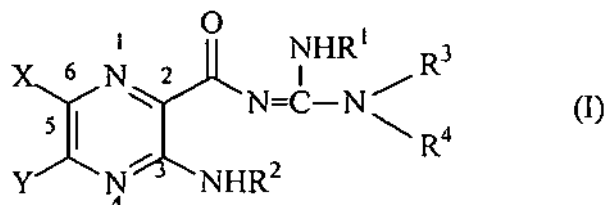
La presente descripción también describe un procedimiento para restaurar la defensa de la mucosa, que comprende:

administrar por vía tópica una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (1) en una superficie mucosa de un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para bloquear los ENaC y ejercer un agonismo de receptor beta adrenérgico que comprende:

poner en contacto canales de sodio y al mismo tiempo activar receptores beta adrenérgicos (agonistas beta) con una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (1).

Los objetos de la presente invención se pueden lograr con una clase de compuestos de pirazinoilguanidina que representan un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

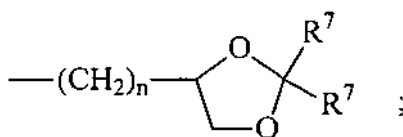
5 X es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇, fenilo sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₇, fenil-(alquil C₁-C₇)-tio, (alquil C₁-C₇)-sulfonilo, o fenil-(alquil C₁-C₇)-sulfonilo;

Y es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, halógeno, alquilo C₁-C₇, grupo fenilo sustituido o no sustituido, o -N(R²)₂;

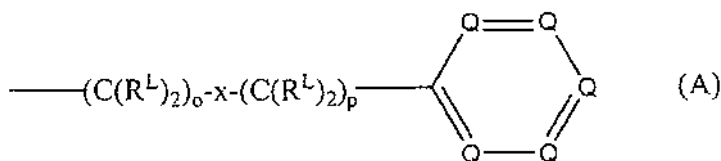
10 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

cada R² es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-(CH₂OR⁸)_n-(CH₂-CH₂OR⁸)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Z_g-R⁷, -(CH₂)_m-NR¹⁰-

15 CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, o

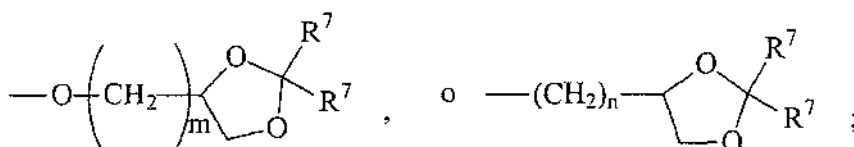


20 R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-(alquilo C₁-C₇), (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), (alquilfenilalquilo) C₁-C₇, ((alcoxi C₁-C₇)fenil)-(alquilo C₁-C₇), naftil-(alquilo C₁-C₇), o piridil-(alquilo C₁-C₇), con la condición de que al menos uno de R³ y R⁴ es un grupo representado por la fórmula (A):



25 en la que

cada R⁴ es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_n-OR⁸, -O-(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸,
30 -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰,
-(CH₂)_n-Z_g-R⁷, -O-(CH₂)_m-Z_g-R⁷, -(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, -O-(CH₂)_m-CO₂R⁷, -OSO₃H, -O-glucurónico, -O-glucosa,



35

cada o es, independientemente, un número entero de 0 a 10;

cada p es un número entero de 0 a 10;

5 con la condición de que la suma de o y p en la cadena contigua es de 1 a 10;

cada x es, independientemente, O, NR^{10} , C(=O) , CHOH , $\text{C(=N-R}^{10}\text{)}$, $\text{CHNR}^7\text{R}^{10}$, o representa un enlace sencillo;

en los que cada R^5 es, independientemente,

10

Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-(Z)}_g\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-(Z)}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{13}\text{-CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{CH}_2\text{-NR}^{13}\text{-(Z)}_g\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{13}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CHOR}^8)_n\text{CH}_2\text{NR}^{13}\text{-(Z)}_g\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m\text{-(Z)}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $\text{NH-C(=O)-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)NR}^{13}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{-(Z)}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-(Z)}_g\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $\text{Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate,

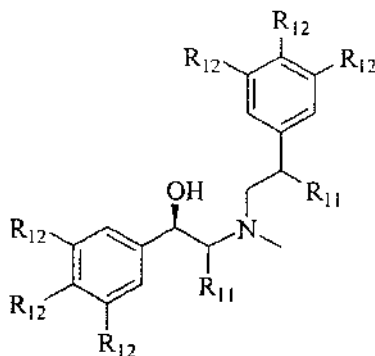
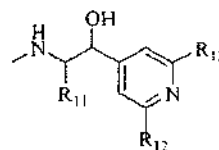
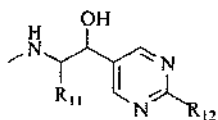
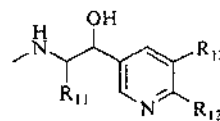
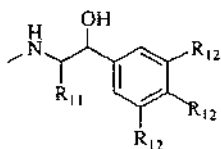
en los que el Conector es, independientemente,

20

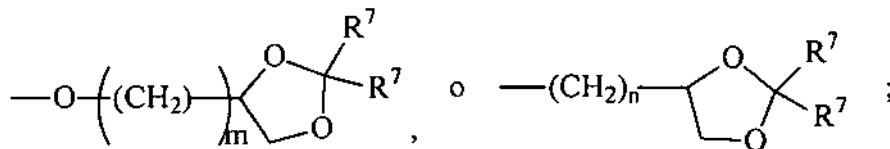
-O-, $(\text{CH}_2)_n$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -, $-\text{NR}^{13}\text{-C(=O)-NR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_m$ -, $-\text{C(=O)NR}^{13}\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_n$ -, -S-, -SO-, -SO₂-, SO₂NR⁷-, SO₂NR¹⁰-, -Het-,

en los que cada Remate es, independientemente,

25



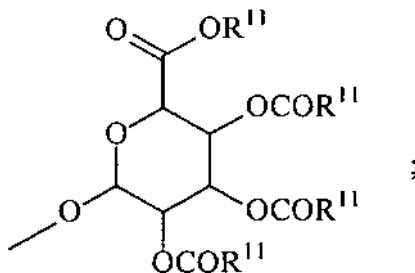
30 cada R^6 es, independientemente, $-\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$ -, OR^{11} , $-\text{N(R}^7\text{)}_2$ -, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^8$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^8$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-R}^8$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-R}^8$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)NR}^7\text{R}^{10}$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(Z)}_g\text{-R}^7$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-(Z)}_g\text{-R}^7$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}^7$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-CO}_2\text{R}^7$ -, $-\text{OSO}_3\text{H}$ -, $-\text{O-glucurónido}$ -, $-\text{O-glucosa}$



en los que cuando dos R^6 son $-\text{OR}^{11}$ y están situados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R^6 pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi; con la condición de que cuando al menos dos $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ estén situados adyacentes entre sí, los grupos R^8 pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido,

cada R^7 es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenilo o fenilo sustituido;

10 cada R^8 es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, glucurónido, 2-tetrahidropirano, o



cada R^9 es, independientemente, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^{13}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

15 cada R^{10} es, independientemente, $-\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$;

cada Z es, independientemente, CHOH , $\text{C}(=\text{O})$, $-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}=\text{NR}^{13}$, o NR^{13} ;

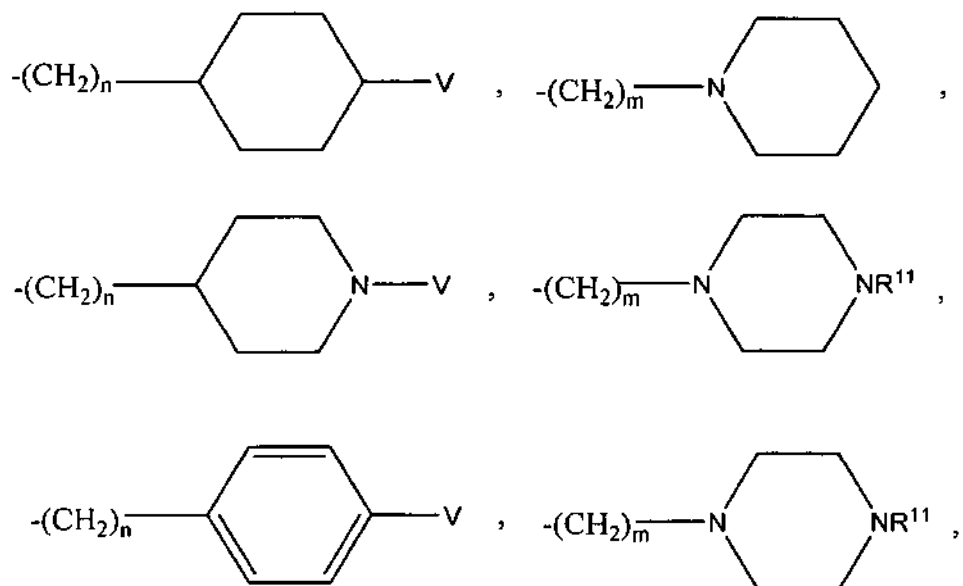
20 cada R^{11} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) o fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) sustituido;

cada R^{12} es independientemente, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{I}$, $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$, $-\text{NHR}^{13}$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^{13}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, o $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$;

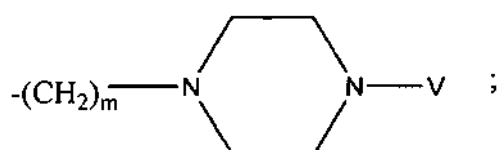
25 cada R^{13} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenilo, fenilo sustituido, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$,

30 + $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$,

+ $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7\text{R}^7$,

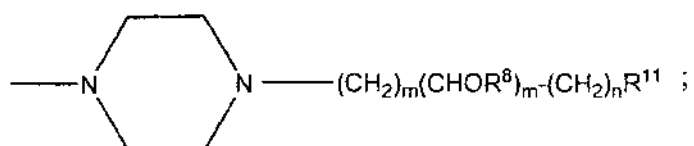
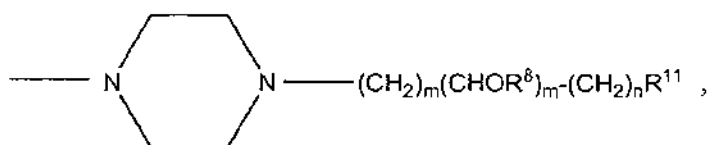
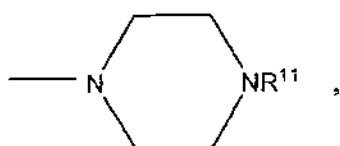


5 o



con la condición de que $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ pueda estar unido consigo mismo para formar uno de los siguientes:

10



cada Het es, independientemente, ---NR^{13} , ---S- , ---SO- , $\text{---SO}_2\text{--}$; ---O- , $\text{---SO}_2\text{NR}^{13}\text{--}$, $\text{---NHSO}_2\text{--}$, $\text{---NR}^{13}\text{CO-}$, $\text{---CONR}^{13}\text{--}$;

15 cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6;

cada m es, independientemente, un número entero de 1 a 7;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 7;

- 5 cada Q es, independientemente, C-R⁵, C-R⁶, o un átomo de nitrógeno, en el que al menos un Q es CR⁵ y como máximo tres Q en un anillo son átomos de nitrógeno;

cada V es, independientemente, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{11}R^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-$
 $(CH_2)_mNR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$

10 $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^{11}R^{11}R^{11}$

con la condición de que cuando V está unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V puede ser, independientemente, R⁷, R¹⁰, o (R¹¹)₂;

- 15 en los que para cualquiera de los compuestos anteriores, cuando dos grupos -CH₂OR⁸ están situados 1,2- o 1,3-uno con respecto a otro, los grupos R⁸ se pueden unir para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido;

- 20 en los que cualquiera de los compuestos anteriores puede ser una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y en el que los compuestos anteriores incluyen todos los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, polimorfos y pseudopolimorfos de los mismos.

La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

- 25 La presente descripción también describe un procedimiento para promover la eliminación de moco en las superficies mucosas, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a una superficie mucosa de un sujeto.

- 30 La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la bronquitis crónica, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

- 35 La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la fibrosis quística, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la rinosinusitis, que comprende:

- 40 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la deshidratación nasal, que comprende:

- 45 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en las fosas nasales de un sujeto que lo necesite.

En un aspecto específico, la deshidratación nasal es causada por administración de oxígeno seco al sujeto.

- 50 La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la sinusitis, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la neumonía, que comprende:

- 55 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para prevenir la neumonía inducida por respirador, que comprende:

- 60 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto mediante un respirador.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar el asma, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

5

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la disquinesia ciliar primaria, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

10 La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la otitis media, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para inducir esputo destinado al diagnóstico, que comprende:

15

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende:

20

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar el enfisema, que comprende:

25 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar el ojo seco, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en el ojo del sujeto que lo necesite.

30

La presente descripción también describe un procedimiento para promover la hidratación ocular, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en el ojo del sujeto.

35 La presente descripción también describe un procedimiento para promover la hidratación córnea, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en el ojo del sujeto.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la enfermedad de Sjörgen, que comprende:

40

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la sequedad vaginal, que comprende:

45 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en el tracto vaginal de un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la piel seca, que comprende:

50 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en la piel de un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la boca seca (xerostomía), que comprende:

55 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en la boca del sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar el síndrome de obstrucción intestinal distal, que comprende:

60

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la esofagitis, que comprende:

5 administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente descripción también describe un procedimiento para tratar el estreñimiento, que comprende:
administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

En un aspecto de este procedimiento, el compuesto se administra por vía oral o por un supositorio o enema.

10 La presente descripción también describe un procedimiento para tratar la diverticulitis crónica, que comprende:

administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

15 La presente invención también proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para tratar una o más de las afecciones seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, enfermedad de Sjorgen, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca (xerostomía), deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, disquinesia ciliar primaria, otitis media, enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica y rinosinusitis.

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) para usar como un medicamento.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La fig. 1 muestra la actividad basal de los canales de sodio antes y después del bloqueo con amilorida.

La fig. 2 muestra la actividad de los canales de sodio antes y después de la adición de un agonista beta.

La fig. 3 muestra el mecanismo subyacente en la actividad de un bloqueador de canales de sodio y un agonista beta.

La fig. 4 muestra los tautómeros de los compuestos de fórmula I.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) también tienen actividad de bloqueo de canales de sodio y actividad de agonista beta en la misma molécula.

La presente invención también se basa en el descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son más potentes y/o, se adsorben menos rápidamente de las superficies mucosas, en especial de las superficies de las vías respiratorias, y/o son menos reversibles en las interacciones con los ENaC comparado con compuestos tales como amilorida, benzamilo y fenamilo. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) tienen una semivida más prolongada en
45 las superficies mucosas comparados con estos compuestos.

La presente invención también se basa en el descubrimiento de que determinados compuestos abarcados por la fórmula (I) se convierten in vivo en derivados metabólicos de los mismos que tienen menor eficacia en el bloqueo de los canales de sodio y actúan como agonistas de receptores beta adrenérgicos, comparados con el compuesto original administrado, después de ser absorbidos de las superficies mucosas después de la administración. Esta importante propiedad significa que los compuestos tendrán una menor tendencia a producir efectos secundarios indeseados por el bloqueo de canales de sodio y la activación de receptores beta situados en otras partes del cuerpo del receptor que no son objetivo, p. ej., los riñones y el corazón.

La monoterapia con fármacos lleva a un tratamiento inadecuado en la mayoría de las enfermedades principales, tales como la bronquitis crónica o la fibrosis quística. Por lo tanto, con frecuencia es necesario descubrir y desarrollar nuevos fármacos o combinación de fármacos que traten y modulen múltiples objetivos simultáneamente (polifarmacología) con el objetivo de potenciar la eficacia o mejorar la seguridad relativa a los fármacos de un solo objetivo. Hay tres formas posibles de lograr esto. 1) Combinando "cócteles" terapéuticos de dos o más fármacos
60 individuales; los beneficios de este procedimiento a menudo disminuyen por el bajo cumplimiento del paciente. 2) Un fármaco de múltiples componentes ("combinación fija" o fármaco de múltiples componentes) que contiene dos o más

agentes en un solo comprimido, formulación líquida, inhalador o dispositivo de polvo seco. Esto a menudo puede mejorar el cumplimiento del paciente frente a los fármacos de múltiples componentes, pero añade la complejidad de dosificar con cuidado para minimizar las múltiples rutas metabólicas. 3) Una sola entidad molecular que puede modular simultáneamente objetivos de fármacos múltiples (denominados ligandos múltiples). La ventaja de un
 5 ligando múltiple frente a los dos primeros procedimientos es que mejora el cumplimiento, potencia la eficacia, se dirige a un nuevo conjunto de deficiencias en los sistemas múltiples con una sola entidad química nueva, a menudo carece de diferencias impredecibles en la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica entre pacientes, a menudo es más fácil de formular y reduce potencialmente el riesgo de interacciones fármaco-fármaco comparado con los cócteles de fármacos y los fármacos de múltiples componentes. Por lo tanto el objetivo de los autores de la
 10 invención era descubrir ligandos múltiples que tuvieran tanto actividad de bloqueo de canales de sodio como actividad agonista beta.

La adición de actividad agonista de receptores beta adrenérgicos a un bloqueador de canales de sodio aumentará significativamente la capacidad de hidratar las superficies de las vías respiratorias en sujetos que necesiten
 15 hidratación con fines terapéuticos. El mecanismo por el cual se añade la actividad de agonista beta a la capacidad de hidratación de los bloqueadores de canales de Na solos, o agonistas beta solos, se describe en los siguientes diagramas que describen los gradientes electroquímicos para el flujo de iones y la secreción neta que resulta de estas fuerzas en los epitelios de las vías respiratorias.

20 Como se muestra en la figura 1, en las condiciones basales los epitelios de las vías respiratorias humanas absorben NaCl y H₂O. La absorción activa de Na⁺ dirige este proceso. El Cl⁻ es absorbido de forma pasiva con Na⁺ para conservar la electroneutralidad. Puesto que no hay una fuerza motriz neta para que el Cl⁻ se mueva a través de la membrana celular apical, el Cl⁻ es absorbido de forma paracelular en respuesta al potencial eléctrico transepitelial. El agua se mueve de forma celular y paracelular en respuesta a los gradientes osmóticos generados por la absorción
 25 de NaCl.

La aplicación de un bloqueador del canal de Na⁺ (como ejemplo se muestra amilorida) inhibe la entrada de Na⁺ en la célula, lo cual: (1) anula la absorción de Na⁺ y (2) hiperpolariza la membrana celular apical (Va). La hiperpolarización del Va genera una fuerza motriz electroquímica que favorece la secreción de Cl⁻ (ahora el Na⁺ sigue en la dirección
 30 de secreción por la ruta paracelular). La velocidad de secreción de Cl⁻ es proporcional a la actividad de los canales de Cl⁻ de la membrana apical, que típicamente son activos en grado máximo al 30-50% en las condiciones basales. En resumen, la aplicación de un bloqueador de canales de Na⁺ inhibe la absorción de Na⁺ y produce un modesto aumento de la secreción de Cl⁻. Obsérvese de nuevo, que el agua seguirá de forma transcelular en respuesta al NaCl secretado.

35 A diferencia de esto, como se representa en la figura 2, la adición de un agonista beta (como ejemplo se muestra el isoproterenol) solo en los epitelios de las vías respiratorias humanas no produce cambios en la absorción de Na⁺ o la secreción de Cl⁻. La razón de esta ausencia de efecto es que no hay una fuerza motriz electroquímica para que el Cl⁻ se mueva a través de la célula (Véase las siguientes referencias: "Intracellular Cl⁻ activity and cellular Cl⁻ pathways in cultured human airway epithelium". *Am. J. Physiol.* 1989 May; 256(5 Pt 1):C1033-44. Willumsen NJ, Davis CW, Boucher RC. "Cellular Cl⁻ transport in cultured cystic fibrosis airway epithelium". *Am. J. Physiol.* 1989 May; 256(5 Pt 1):C1045-53. Willumsen NJ, Davis CW, Boucher RC. "Activation of an apical Cl⁻ conductance by Ca²⁺ ionophores in cystic fibrosis airway epithelia". *Am. J. Physiol.* 1989 Feb; 256(2 Pt 1):C226-33. Willumsen NJ, Boucher RC). Por lo tanto, una activación mediada por agonista beta de un canal de Cl⁻ de membrana apical, normalmente CFTR a
 40 través de cambios en el cAMP, no produce cambios en la velocidad de movimiento del Cl⁻ a través de la barrera y, por lo tanto, no produce cambios en la secreción transepitelial de cloruro sódico o agua.

Sin embargo, cuando se administra un bloqueador de canales de Na con un agonista beta, se logra la suma entre estas dos clases de compuestos con el resultado de que la secreción de Cl⁻ (y Na⁺, H₂O) es acelerada. El
 50 mecanismo subyacente en la suma se muestra en la figura 3. En presencia de un bloqueador de canales de sodio, se genera un gradiente electroquímico para la secreción de Cl⁻ (véase también la figura 1). Ahora, cuando está presente un agonista beta, convierte el CFTR de la membrana apical de ~30% de actividad basal a 100% de actividad mediante el aumento inducido por el agonista beta del cAMP que finalmente activa el CFTR a través de la PKA (proteína quinasa A). Puesto que hay una fuerza motriz electroquímica que favorece la secreción de Cl⁻ como
 55 resultado del bloqueo de los ENaC, el aumento de la actividad del canal de Cl⁻ se traduce en el aumento de la secreción de Cl⁻ (y Na⁺, H₂O). Por lo tanto, la capacidad de hidratación del epitelio se potencia mucho por la presencia de las actividades tanto de un bloqueador de canales de Na⁺ como un agonista de receptores beta adrenérgicos en el entorno que baña los epitelios de las vías respiratorias humanas, comparado con solamente el bloqueador de canales de Na⁺ o el agonista de receptores beta adrenérgicos. Un descubrimiento de esta invención
 60 es que la administración de ambas actividades contenidas en la misma molécula en el epitelio, es al menos tan eficaz como la administración secuencial de un bloqueador de canales de Na seguido de un agonista beta y por lo

tanto tiene las ventajas citadas anteriormente.

Los compuestos de fórmula I existen principalmente como una combinación de los 3 tautómeros mostrados en la figura 4. La figura 4, muestra los 3 tautómeros representados en la fórmula I que existen en disolución. Estudios previos de Smith y col., han mostrado que la base libre existe principalmente como el tautómero acilimino, mientras que la especie fisiológicamente activa existe como la forma protonada del tautómero acilamino (figura 1, ref. RL Smith y col. *Journal of the American Chemical Society*, 1979, 101, 191-201). Estas representaciones estructurales se han usado para representar la amilorida y sus análogos tanto en la bibliografía de patentes como en la científica. Se usa tanto la representación del acilamino como del acilimino por conveniencia a lo largo de esta patente, pero entendiéndose que en realidad las estructuras son un híbrido de estas tres formas, dependiendo la cantidad real de cada una del pH, el sitio de acción y la naturaleza de los sustituyentes.

En los compuestos representados en la fórmula (I), X puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₁-C₇, fenilo sustituido o no sustituido, alquil-tio C₁-C₇, fenil-(alquil C₁-C₇)-tio, (alquil C₁-C₇)-sulfonilo o fenil-(alquil C₁-C₇)-sulfonilo. Se prefiere halógeno.

Los ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El cloro y el bromo son los halógenos preferidos. Se prefiere en particular el cloro. Esta descripción se aplica al término "halógeno" como se usa a lo largo de la presente descripción.

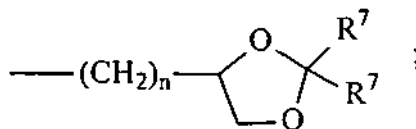
Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene menos de 8 átomos de carbono. Este intervalo incluye todos los valores específicos de átomos de carbono y los subintervalos entre ellos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono. El término "alquilo" abarca todos los tipos de dichos grupos, p. ej., grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Esta descripción se aplica al término "alquilo inferior" como se usa a lo largo de la presente descripción. Los ejemplos de grupos alquilo inferior adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, etc.

Los sustituyentes para el grupo fenilo incluyen halógenos. Los sustituyentes halógeno particularmente preferidos son cloro y bromo.

Y puede ser hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₇, alquil-tio C₁-C₇, halógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₁-C₇, grupo fenilo o -N(R²)₂. El resto alquilo de los grupos alcoxi inferior es el mismo que se ha descrito antes. Los ejemplos de arilo mononuclear incluyen grupos fenilo. El grupo fenilo puede estar sustituido o no sustituido como se ha descrito antes. La identidad preferida de Y es -N(R²)₂. Se prefieren en particular aquellos compuestos en los que cada R² es hidrógeno.

R¹ puede ser hidrógeno o alquilo C₁-C₇. Se prefiere hidrógeno para R¹.

Cada R² puede ser, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_nCHOR⁸(CHOR⁸)_nCH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Zg-R⁷, -(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)CH₂OR⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁷, o



Se prefieren hidrógeno y alquilo C₁-C₇, en particular alquilo C₁-C₃, para R². Se prefiere en particular hidrógeno.

R³ y R⁴ pueden ser, independientemente, hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₇, (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), alquilfenilalquilo C₁-C₇, ((alcoxi C₁-C₇)fenil)-(alquilo C₁-C₇), naftil-(alquilo C₁-C₇), o piridil-(alquilo C₁-C₇), con la condición de que al menos uno de R³ y R⁴ es un grupo representado por la fórmula (A).

Los compuestos preferidos son aquellos en los que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro se representa por la fórmula (A).

En la fórmula (A), el resto -(C(R^L)₂)_o-X-(C(R^L)₂)_p- define un grupo alquilenos unido al anillo aromático. Las variables o

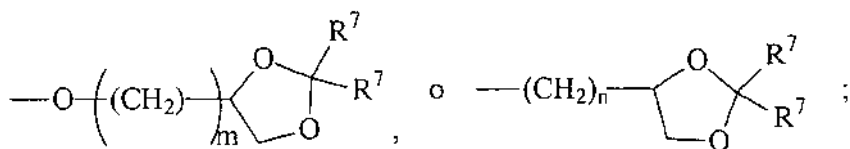
y p pueden ser cada una un número entero de 0 a 10, con la condición de que la suma de o y p en la cadena sea de 1 a 10. Por lo tanto, o y p puede ser cada uno 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10. Por consiguiente, la suma de o y p puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o cualquier subintervalo entre los mismos. Preferiblemente, la suma de o y p es de 2 a 6. En una realización particularmente preferida, la suma de o y p es 4.

5

El grupo conector en la cadena de alquileo, x, puede ser, independientemente, O, NR^{10} , C(=O) , CHOH , $\text{C(=N-R}^{10}\text{)}$, $\text{CHNR}^7\text{R}^{10}$, o representa un enlace sencillo. Por lo tanto, cuando x representa un enlace sencillo, la cadena de alquileo unida al anillo se representa por la fórmula $-(\text{C(R}^L)_2)_{o+p}-$, en la que la suma o+p es de 1 a 10.

- 10 Cada R^L puede ser, independientemente, $-\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_m-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(=O)NR}^7\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C(=O)NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_m-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{O-glucurónido}$, $-\text{O-glucosa}$,

15



Los grupos R^L preferidos incluyen, $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{N(R}^7)_2$, en especial cuando cada R^7 es hidrógeno.

- 20 En la cadena de alquileo en la fórmula (A), se prefiere que cuando un grupo R^L unido a un átomo de carbono es distinto de hidrógeno, entonces el otro R^L unido a ese átomo de carbono es hidrógeno, es decir, la fórmula $-\text{CHR}^L-$. También se prefiere que como máximo dos grupos R^L en una cadena de alquileo sean distintos de hidrógeno, cuando los otros grupos R^L en la cadena son hidrógeno. Incluso más preferiblemente, solo un grupo R^L en la cadena de alquileo es distinto de hidrógeno, cuando los otros grupos R^L en la cadena son hidrógeno. En estas
- 25 realizaciones, se prefiere que x represente un enlace sencillo.

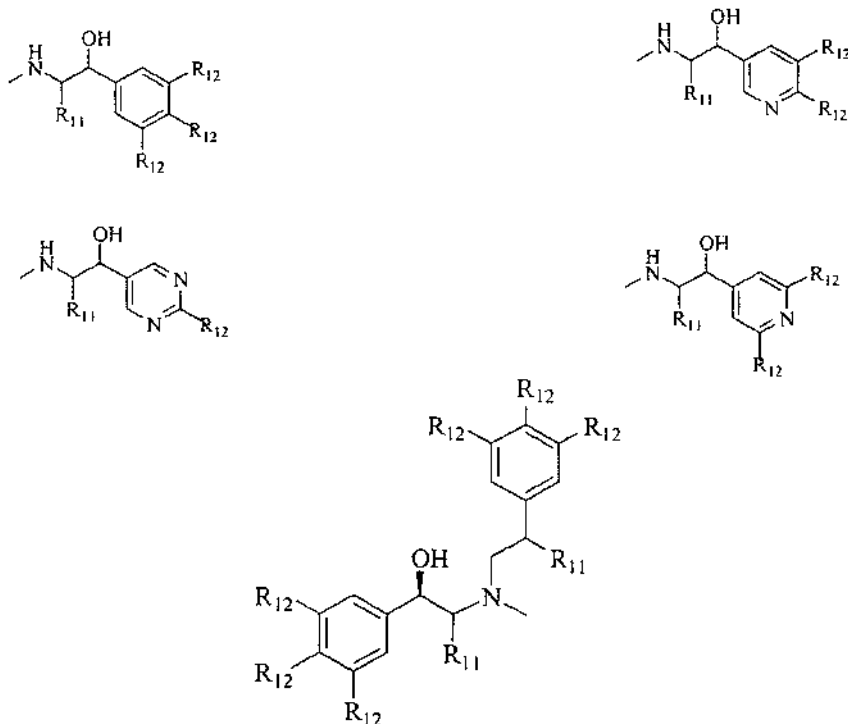
En otra realización particular de la invención, todos los grupos R^L en la cadena de alquileo son hidrógeno. En estas realizaciones, la cadena de alquileo se representa por la fórmula $-(\text{CH}_2)_o-\text{x}-(\text{CH}_2)_p-$.

- 30 Como se ha discutido antes, cada R^5 es independientemente,

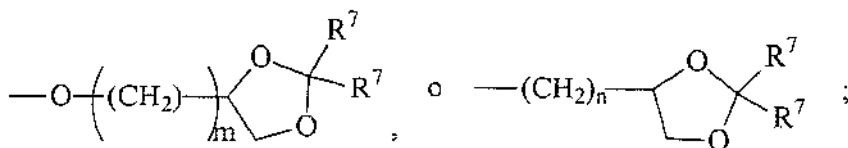
- Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{13}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m-\text{CH}_2-\text{NR}^{13}-(\text{Z})_g-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_m-\text{CH}_2-\text{NR}^{13}-(\text{Z})_g-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $\text{NH}-\text{C(=O)}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m-\text{C(=O)NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $\text{Z}_g-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate.

- 40 Como se ha discutido antes, cada Conector es, independientemente, $-\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C(=O)NR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}-\text{C(=O)}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C(=O)NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}_g-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, SO_2NR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, $-\text{Het}-$.

Cada Remate es, independientemente,



Cada R^6 es, independientemente, $-R^7$, $-OR^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7-R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_q-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_q-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, $-O$ -glucurónido, $-O$ -glucosa,



10

en los que cuando dos R^6 son $-OR^{11}$ y están situados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R^6 pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi;

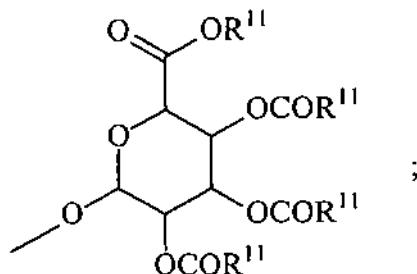
15

con la condición de que cuando al menos dos $-CH_2OR^8$ estén situados adyacentes entre sí, los grupos R^8 pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido,

Cada R^7 es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , fenilo o fenilo sustituido.

20

Cada R^8 es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , $-C(=O)-R^{11}$, glucurónido, 2-tetrahidropiraniolo, o



Cada R^9 es, independientemente, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^{13}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$.

5 Cada R^{10} es, independientemente, $-\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$.

Cada Z es, independientemente, CHOH , $\text{C}(=\text{O})$, $-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}=\text{NR}^{13}$, o NR^{13} .

Cada R^{11} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) o fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) sustituido.

10

cada R^{12} es independientemente, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{I}$, $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$, $-\text{NHR}^{13}$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^{13}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, o $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$;

15

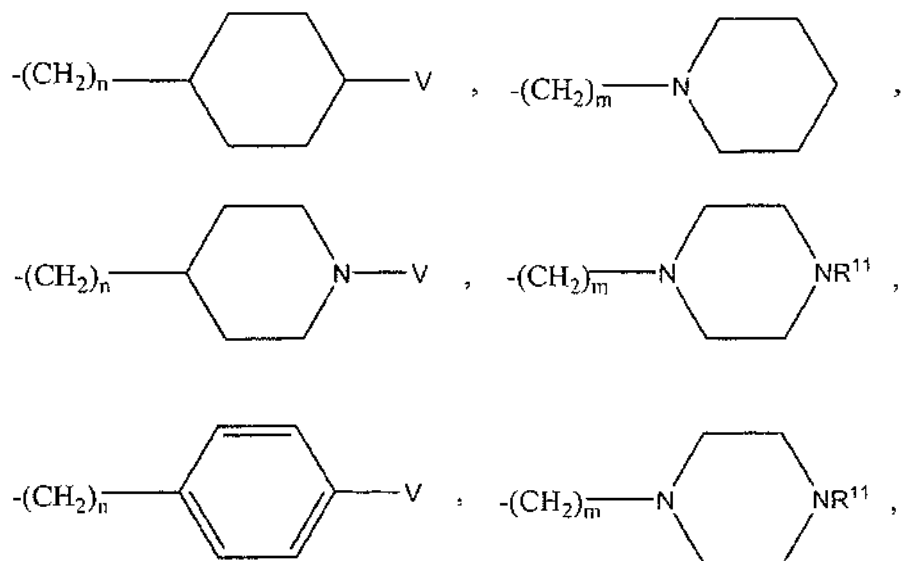
cada R^{13} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenilo, fenilo sustituido, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$,

20

+

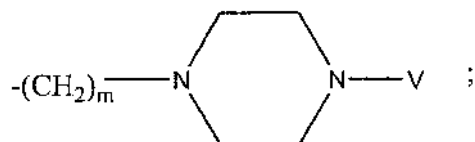
$-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$,

25 + $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7\text{R}^7$,



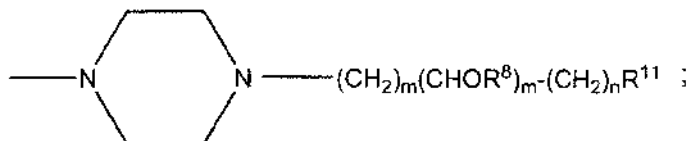
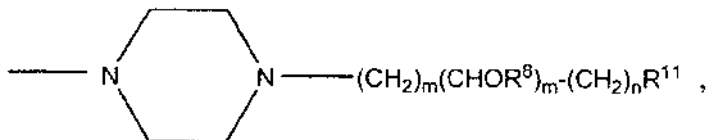
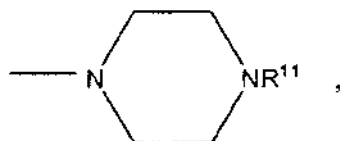
30

o



con la condición de que $NR^{13}R^{13}$ puede estar unido consigo mismo para formar un anillo que comprende uno de los siguientes:

5



Cada Het es, independientemente, $-NR^{13}$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NHCO-$, $-NR^{13}CO-$, o $-CONR^{13}-$.

10 Cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6.

Cada m es, independientemente, un número entero de 1 a 7.

Cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 7.

15

cada Q es, independientemente, $C-R^5$, $C-R^6$, o un átomo de nitrógeno, en el que al menos un Q es CR^5 y como máximo tres Q en un anillo son átomos de nitrógeno.

Cada V es, independientemente, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-(CH_2)_m-$

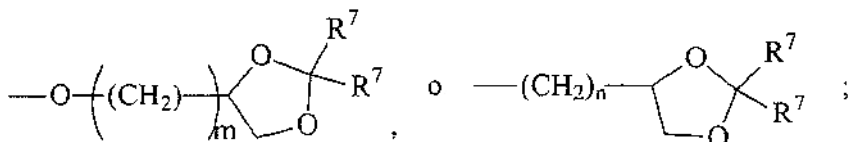
20

+

$NR^{11}R^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$ + $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^{11}R^{11}R^{11}$, con la condición de que cuando V está unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V puede ser, independientemente, R^7 , R^{10} , o $(R^{11})_2$;

25

En una realización de la invención, cuando dos grupos $-CH_2OR^8$ están situados 1,2- o 1,3- uno con respecto a otro, los grupos R^8 se pueden unir para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido;



30

En la presente invención, cuando los dos R^6 son $-OR^{11}$ y están situados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R^6 pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi.

- 5 En la presente invención, cuando al menos dos $-CH_2OR^8$ están situados adyacentes entre sí, los grupos R^8 pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido.

Además, uno o más de los grupos R^6 puede ser uno de los grupos R^5 , lo cual entra dentro de la definición amplia de R^6 expuesta antes.

10

Cuando dos R^6 son $-OR^{11}$ y están situados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos grupos R^6 pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi, es decir un grupo de fórmula $-O-CH_2-O-$.

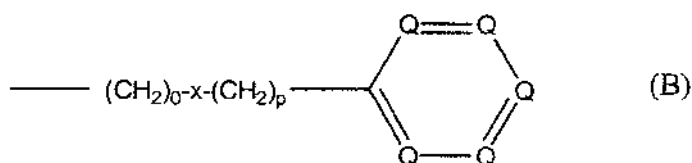
- 15 Como se ha discutido antes, R^6 puede ser hidrógeno. Por lo tanto, 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 pueden ser distintos de hidrógeno. Preferiblemente, como máximo 3 de los grupos R^6 son distintos de hidrógeno.

Cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6. Por lo tanto, cada g puede ser 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

- 20 Cada m es un número entero de 1 a 7. Por lo tanto, cada m puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7. Cada n es un número entero de 0 a 7. Por lo tanto, cada n puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7.

- 25 Cada Q en la fórmula (A) es $C-R^5$, $C-R^6$, o un átomo de nitrógeno, en la que al menos un Q es $C-R^5$ cuando como máximo tres Q en el anillo son átomos de nitrógeno. Por lo tanto, puede haber 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en un anillo. Preferiblemente, como máximo dos Q son átomos de nitrógeno. Más preferiblemente, como máximo un Q es un átomo de nitrógeno. En una realización particular, el átomo de nitrógeno está en la posición 3 del anillo. En otra realización de la invención, cada Q es $C-R^5$ o $C-R^6$, es decir, no hay átomos de nitrógeno en el anillo. En otra realización, un Q es $C-R^5$.

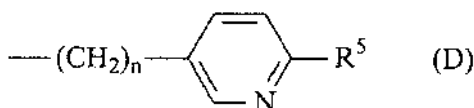
- 30 Los ejemplos más específicos de grupos adecuados representados por la fórmula (A) se muestran en las siguientes fórmulas (B)-(E):



- 35 en la que o, x, p, R^5 , y R^6 , son como se han definido antes;

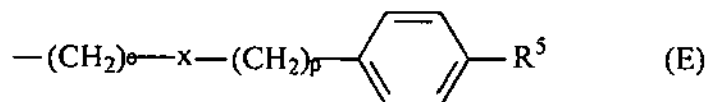


en la que n es un número entero de 1 a 10 y R^5 es como se ha definido antes;



40

en la que n es un número entero de 1 a 10 y R^5 es como se ha definido antes;



en la que o, x, p, R⁵, y R⁶, son como se han definido antes.

5 En una realización preferida de la invención, Y es -NH₂.

En otra realización preferida, R² es hidrógeno.

En otra realización preferida, R¹ es hidrógeno.

10

En otra realización preferida, X es cloro.

En otra realización preferida, R³ es hidrógeno.

15 En otra realización preferida, R^L es hidrógeno.

En otra realización preferida, o es 4.

En otra realización preferida, p es 0.

20

En otra realización preferida, la suma de o y p es 4.

En otra realización preferida, x representa un enlace sencillo.

25 En otra realización preferida, R⁶ es hidrógeno.

En otra realización preferida, como máximo un Q es un átomo de nitrógeno.

En otra realización preferida, ningún Q es un átomo de nitrógeno.

30

En una realización preferida de la presente invención:

X es halógeno;

35 Y es -N(R⁷)₂;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R² es -R⁷, -OR⁷, CH₂OR⁷, o -CO₂R⁷;

40 R³ es un grupo representado por la fórmula (A); y

R⁴ es hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), o alquilo C₁-C₇;

En otra realización preferida de la presente invención:

45

X es cloro o bromo;

Y es -N(R⁷)₂;

50 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

como máximo tres R⁶ son distintos de hidrógeno como se ha descrito antes;

como máximo tres R^L son distintos de hidrógeno como se ha descrito antes; y

55

como máximo dos Q son átomos de nitrógeno.

En otra realización preferida de la presente invención:

Yes -NH₂;

5

En otra realización preferida de la presente invención:

R⁴ es hidrógeno;

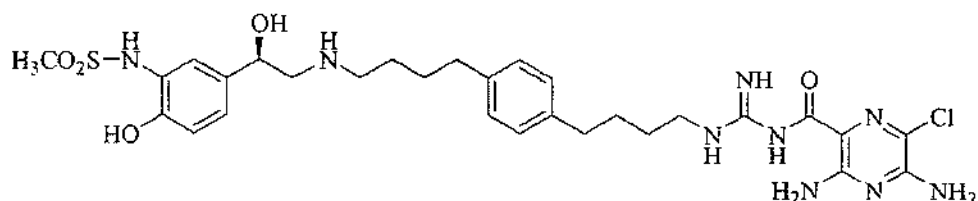
10 como máximo un R^L es distinto de hidrógeno como se ha descrito antes;

como máximo dos R^6 son distintos de hidrógeno como se ha descrito antes; y

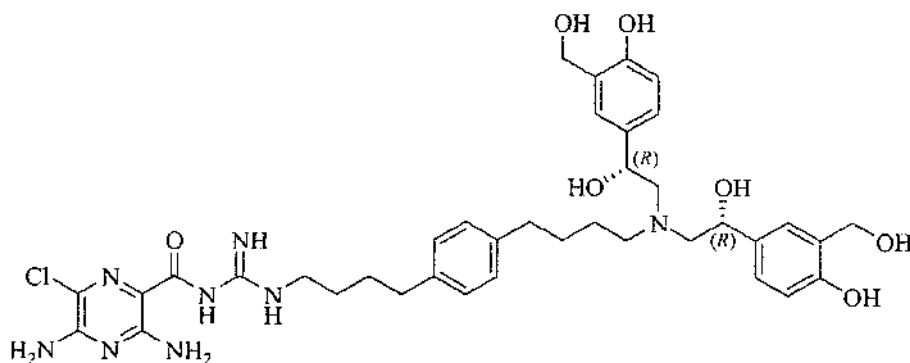
como máximo un Q es un átomo de nitrógeno.

15

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

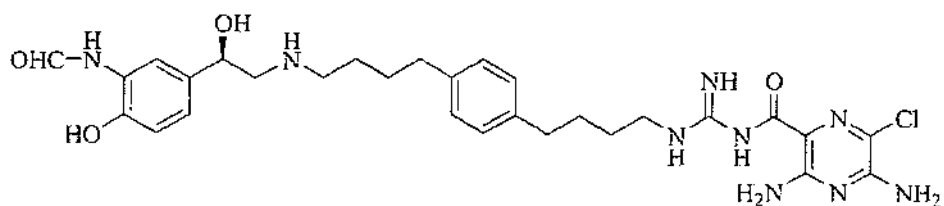


20 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

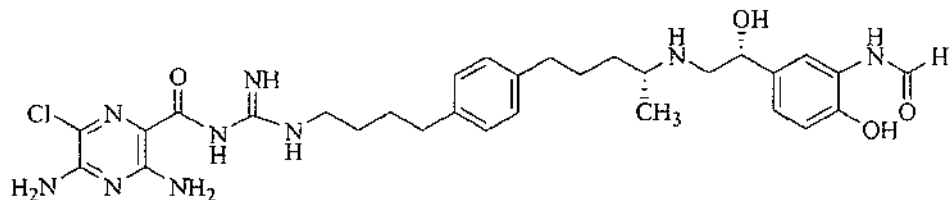


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

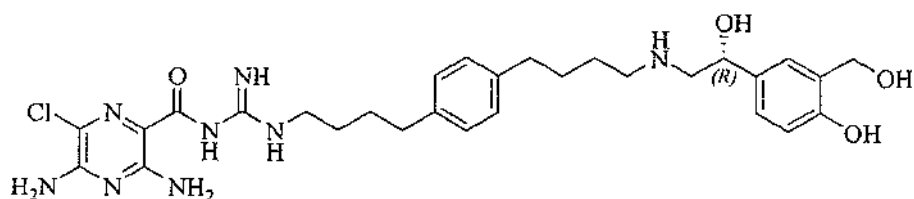
25



En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

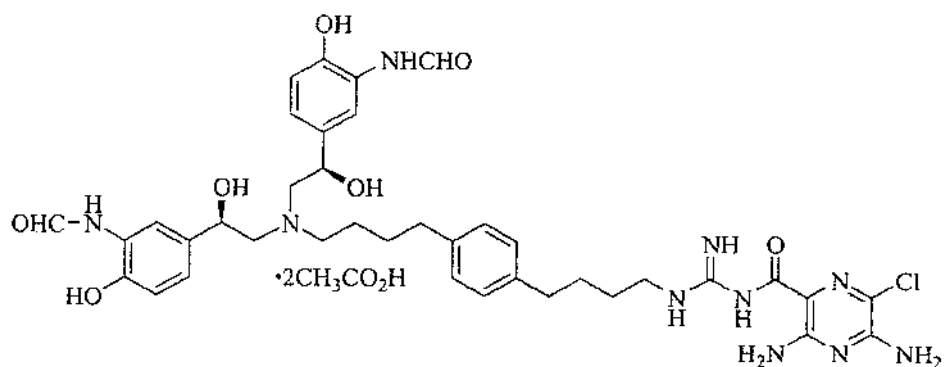


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



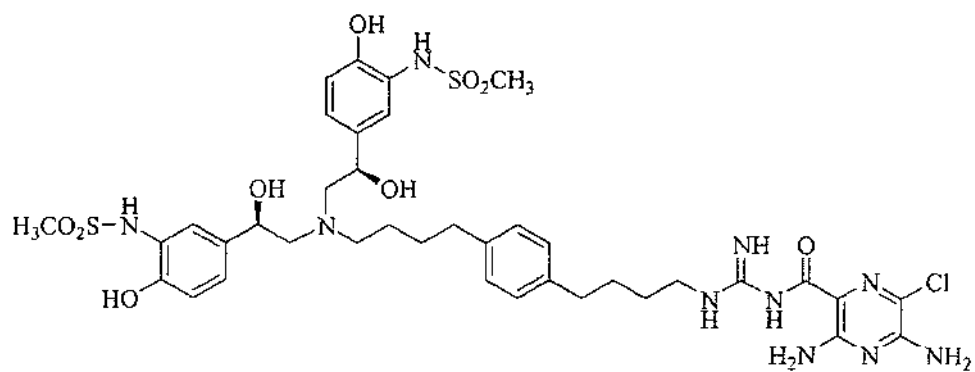
5

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

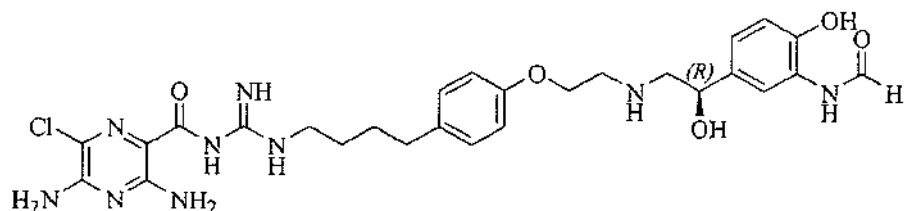


10

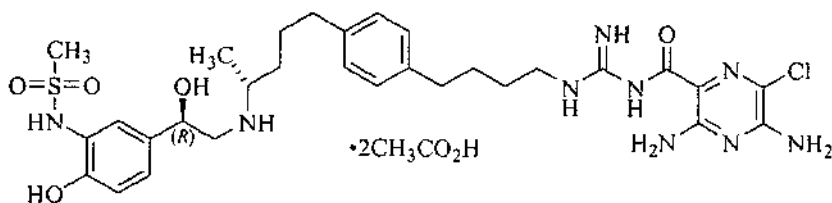
En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

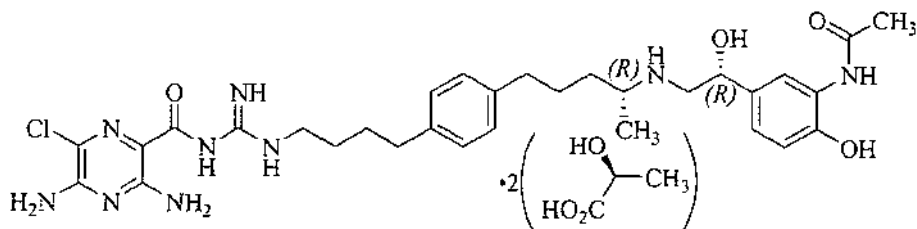


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



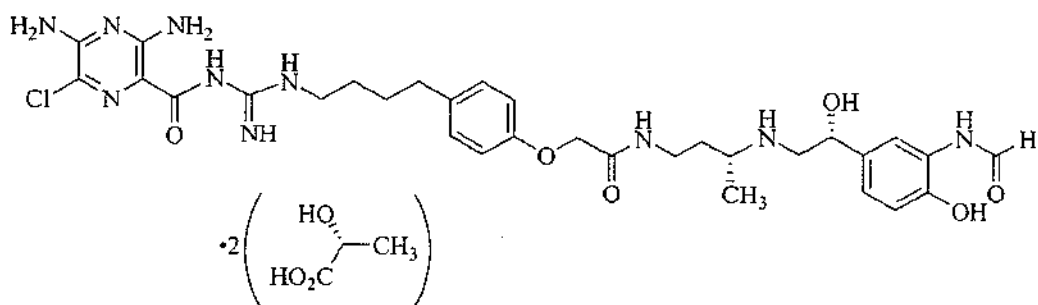
5

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

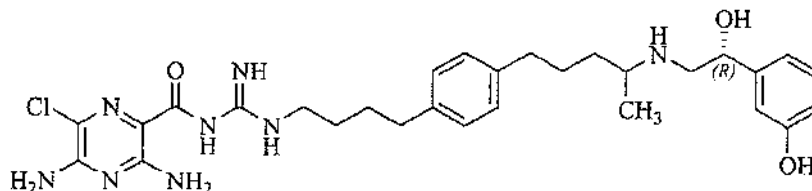


10

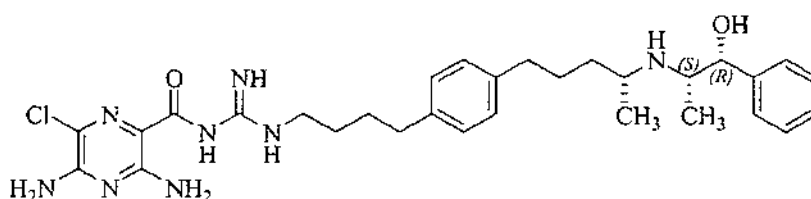
En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

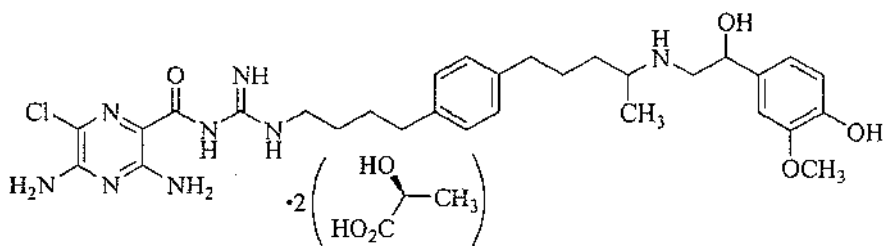


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



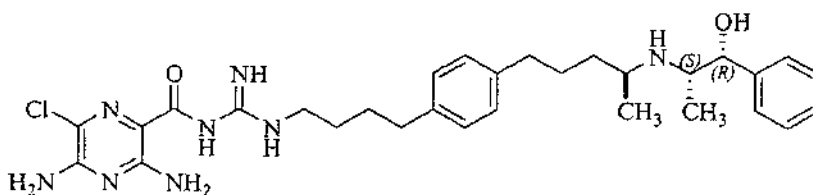
5

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

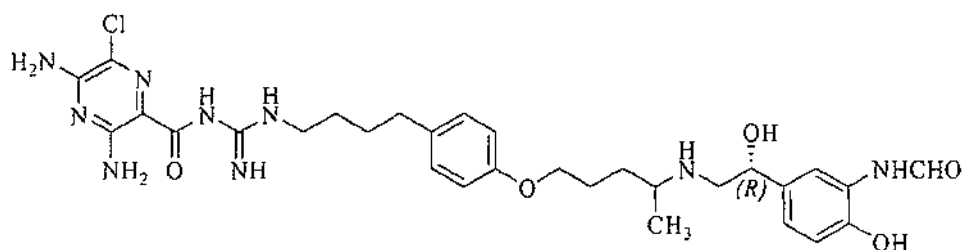


10

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar y usar como la base libre. Alternativamente, los compuestos se pueden preparar y usar como una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen o potencian la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparten efectos toxicológicos indeseados. Los ejemplos de dichas sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo.

Hay que indicar que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros y mezclas racémicas de los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereoisómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Sin estar limitado a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de fórmula (I) funcionan in vivo como bloqueadores de canales de sodio y como agonistas de receptores beta. Mediante el bloqueo de los canales de sodio epiteliales, así como activando los presentes receptores beta en superficies mucosas, los compuestos de fórmula (I) reducen la absorción de agua por las superficies mucosas. Este efecto aumenta el volumen de los líquidos protectores sobre las superficies mucosas, reequilibra el sistema, y por lo tanto trata la enfermedad.

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) para usar como un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención, es el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para tratar una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, enfermedad de Sjogren, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca (xerostomía), deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, disquinesia ciliar primaria, otitis media, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica y rinosinusitis.

La presente descripción también describe procedimientos de tratamiento que aprovechan las propiedades de los compuestos de fórmula (I) discutidas antes. Por lo tanto, los sujetos que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, pacientes aquejados de fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, pacientes con ventilación artificial, pacientes con neumonía aguda. Los presentes compuestos se pueden usar para obtener una muestra de esputo de un paciente administrando los compuestos activos a al menos un pulmón del paciente, y después induciendo o recogiendo una muestra de esputo de ese paciente. Típicamente, los compuestos se administrarán en las superficies mucosas respiratorias mediante aerosol (líquido o polvos secos) o lavado.

Los sujetos que se pueden tratar por el procedimiento descrito en la presente descripción también incluyen pacientes a los que se les administra oxígeno complementario por vía nasal (un régimen que tiende a secar las superficies de las vías respiratorias); pacientes aquejados con una enfermedad o respuesta alérgica (por ejemplo, una respuesta alérgica al polen, polvo, pelo de animal o partículas, insectos o partículas de insectos, etc.) que afecta a las superficies de las vías respiratorias nasales; pacientes aquejados de una infección bacteriana, por ejemplo infecciones por estafilococos tales como infecciones por *Staphylococcus aureus*, infecciones por *Hemophilus influenza*, infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, etc., de las superficies de las vías respiratorias nasales; pacientes aquejados de una enfermedad inflamatoria que afecta a las superficies de las vías respiratorias nasales; o pacientes aquejados de sinusitis (en la que el agente o agentes activos se administran para promover el drenaje de las secreciones de moco congestionado en los senos administrando una cantidad eficaz para promover el drenaje del fluido congestionado en los senos), o combinado, con rinosinusitis. La invención se puede administrar en las superficies rinosinuales por suministro tópico, incluyendo aerosoles y gotas.

La presente invención se puede usar para hidratar superficies mucosas distintas de las superficies de las vías respiratorias. Dichas otras superficies mucosas incluyen superficies gastrointestinales, superficies orales, superficies genito-uretrales (vaginales), superficies oculares o superficies del ojo, el oído interno y el oído medio. Por ejemplo, los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo por vía local/tópica, oral o rectal, en una cantidad eficaz.

La presente invención también se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, enfermedad de Sjogren, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca (xerostomía), deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, disquinesia ciliar primaria, otitis media, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica y rinosinusitis; en la que dicho tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

- 10 La presente invención se refiere principalmente al tratamiento de sujetos humanos, pero también se puede usar para el tratamiento de otros sujetos mamíferos, tales como perros y gatos, con fines veterinarios.

Como se ha discutido antes, los compuestos usados para preparar las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una base libre farmacéuticamente aceptable. Debido a que la base libre del compuesto en general es menos soluble en disoluciones acuosas que la sal, las composiciones de la base libre se usan para proporcionar liberación más sostenida del agente activo en los pulmones. Un agente activo presente en los pulmones en forma de partículas que todavía no se han disuelto en la disolución sirve como un depósito de fármaco que se vuelve gradualmente biodisponible cuando se disuelve lentamente en la disolución.

- 20 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) en un vehículo farmacéuticamente aceptable (p. ej., una disolución acuosa de vehículo). En general, el compuesto de fórmula (I) está incluido en la composición en una cantidad eficaz para inhibir la reabsorción de agua por las superficies mucosas.

- 25 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con un agonista del receptor P2Y2 o un sal del mismo farmacéuticamente aceptable (denominado también a veces un "agente activo" en el presente documento). La composición puede comprender además un agonista del receptor P2Y2 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (denominado también a veces un "agente activo" en el presente documento). El agonista del receptor P2Y2 típicamente se incluye en una cantidad eficaz para estimular la secreción de cloruro y agua por las superficies de las vías respiratorias, en particular las superficies de las vías respiratorias nasales. Los agonistas del receptor P2Y2 adecuados se describen en las columnas 9-10 de los documentos U.S. 6.264.975, U.S. 5.656.256, y U.S. 5.292.498.

- Los broncodilatadores también se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención. Estos broncodilatadores incluyen, pero sin limitar, agentes anticolinérgicos incluyendo, pero sin limitar, bromuro de ipratropio, así como compuestos tales como teofilina y aminofilina. Estos compuestos se pueden administrar de acuerdo con técnicas bien conocidas, sea antes o simultáneamente con los compuestos activos descritos en el presente documento.

- 40 También se pueden usar osmolitos iónicos y orgánicos en combinación con compuestos de la presente invención. Los osmolitos iónicos útiles incluyen cualquier sal que consista en un anión farmacéuticamente aceptable y un catión farmacéutico. Los osmolitos orgánicos incluyen, pero sin limitar, azúcares, alcoholes de azúcares y osmolitos orgánicos. Los ejemplos detallados de osmolitos iónicos y no iónicos se dan en la patente de EE.UU. 6.926.911. Un osmolito iónico particularmente útil es el cloruro sódico hipertónico o nitrito sódico. Un osmolito orgánico particularmente útil es el azúcar reducido manitol.

- Otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto activo como se ha descrito antes en un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una disolución acuosa de vehículo). En general, el compuesto activo se incluye en la composición en una cantidad eficaz para tratar las superficies mucosas, tal como inhibiendo la reabsorción de agua por las superficies mucosas, incluyendo las vías respiratorias y otras superficies.

- Los compuestos activos descritos en el presente documento se pueden administrar en las superficies mucosas por cualquier medio adecuado, incluyendo por vía tópica, oral, rectal, vaginal, ocular y dérmica, etc. Por ejemplo, para el tratamiento del estreñimiento, los compuestos activos se pueden administrar por vía oral o rectal a la superficie mucosa gastrointestinal. El compuesto activo se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable en cualquier forma adecuada, tal como una disolución fisiológica estéril o salina diluida o tópica, en forma de gotas, comprimido o similar, para la administración oral, en forma de un supositorio para la administración rectal o genito-uretral, etc. Se pueden incluir excipientes en la formulación para potenciar la solubilidad de los compuestos activos, según se desee.

Los compuestos activos descritos en el presente documento se pueden administrar en las superficies de las vías respiratorias de un paciente por cualquier medio adecuado, incluyendo como pulverización, niebla o gotas de los compuestos activos en un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como disoluciones fisiológicas o salinas diluidas o agua destilada. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden preparar como formulaciones y administrarlos

5 como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.789.391 de Jacobus.

Los agentes activos en partículas sólidos o líquidos preparados para la práctica de la presente invención, como se ha indicado antes, pueden incluir partículas de un tamaño respirable o no respirable; es decir, para partículas respirables, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la

10 inhalación y a los bronquios y alveolos de los pulmones, y para partículas no respirables, partículas suficientemente grandes para ser retenidas en las vías respiratorias nasales en lugar de pasar a través de la laringe y a los bronquios y alveolos de los pulmones. En general, las partículas en el intervalo de aproximadamente 1 a 5 μm de tamaño (más en particular, menores de aproximadamente 4,7 μm de tamaño) son respirables. Las partículas de tamaño no respirable son mayores de aproximadamente 5 μm de tamaño, hasta el tamaño de gotas visibles. Por lo

15 tanto, para la administración nasal se puede usar un tamaño de partículas en el intervalo de 10-500 μm para asegurar la retención en la cavidad nasal.

En la fabricación de una formulación de acuerdo con la invención, los agentes activos o las sales fisiológicamente aceptables o las bases libres de los mismos se mezclan típicamente con, entre otros, un vehículo aceptable. Por

20 supuesto, el vehículo debe ser compatible con cualesquiera otros ingredientes en la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El vehículo puede ser sólido o líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, una cápsula, que puede contener de 0,5% a 99% en peso del compuesto activo. Se pueden incorporar uno o más compuestos activos en las formulaciones de la invención, cuyas formulaciones se pueden preparar por cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, que

25 consisten esencialmente en la mezcla de los componentes.

Las composiciones que contienen partículas secas respirables o no respirables del agente activo micronizado, se pueden preparar triturando el agente activo seco con un mortero y una mano de mortero, y después pasando la composición micronizada a través de un tamiz de malla 400 para romper o separar los aglomerados grandes.

30 La composición del agente activo en partículas puede contener opcionalmente un dispersante que sirve para facilitar la formulación de un aerosol. Un dispersante adecuado es la lactosa, que se puede mezclar con el agente activo en cualquier relación adecuada (p. ej., una relación 1 a 1 en peso).

35 Los compuestos activos descritos en el presente documento, se pueden administrar en las superficies de las vías respiratorias incluyendo las fosas nasales, senos nasales y pulmones de un sujeto mediante un medio adecuado conocido en la técnica, tal como gotas nasales, nieblas, etc. En otra realización de la invención, los compuestos activos de la presente invención se administran por lavado transbroncoscópico. En una realización preferida de la invención, los compuestos activos de la presente invención se depositan sobre las superficies de las vías

40 respiratorias pulmonares administrando una suspensión en aerosol de partículas respirables que comprenden el compuesto activo, que el sujeto inhala. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas. Se conocen numerosos inhaladores para administrar partículas en aerosol en los pulmones de un sujeto.

Se pueden usar inhaladores tales como los desarrollados por Nolstar Therapeutic Systems, Palo Alto, California, EE.UU., incluyendo, pero sin limitar, los descritos en la patente de EE.UU. nº. 5.740.794; 5.654.007; 5.458.135; 5.775.320; y 5.785.049. El solicitante pretende que específicamente las descripciones de todas las referencias de patentes citadas en el presente documento se incorporen por referencia en el presente documento en su totalidad. También se pueden usar inhaladores tales como los desarrollados por Dura Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California, EE.UU., incluyendo los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.622.166; 5.577.497; 5.645.051; y

50 5.492.112. Además, se pueden usar inhaladores tales como los desarrollados por Aradigm Corp., Hayward, California, EE.UU., incluyendo los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.826.570; 5.813.397; 5.819.726; y 5.655.516. Estos aparatos son particularmente adecuados como inhaladores de partículas secas.

Los aerosoles de partículas líquidas que comprenden el compuesto activo, se pueden producir por cualquier medio

55 adecuado, tal como con un nebulizador de aerosol activado por presión o un nebulizador ultrasónico. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.501.729. Los nebulizadores son dispositivos disponibles comercialmente que transforman disoluciones o suspensiones del principio activo en una niebla de aerosol terapéutica mediante la aceleración de gas comprimido, típicamente aire u oxígeno, a través de un orificio venturi estrecho, o mediante agitación con ultrasonidos. Las formulaciones adecuadas para usar en nebulizadores consisten en el principio activo

60 en un vehículo líquido, comprendiendo el principio activo hasta 40% en p/p de la formulación, pero preferiblemente

menos de 20% en p/p. El vehículo típicamente es agua (y lo más preferiblemente agua estéril exenta de pirógenos) o disolución alcohólica acuosa diluida. También se pueden usar vehículos de perfluorocarbono. Los aditivos opcionales incluyen conservantes si la formulación no se hace estéril, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, agentes de sabor, aceites volátiles, agentes de tamponamiento y tensioactivos.

5

Los aerosoles de partículas sólidas que comprenden el compuesto activo también se pueden producir con cualquier generador de aerosol del medicamento en partículas sólidas. Los generadores de aerosoles para administrar medicamentos en partículas sólidas a un sujeto producen partículas que son respirables, como se ha explicado antes, y generan un volumen de aerosol que contiene una dosis medida predeterminada de medicamento, a una
10 velocidad adecuada para la administración humana. Un tipo ilustrativo de generador de aerosol de partículas sólidas es un insuflador. Las formulaciones adecuadas para la administración por insuflación incluyen polvos finamente molidos que se pueden suministrar mediante un insuflador o tomar en la cavidad nasal en forma de una aspiración. En el insuflador, el polvo (p. ej., una dosis medida del mismo eficaz para realizar los tratamientos descritos en el presente documento) está contenido en cápsulas o cartuchos, típicamente hechos de gelatina o plástico, que se
15 perforan o abren in situ y el polvo es suministrado por el aire extraído a través del dispositivo tras la inhalación, o mediante una bomba activada de forma manual. El polvo usado en el insuflador consiste solamente en el principio activo o en mezcla de polvos que comprende un principio activo, un diluyente en polvo adecuado, tal como lactosa, y un tensioactivo opcional. El principio activo típicamente comprende de 0,1 a 100% en p/p de la formulación. Un segundo tipo de generador de aerosol ilustrativo comprende un inhalador dosificador. Los inhaladores dosificadores
20 son dispensadores de aerosol presurizados, que contienen típicamente una formulación en suspensión o disolución del principio activo en un propulsor licuado. Durante el uso, estos dispositivos descargan la formulación a través de una válvula adaptada para suministrar un volumen medido, típicamente de 10 a 150 μl , para producir un pulverizador de partículas finas que contiene el principio activo. Los propulsores adecuados incluyen algunos compuestos clorofluorocarbonos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y mezclas de
25 los mismos. La formulación puede contener además uno o más codisolventes, por ejemplo, etanol, tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, antioxidantes y agentes de sabor adecuados.

El aerosol, esté formado por partículas sólidas o líquidas, se puede producir por el generador de aerosol a una velocidad de aproximadamente 10 a 150 litros por minuto, más preferiblemente de 30 a 150 litros por minuto, y lo
30 más preferiblemente aproximadamente 60 litros por minuto. Los aerosoles que contienen cantidades mayores de medicamento se pueden administrar más rápidamente.

La dosificación de los compuestos activos descritos en el presente documento variará dependiendo de la afección que se va a tratar y del estado del sujeto, pero en general puede ser de aproximadamente 0,01, 0,03, 0,05, 0,1 a 1,
35 5, 10 ó 20 mg del agente farmacéutico, depositado sobre las superficies de las vías respiratorias. La dosis diaria se puede dividir entre una o múltiples administraciones de dosis unitarias. El objetivo es alcanzar una concentración de los agentes farmacéuticos en las superficies de las vías respiratorias pulmonares de entre 10^{-9} - 10^{-4} M.

En otra realización, se administran por administración de una suspensión en aerosol de partículas respirables o no
40 respirables (preferiblemente partículas no respirables) que comprende el compuesto activo, que el sujeto inhala a través de la nariz. Las partículas respirables o no respirables pueden ser líquidas o sólidas. La cantidad de agente activo incluido puede ser una cantidad suficiente para alcanzar concentraciones del agente activo disuelto en las superficies de las vías respiratorias del sujeto, de aproximadamente 10^{-9} , 10^{-8} , ó 10^{-7} a aproximadamente 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} moles/litro, y más preferiblemente de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro.

45

La dosificación del compuesto activo variará dependiendo de la afección que se va a tratar y del estado del paciente, pero en general puede ser una cantidad suficiente para alcanzar concentraciones del compuesto activo disuelto en las superficies de las vías respiratorias nasales del sujeto, de aproximadamente 10^{-9} , 10^{-8} , ó 10^{-7} a aproximadamente 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} moles/litro, y más preferiblemente de aproximadamente 10^{-7} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro.
50 Dependiendo de la solubilidad de la formulación particular del compuesto activo administrado, la dosis diaria se puede dividir entre una o varias administraciones de dosis unitarias. La dosis diaria en peso puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01, 0,03, 0,1, 0,5 ó 1,0 a 10 ó 20 miligramos de partículas de agente activo para un sujeto humano, dependiendo de la edad y el estado del sujeto. Una dosis unitaria preferida actualmente es aproximadamente 0,5 miligramos de agente activo dado en un régimen de 2-10 administraciones al día. La
55 dosificación se puede proporcionar en forma de una unidad previamente empaquetada por cualquier medio adecuado (p. ej., encapsulado en una cápsula de gelatina).

En otra realización de la invención, la composición del agente activo en partículas puede contener tanto una base libre del agente activo como una sal farmacéuticamente aceptable para proporcionar tanto liberación inmediata como
60 liberación sostenida del agente activo, para la disolución en las secreciones de moco de la nariz. Dicha composición sirve para proporcionar tanto el alivio inmediato al paciente, como el alivio sostenido a lo largo del tiempo. Se espera

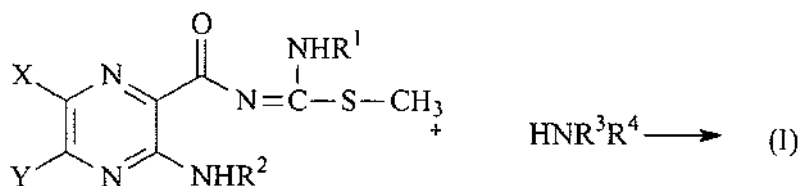
que el alivio sostenido, disminuyendo el número de administraciones diarias necesarias, aumente el cumplimiento del paciente con el curso del tratamiento con el agente activo.

- Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en las vías respiratorias incluyen formulaciones de disoluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. Véase, en general, J. Nairn, Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, capítulo 86 (19ª ed. 1995). Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración nasal se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 4.389.393 de Schor; 5.707.644 de Illum; 4.294.829 de Suzuki; y 4.835.142 de Suzuki.
- 10 Las nieblas o aerosoles de partículas líquidas que comprenden el compuesto activo se pueden producir por cualquier medio adecuado, tal como mediante una simple pulverización nasal con el agente activo en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución salina estéril o agua estéril. La administración puede ser con un nebulizador de aerosol activado por presión o un nebulizador ultrasónico. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.501.729 y 5.656.256. Las formulaciones adecuadas para usar en unas gotas nasales o botella de pulverización o en nebulizadores consisten en el principio activo en un vehículo líquido, el principio activo que comprende hasta 40% en p/p de la formulación, pero preferiblemente menos de 20% en p/p. Típicamente, el vehículo es agua (y lo más preferiblemente agua estéril exenta de pirógenos) o disolución alcohólica acuosa diluida, preferiblemente hecha en una disolución de cloruro sódico del 0,12% al 0,8%. Los aditivos opcionales incluyen conservantes si la formulación no se ha hecho estéril, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, agentes de sabor, aceites volátiles, agentes de tamponamiento, agentes osmóticamente activos (p. ej., manitol, xilitol, eritritol) y tensioactivos.

Las composiciones que contienen partículas secas respirables o no respirables de agente activo micronizado se pueden preparar moliendo el agente activo seco con un mortero y una mano de mortero y después pasando la composición micronizada a través de un tamiz de malla 400 para romper o separar los aglomerados grandes.

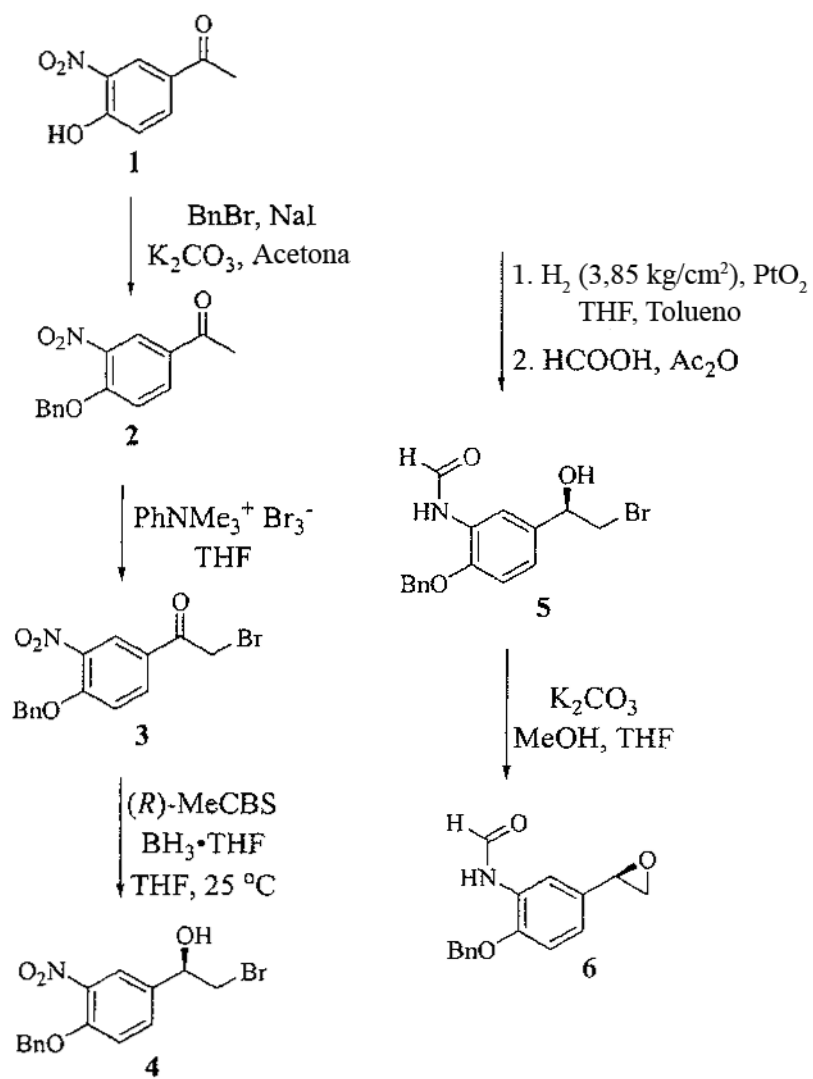
La composición en partículas puede contener opcionalmente un dispersante que sirve para facilitar la formación de un aerosol. Un dispersante adecuado es la lactosa, que se puede mezclar con el agente activo en cualquier relación adecuada (p. ej., una relación de 1 a 1 en peso).

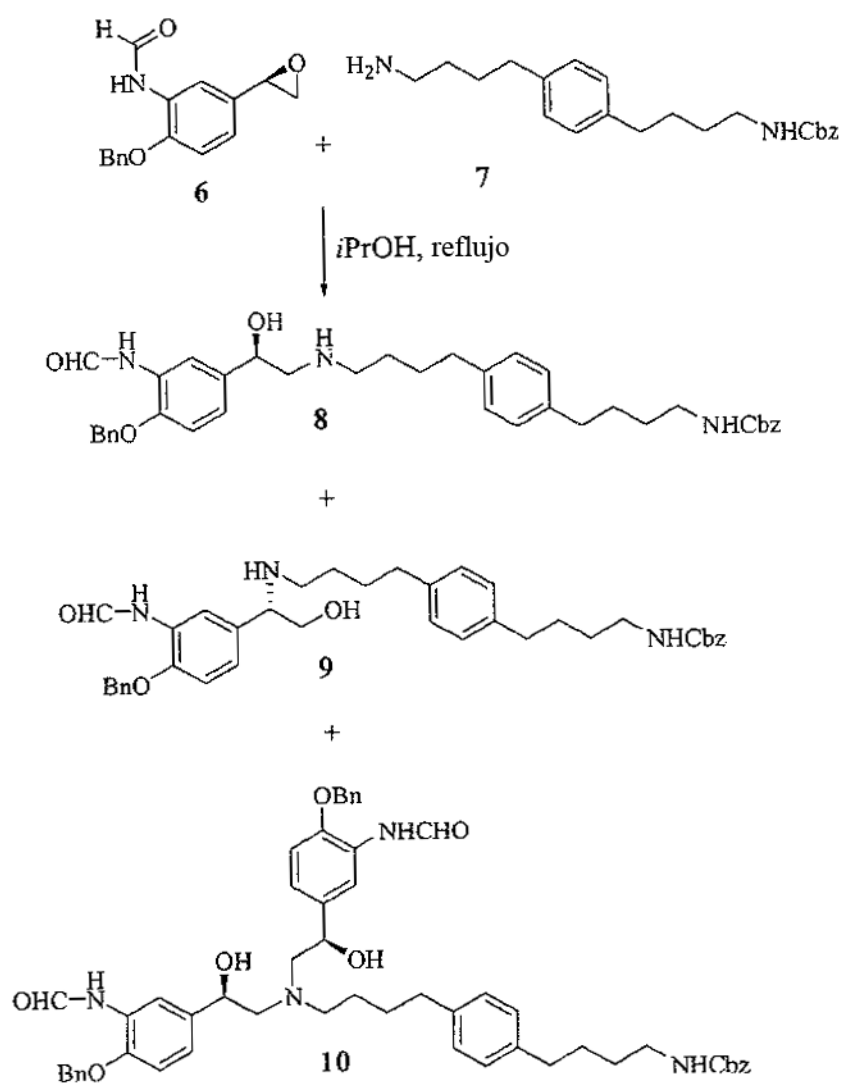
Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el siguiente esquema se muestra un procedimiento sintético representativo:

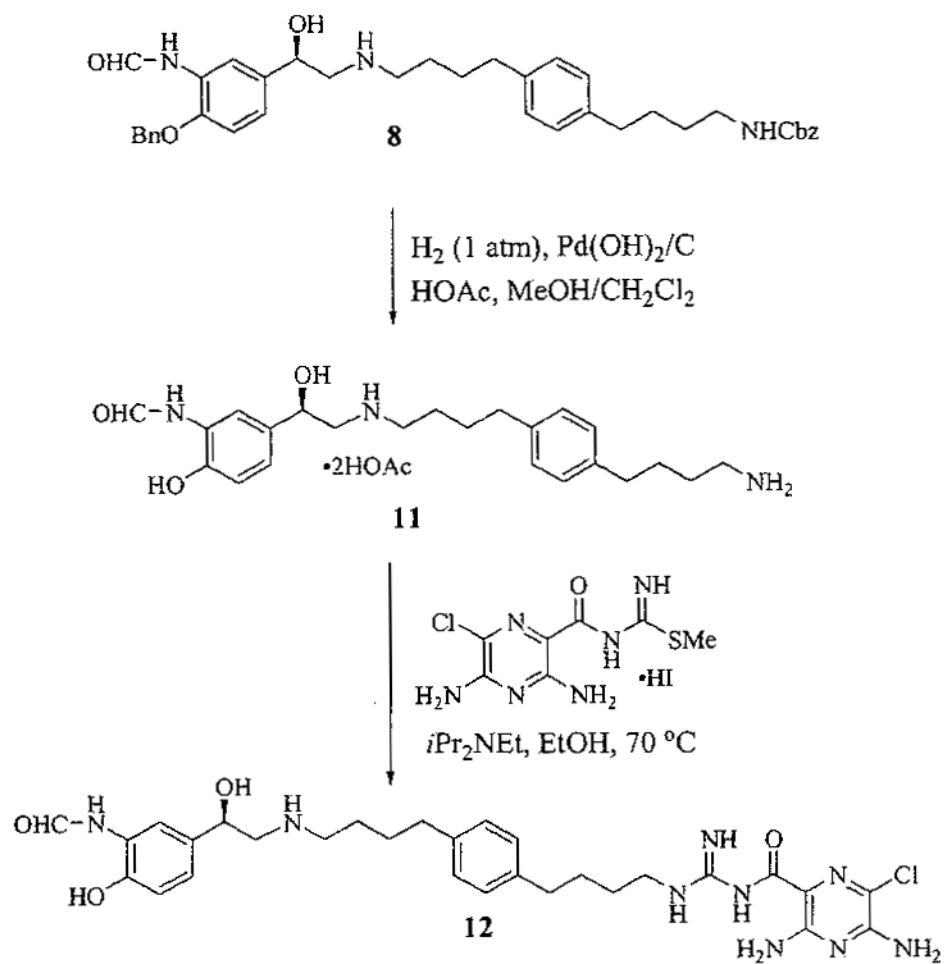


- Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en E.J. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (Capítulo 3), en Amiloride and Its Analogs, pág. 25-36, incorporado en el presente documento por referencia. Se describen otros procedimientos de preparación de los compuestos, por ejemplo en el documento U.S. 3.313.813. Véase en particular los procedimientos A, B, C, y D descritos en el documento U.S. 3.313.813. Otros procedimientos útiles para preparar estos compuestos, en especial para preparar el fragmento HNR^3R^4 nuevo, se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 6.858.614, patente de EE.UU. 6.858.615, y patente de EE.UU. 6.903.105. Los esquemas 1 a 9 son representativos, pero no limitan los procedimientos usados para preparar los bloqueadores de canales de sodio/agonistas beta adrenérgicos descritos en el presente documento.

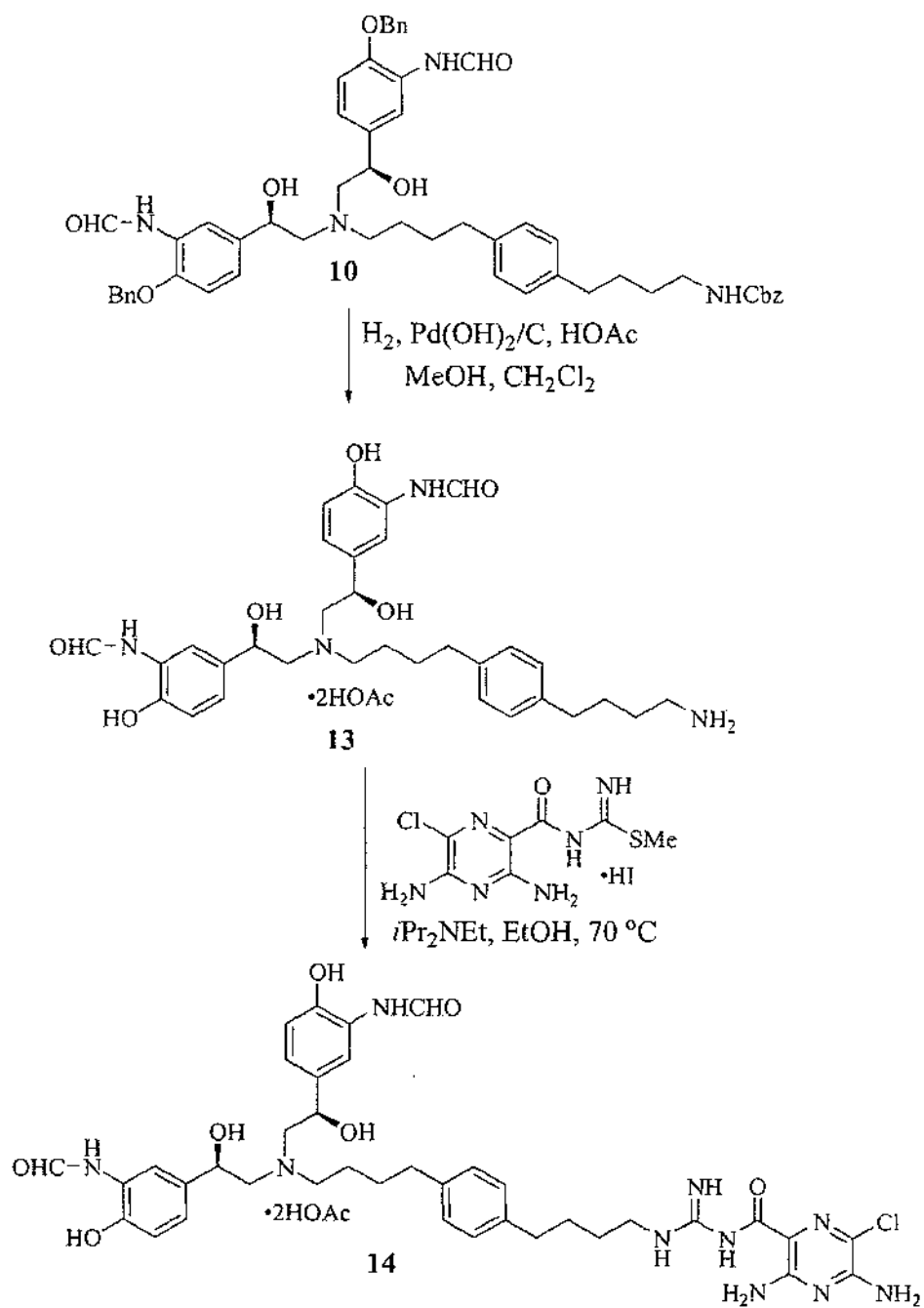
Esquema 1. Síntesis del compuesto 12



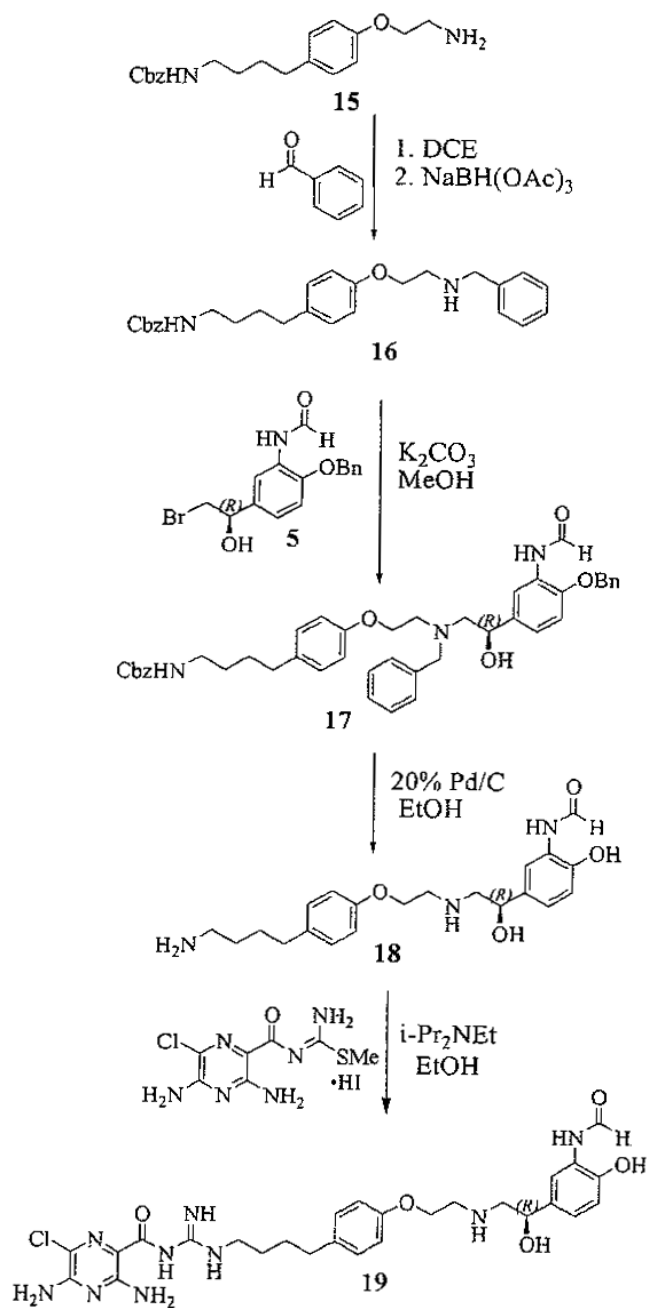




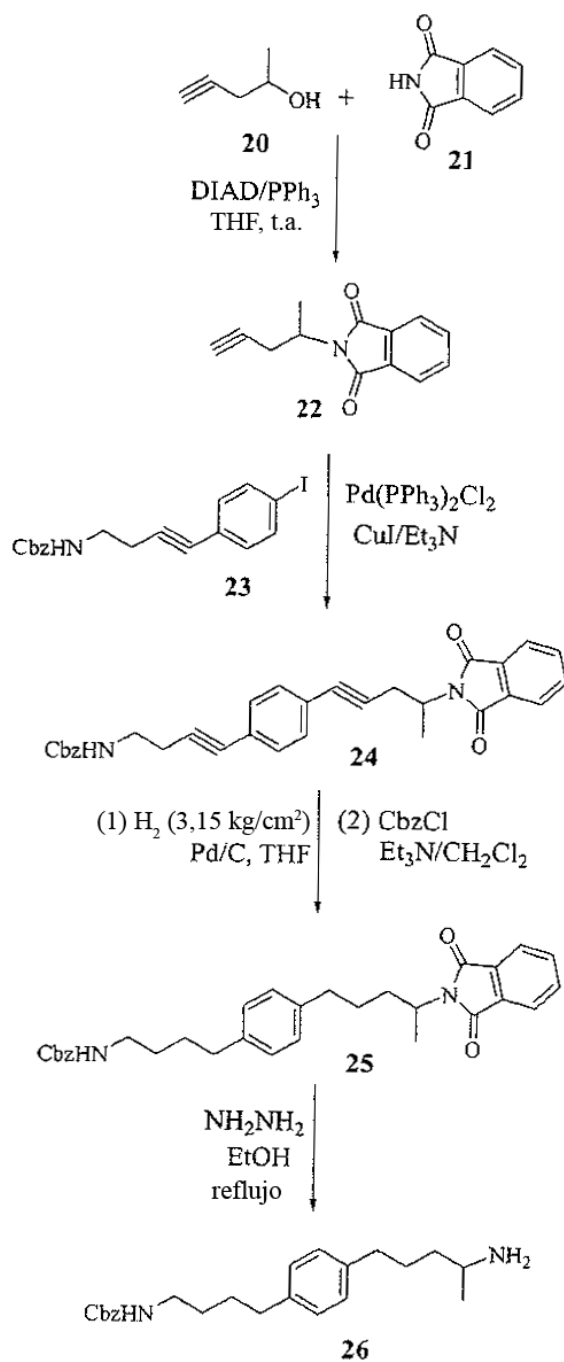
Esquema 2. Síntesis del compuesto 14

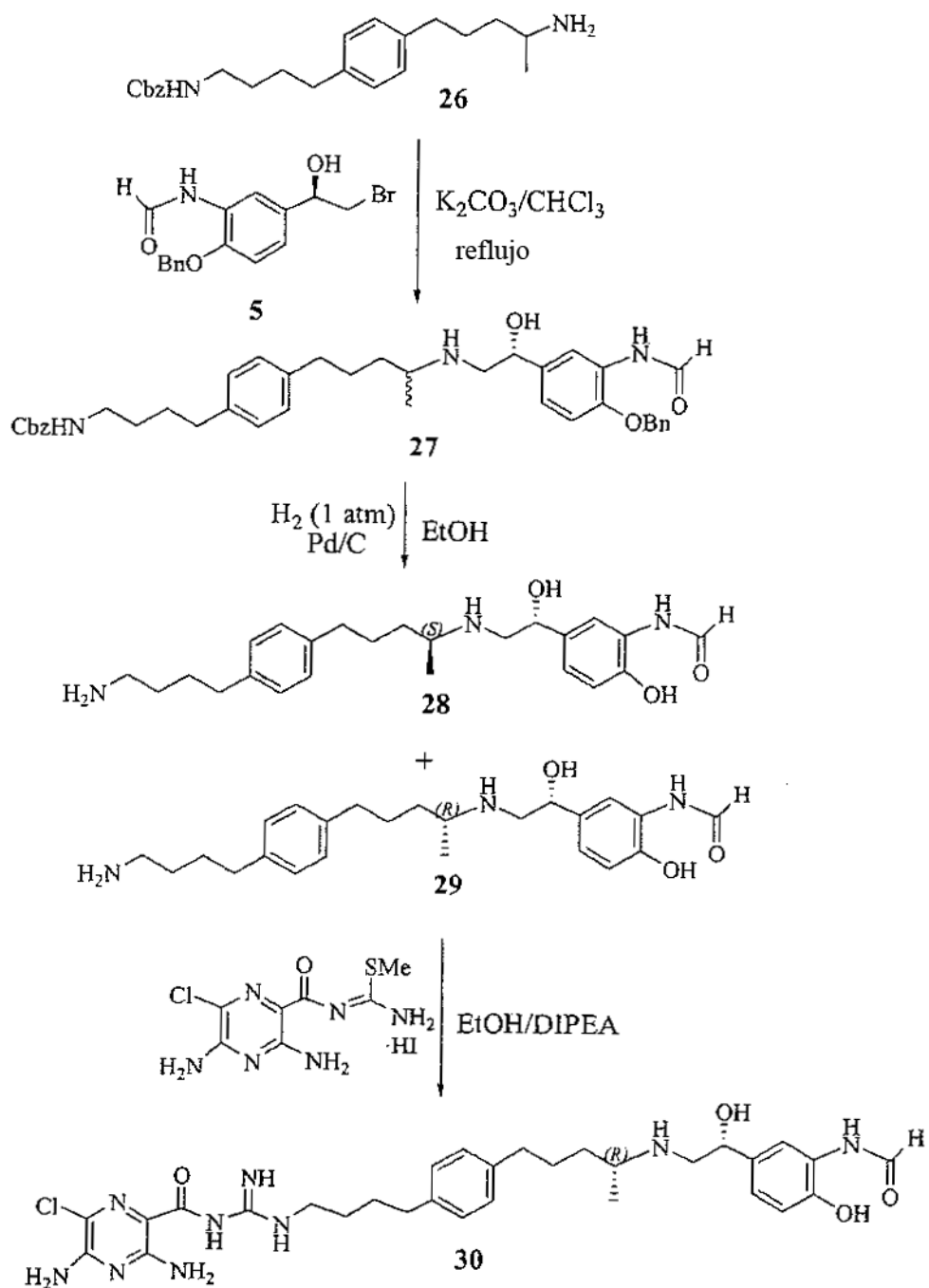


Esquema 3. Síntesis del compuesto 19

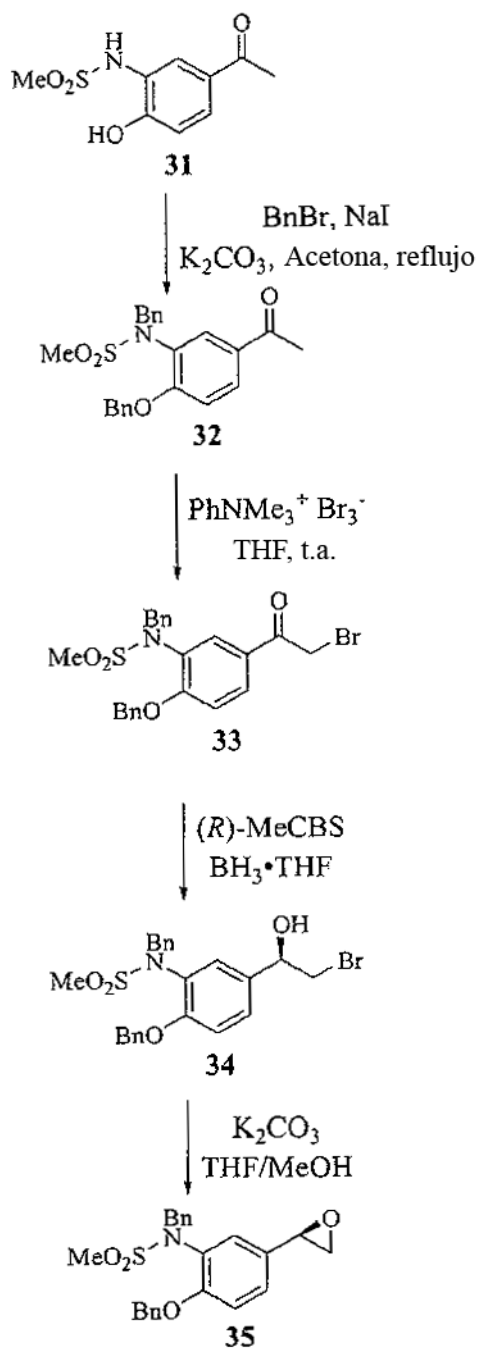


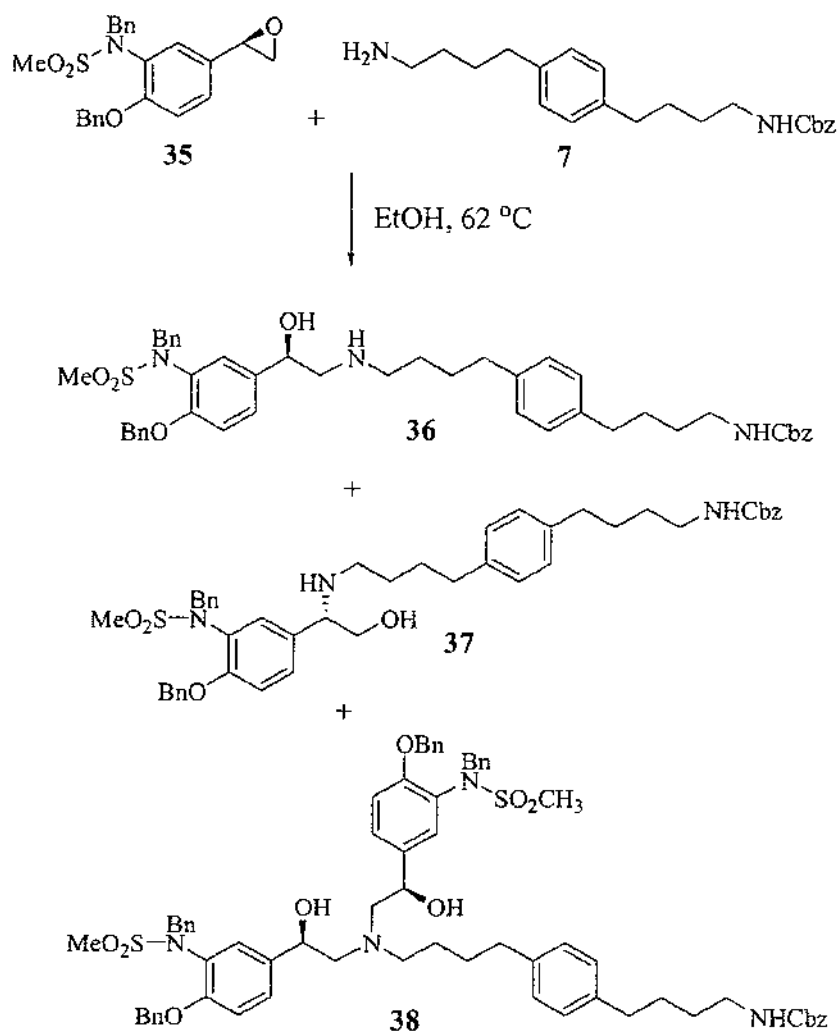
Esquema 4. Síntesis del compuesto 30

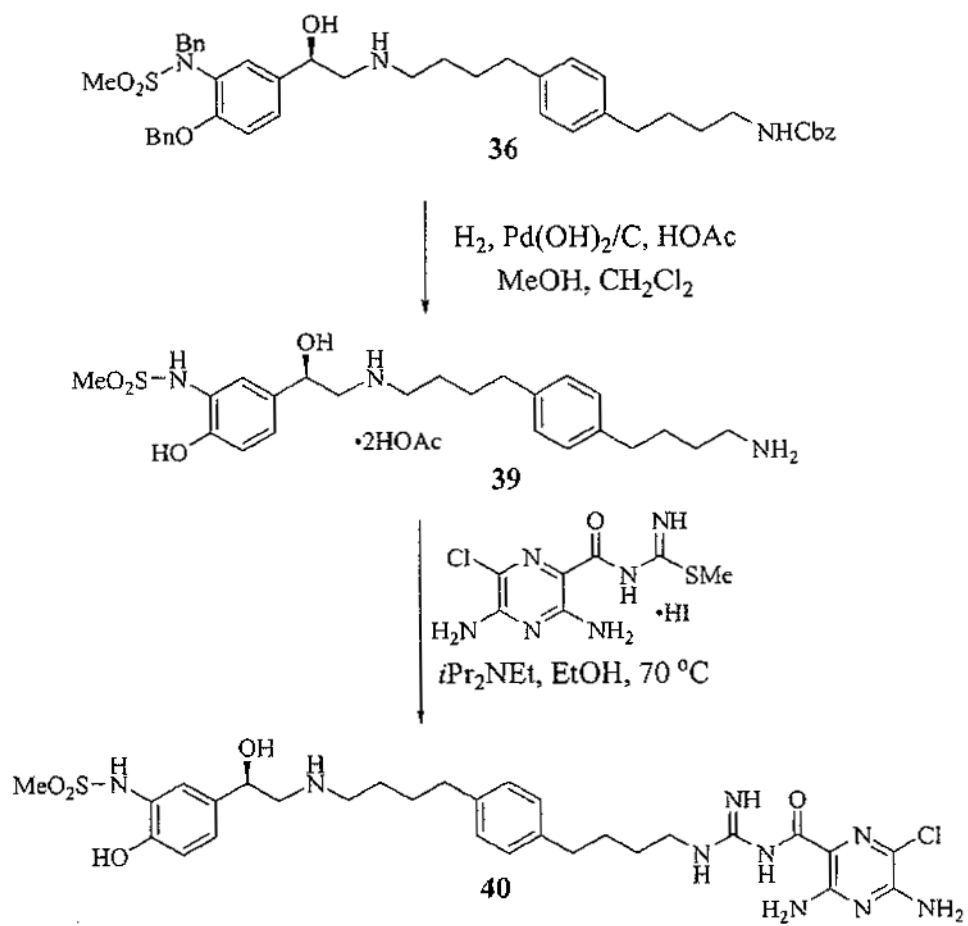




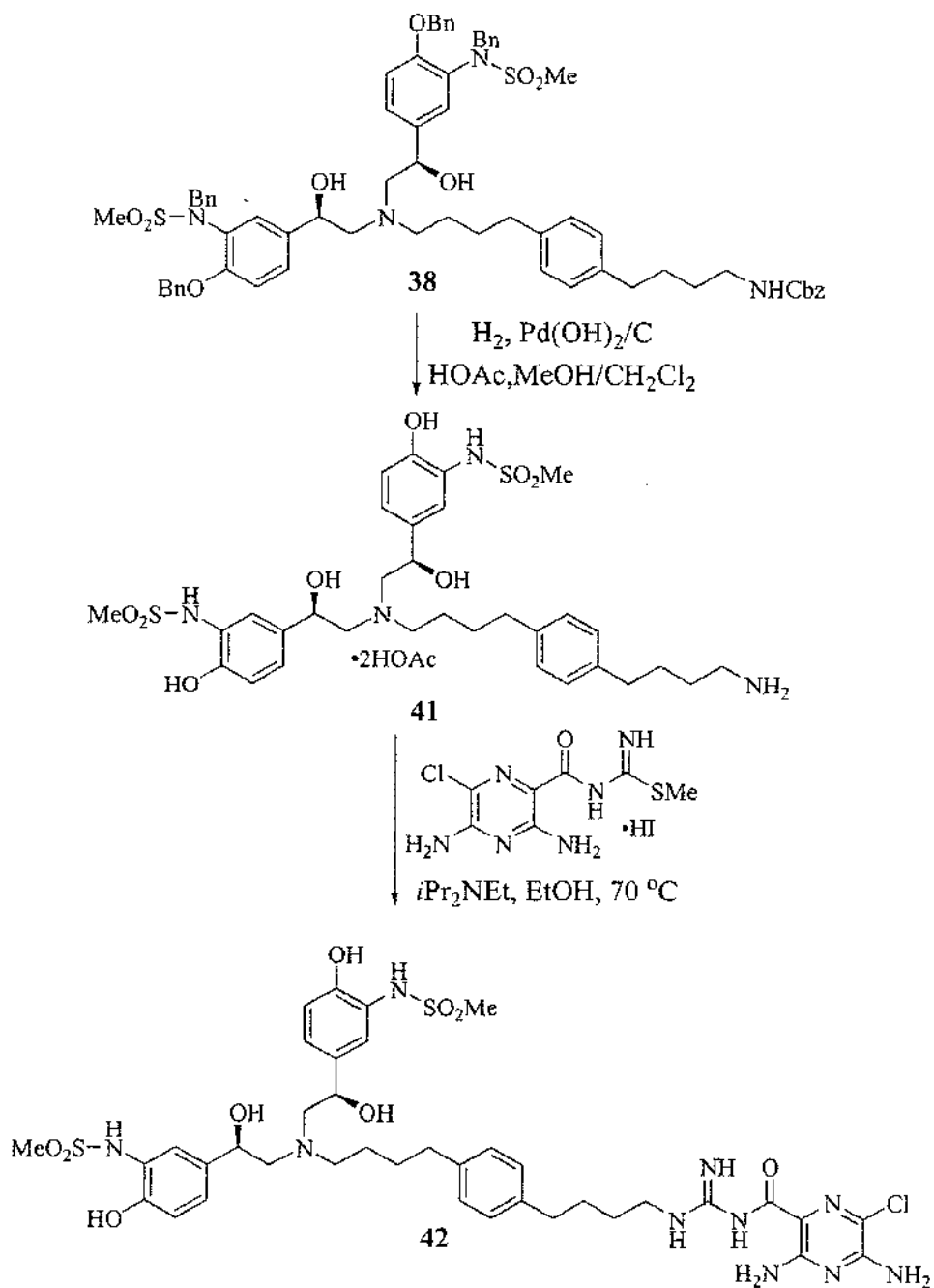
Esquema 5. Síntesis del compuesto 40



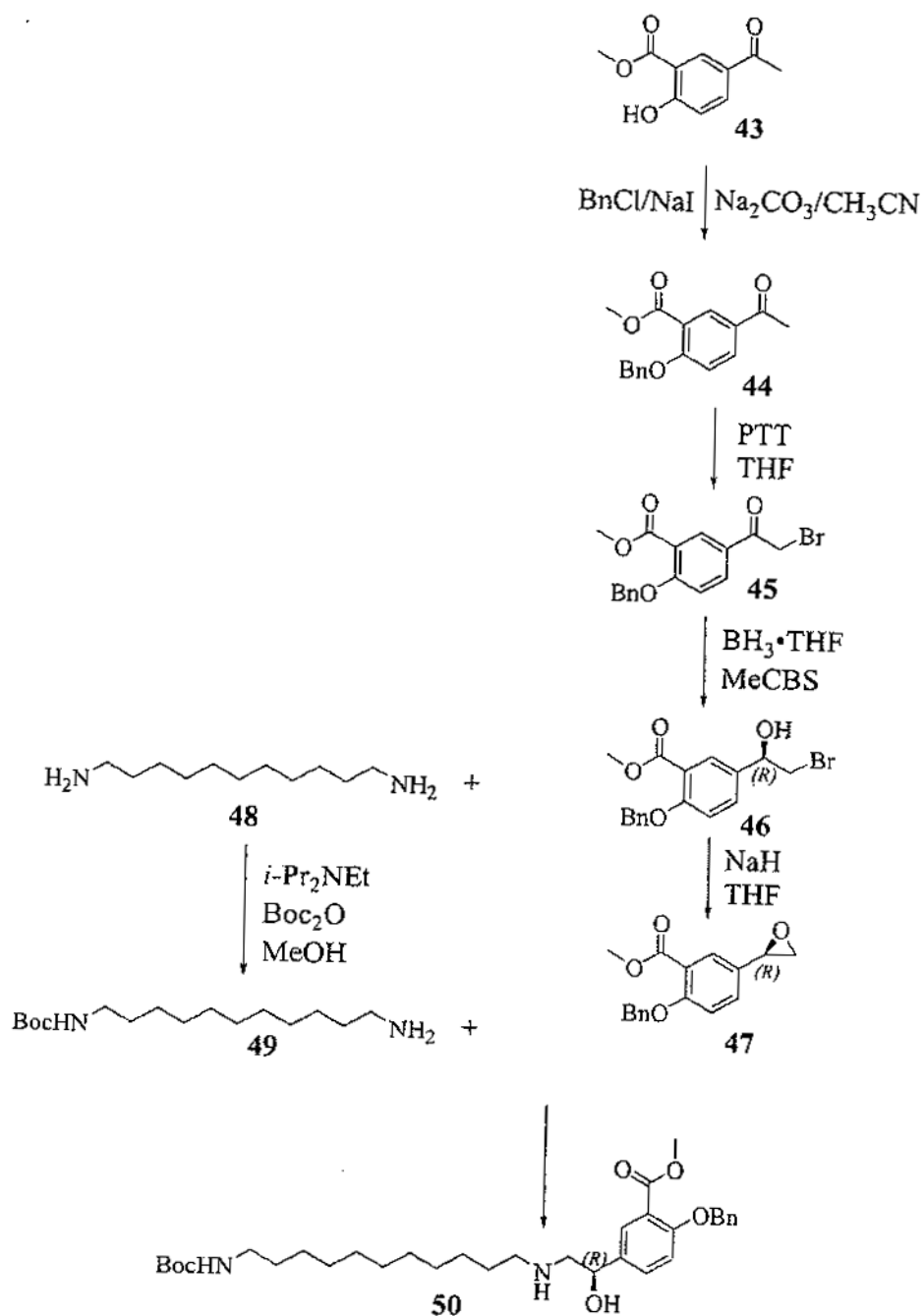


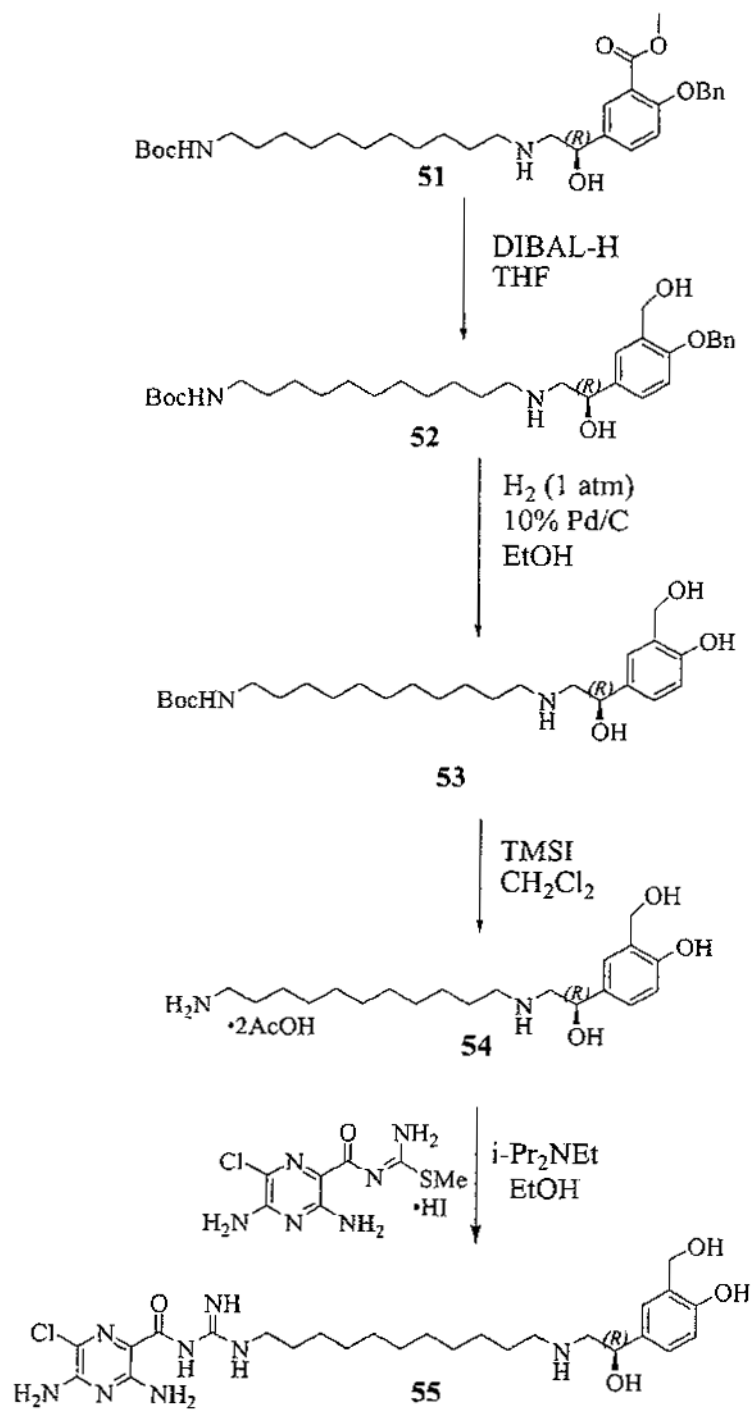


Esquema 6. Síntesis del compuesto 42

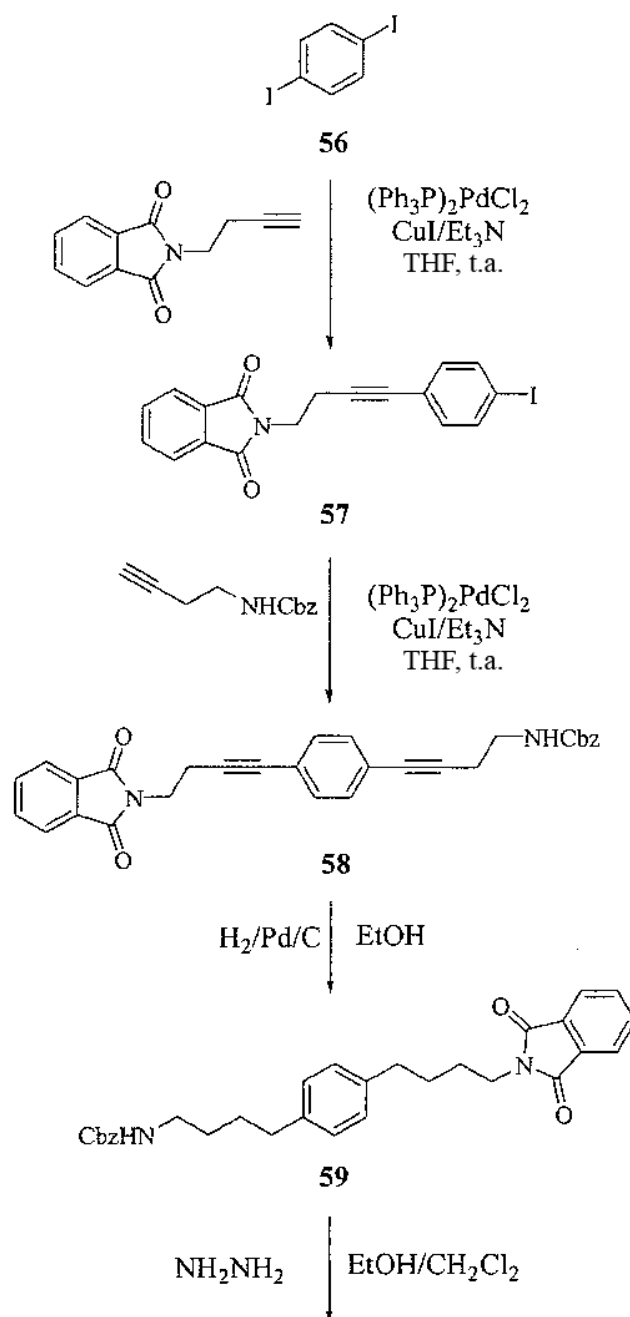


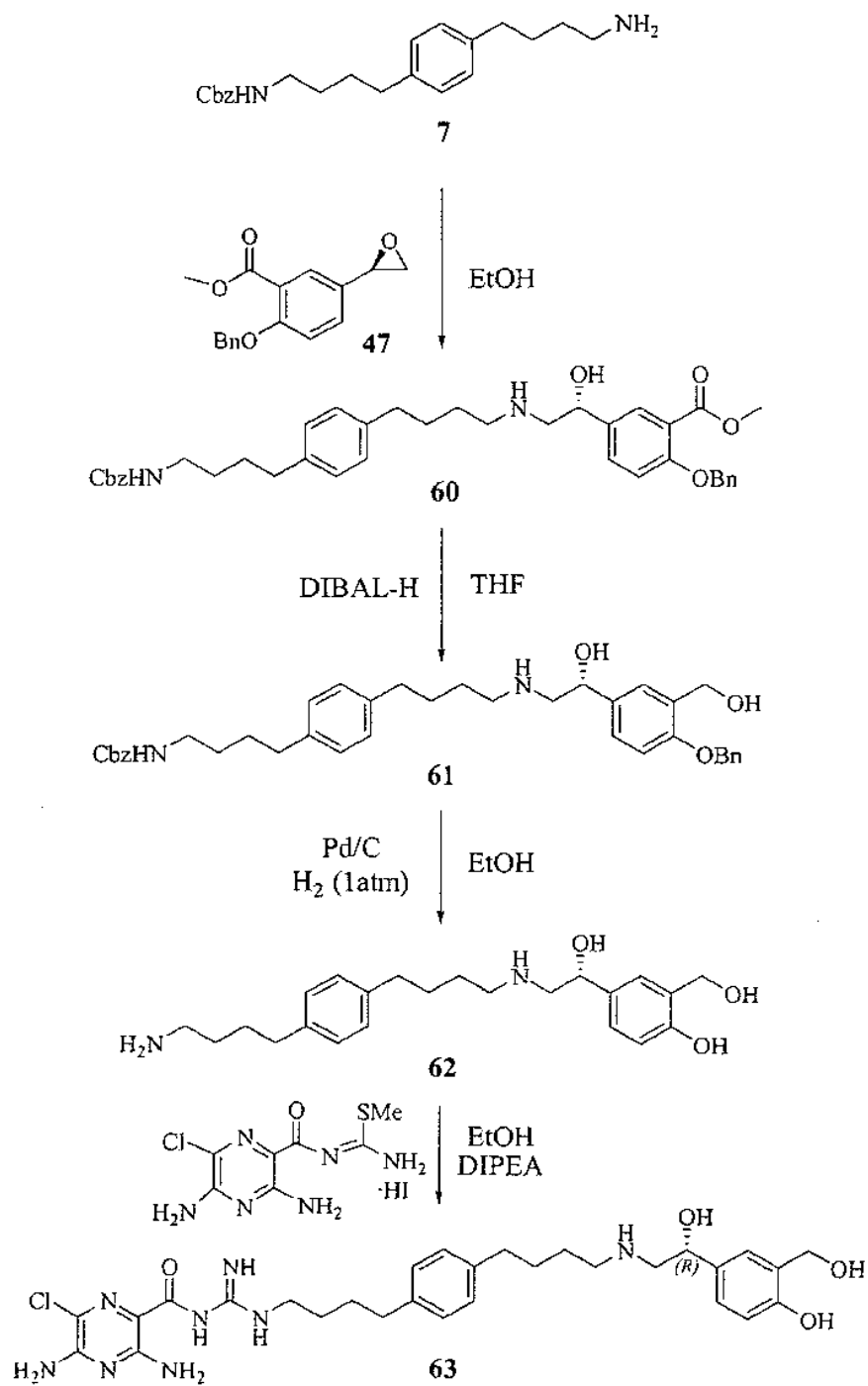
Esquema 7. Síntesis del compuesto 55



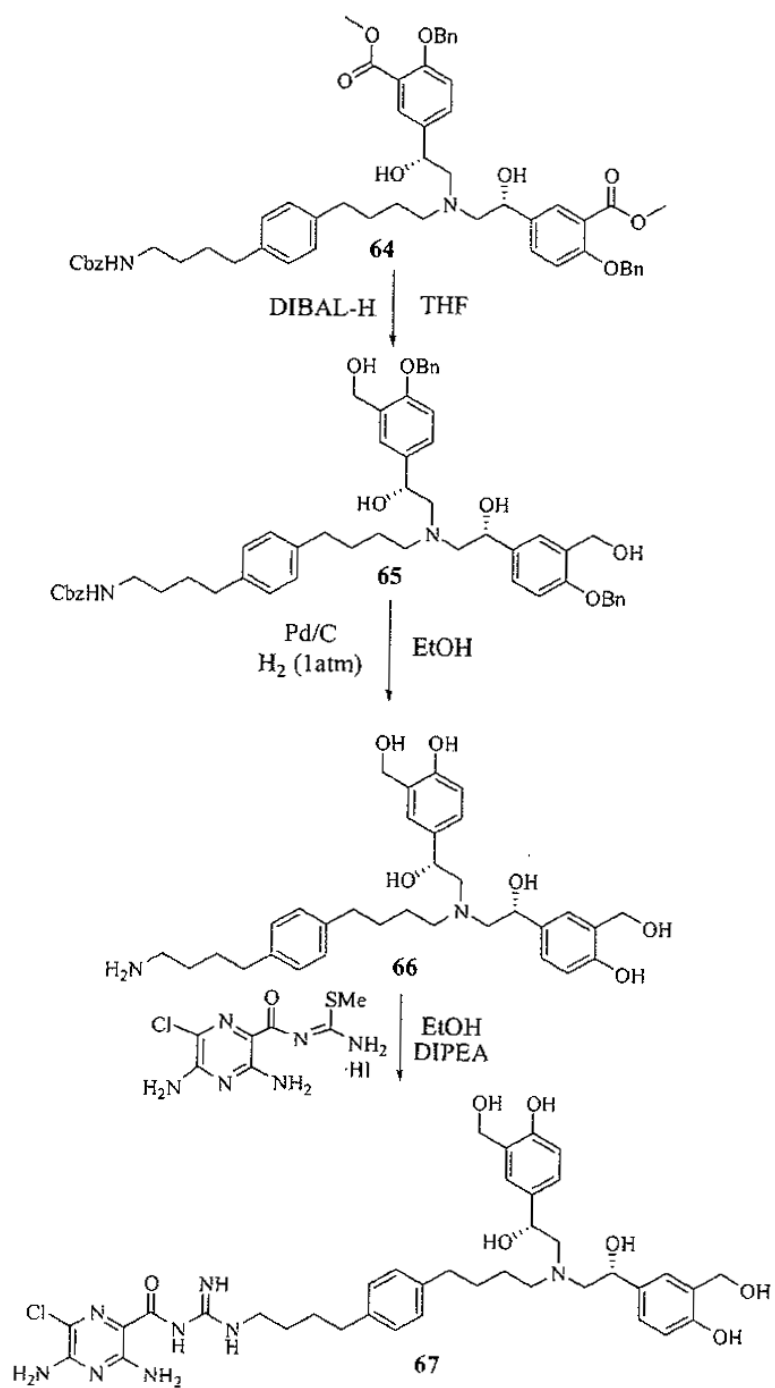


Esquema 8. Síntesis del compuesto 63

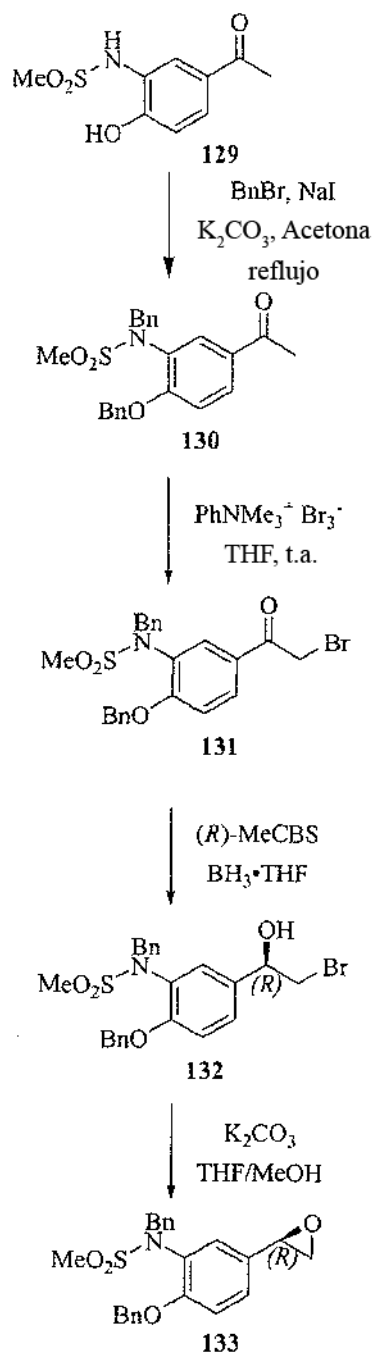


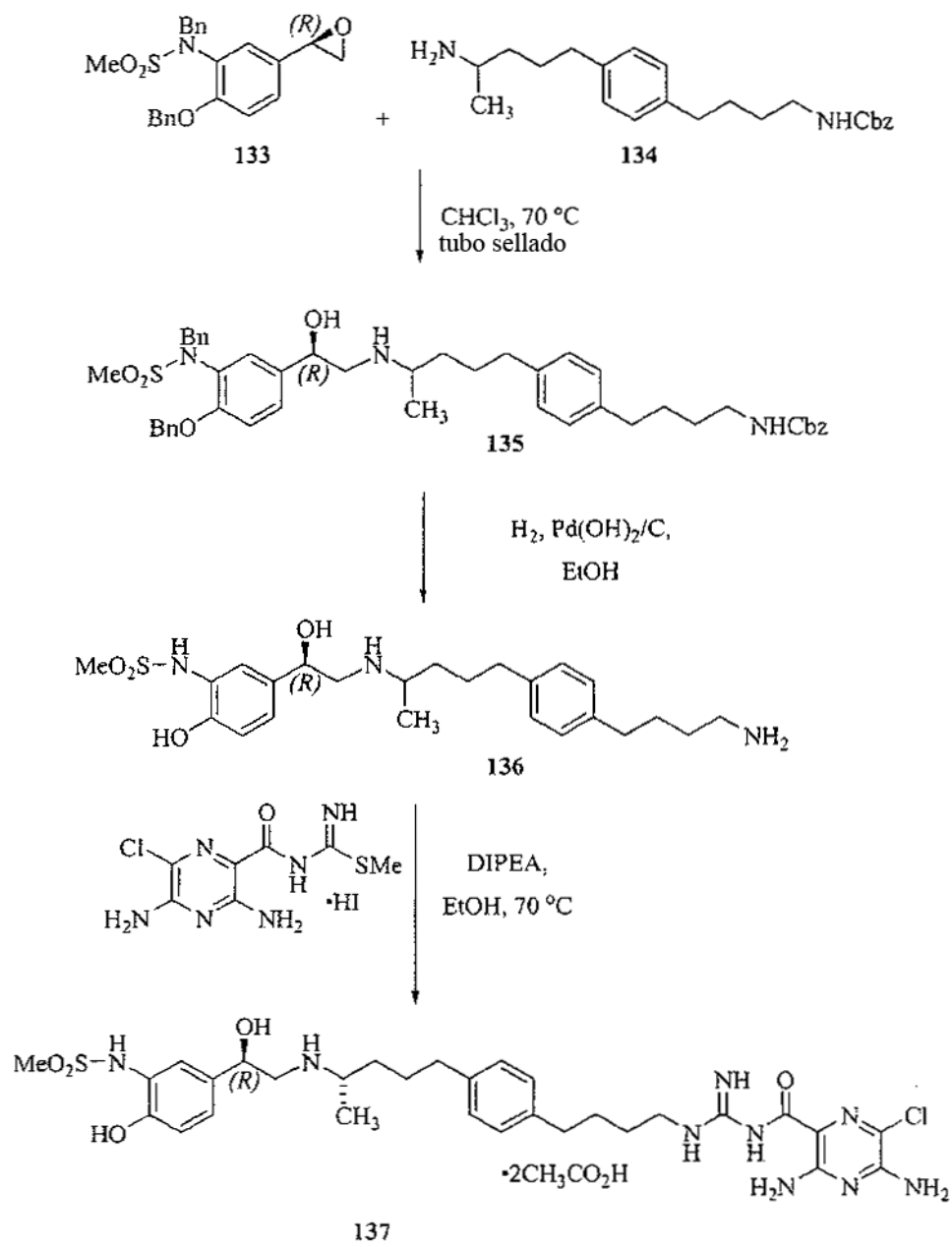


Esquema 9. Síntesis del compuesto

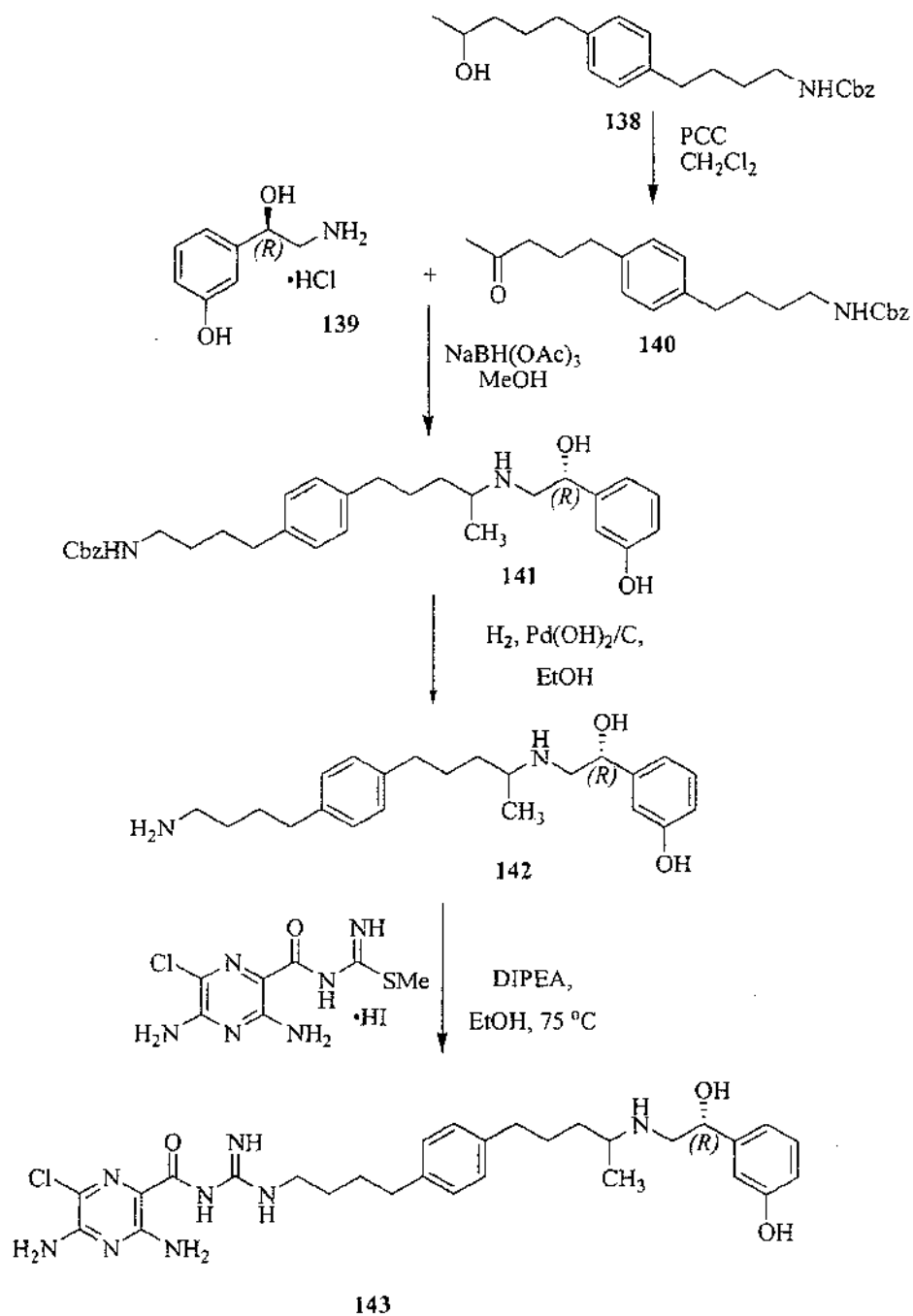


Esquema 10. Síntesis del compuesto 137

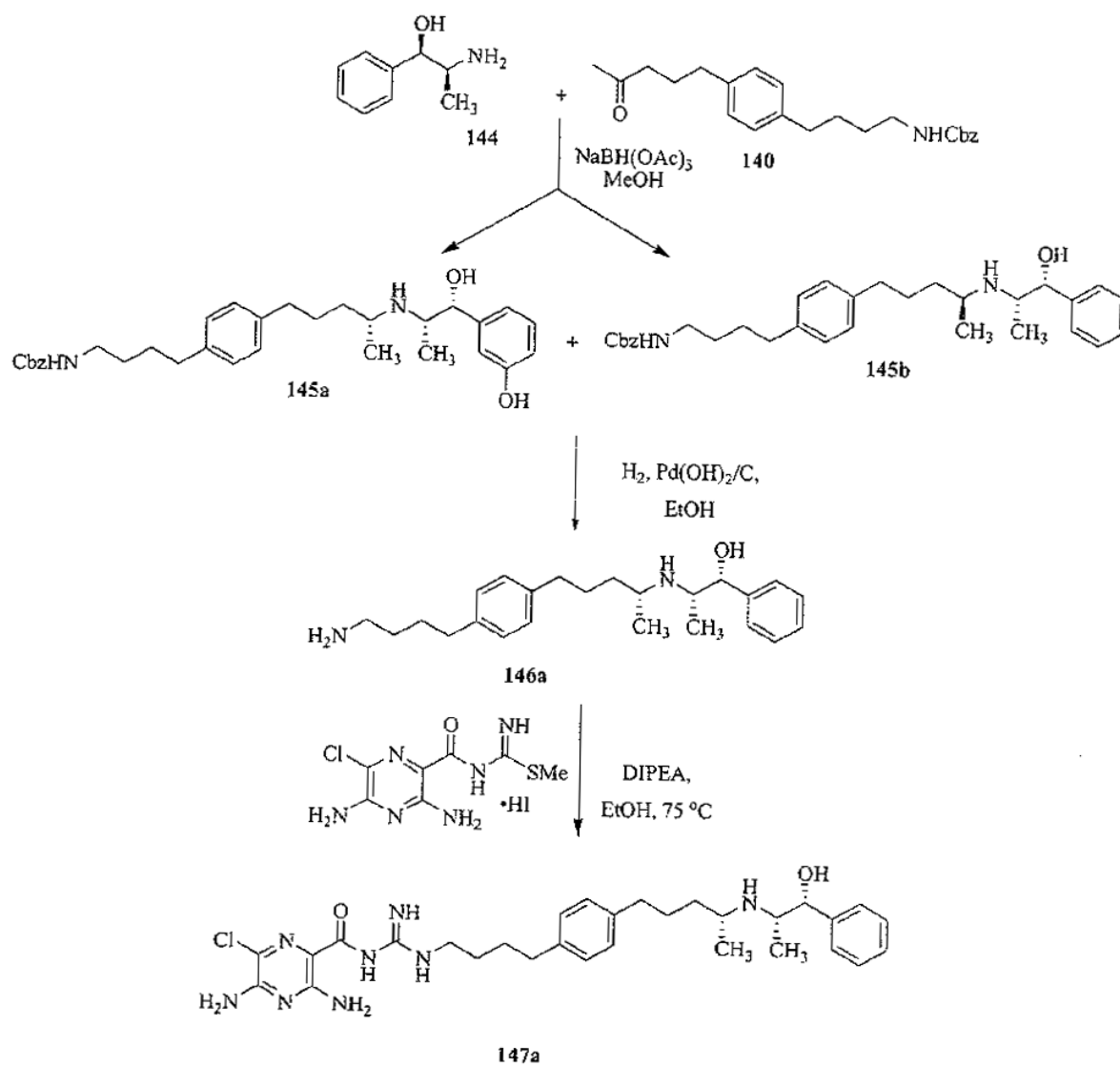




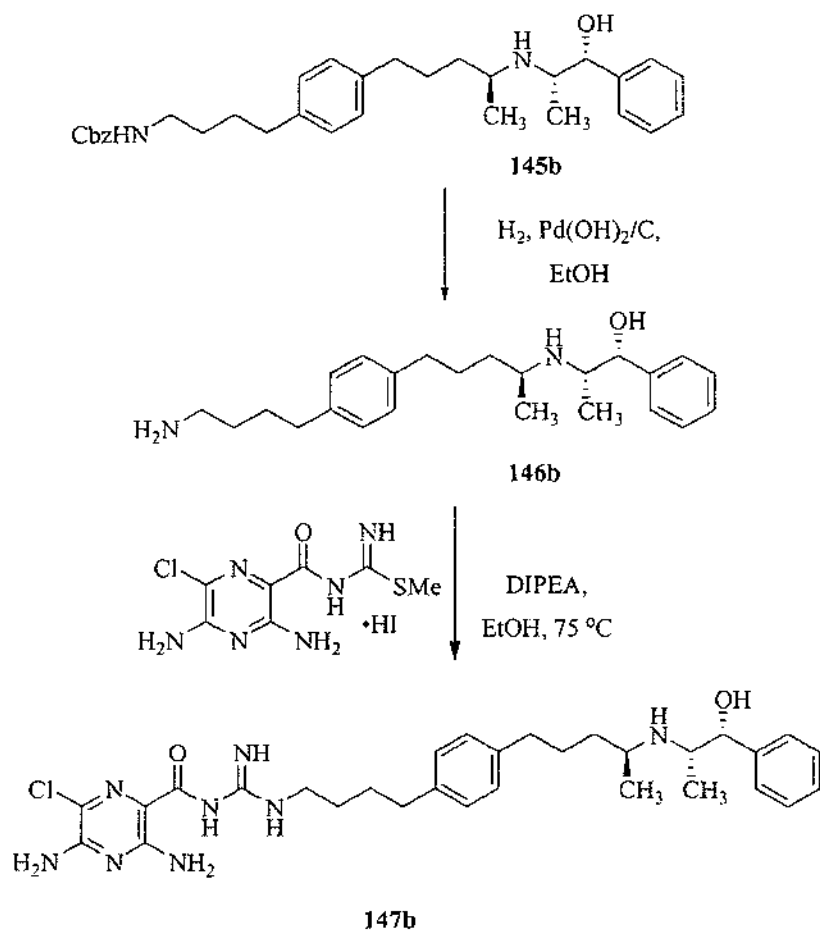
Esquema 11. Síntesis del compuesto 143



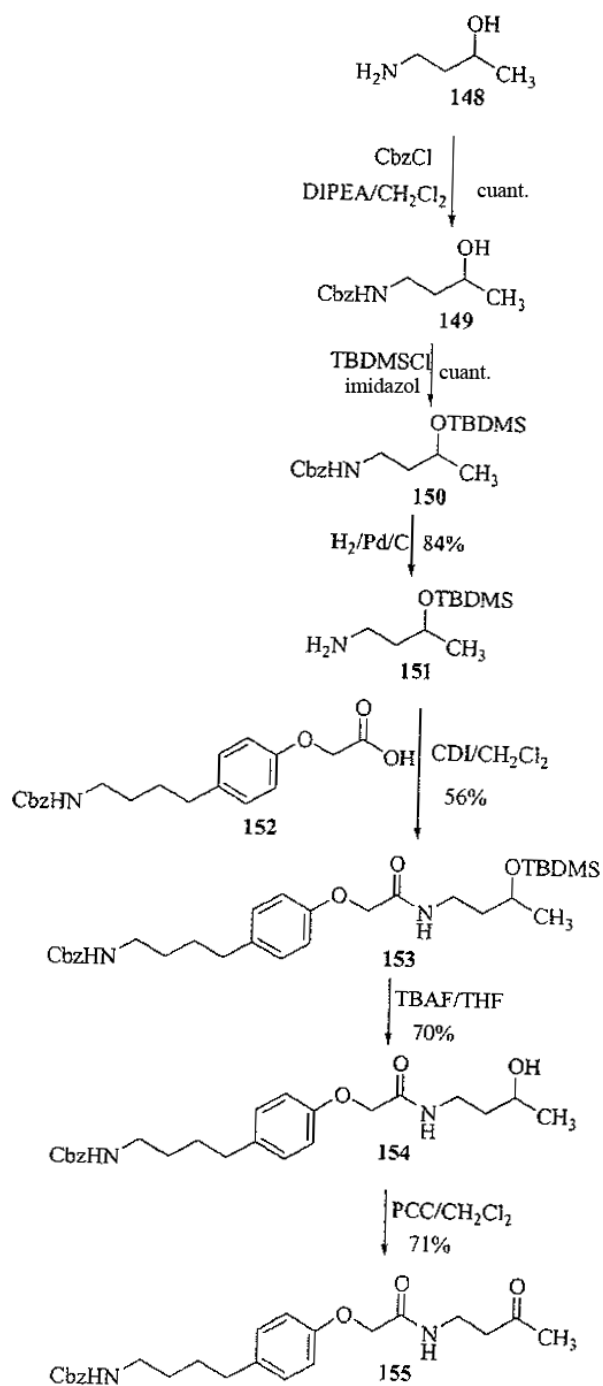
Esquema 12a. Síntesis del compuesto 174a

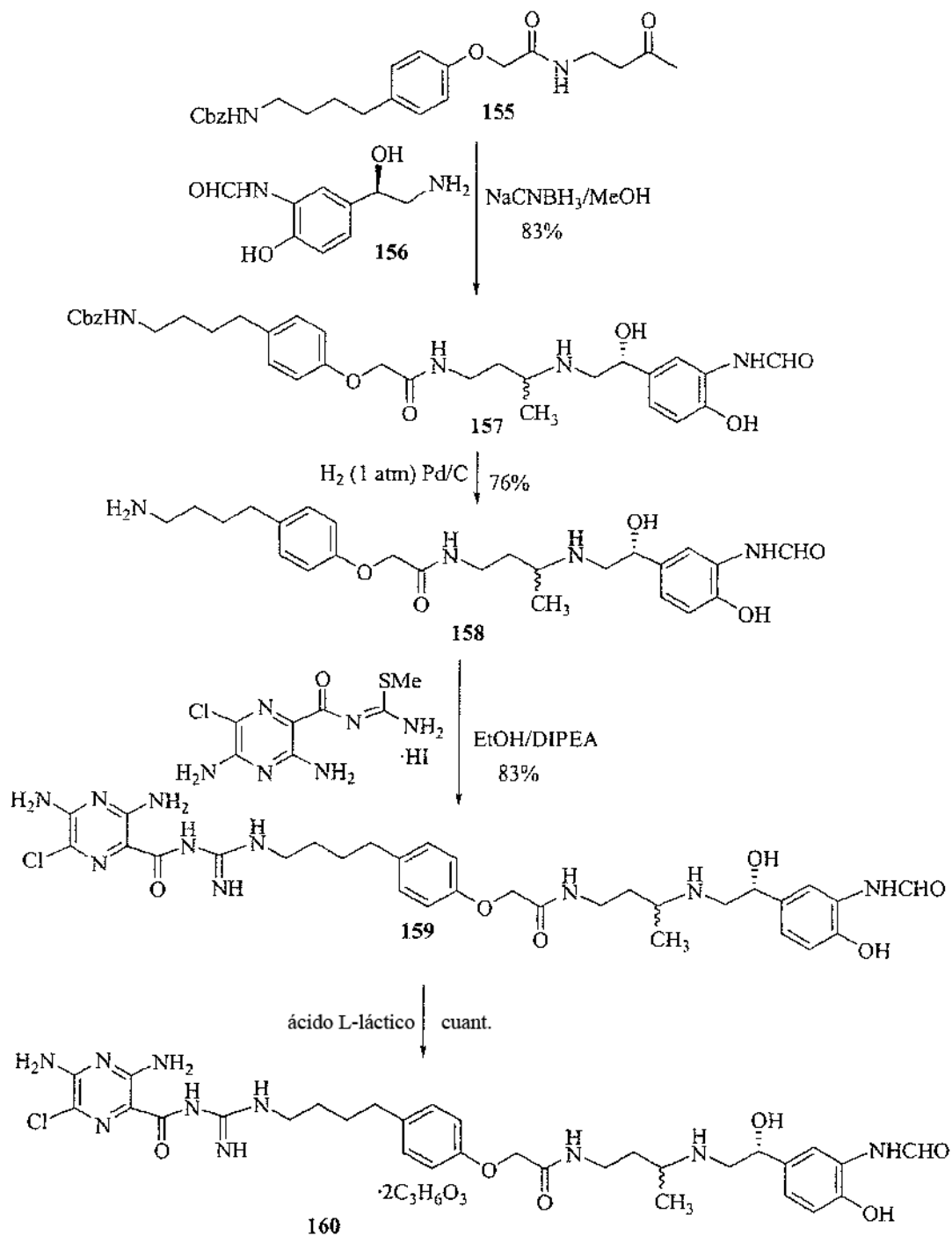


Esquema 12b. Síntesis de ALB 147b

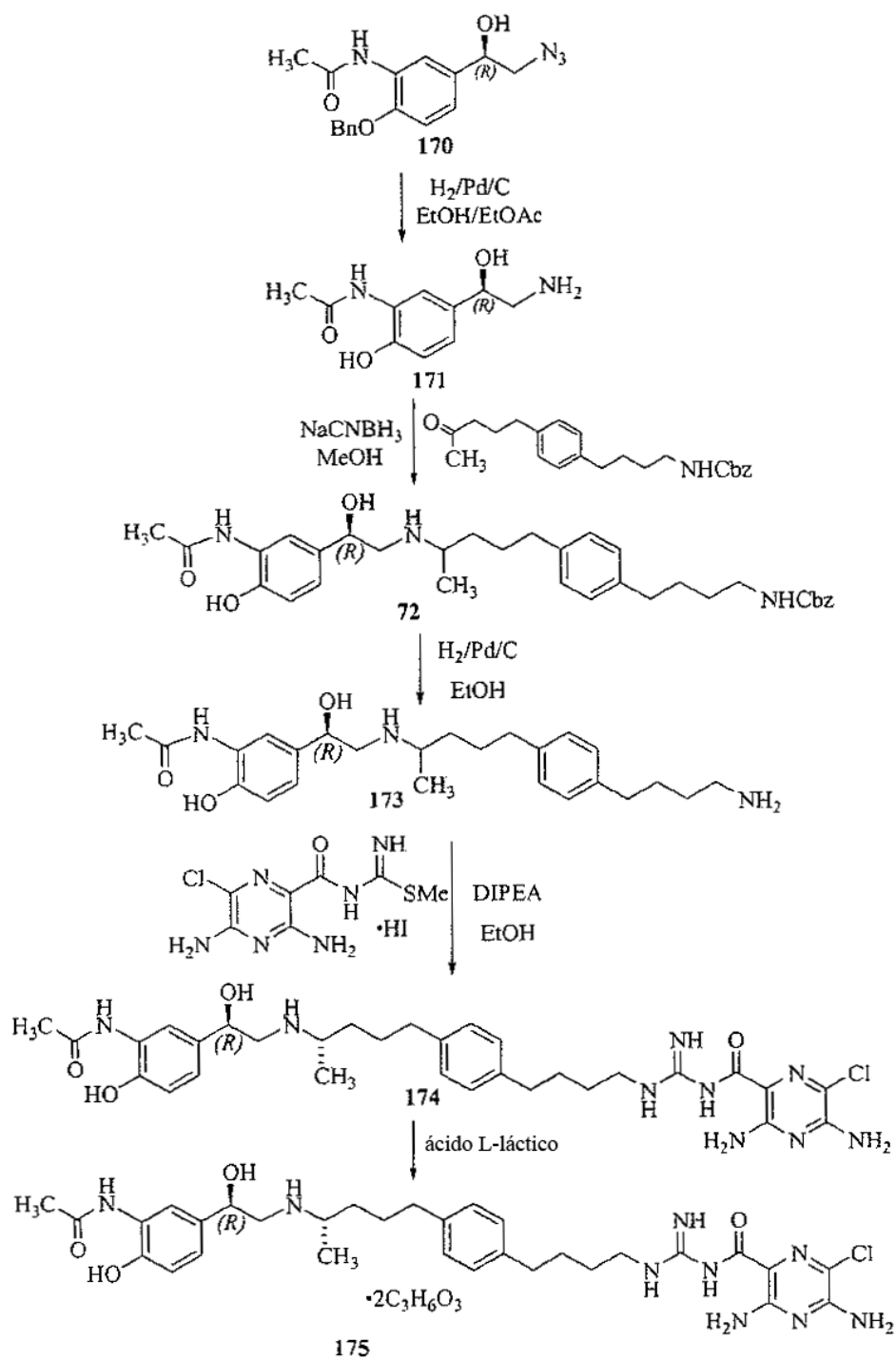


Esquema 13. Síntesis del compuesto 160





Esquema 14. Síntesis de ALB 175



Se pueden usar varios ensayos para caracterizar los compuestos de la presente invención. A continuación se describen ensayos representativos.

1. Medición in vitro de la actividad de bloqueo de canales de sodio epiteliales y de agonista beta

5

Para evaluar la potencia de la actividad de bloqueo de los canales de sodio epiteliales y de agonista beta, se ensayó cada compuesto de ensayo usando dos procedimientos experimentales separados con metodología similar.

La evaluación de la potencia de bloqueo de los canales de sodio epiteliales de los compuestos de la presente invención, implica la determinación de la inhibición luminal por el fármaco de las corrientes de sodio epiteliales de las vías respiratorias, medida en corriente de corto circuito (I_{SC}), usando monocapas epiteliales de las vías respiratorias montadas en cámaras Ussing. Las células obtenidas de vías respiratorias humanas o de perro recién extirpadas se siembran en soportes permeables Transwell® porosos de 0,4 μm (Corning Inc. Acton, MA), se cultivan en condiciones de interfase aire-líquido (ALI) en medio definido con hormonas, y se ensaya la actividad de transporte de sodio (I_{SC}) mientras están en un baño de Krebs-Ringer bicarbonato (KBR) usando cámaras Ussing. Todas las adiciones de fármaco de ensayo son en el baño luminal con adiciones de dosis aproximadamente semilogarítmicas (de 1×10^{-11} M a 6×10^{-5} M), y se registra el cambio acumulativo I_{SC} (disminución). Todos los fármacos se preparan en dimetilsulfóxido como disoluciones madre con una concentración de aproximadamente 1×10^{-2} y se almacenan a $-20^{\circ}C$. Típicamente se experimentan 6 preparaciones en paralelo; una preparación por experimento incorpora 552-02 como control positivo. Antes del inicio de la relación de concentración-efecto del propranolol, se aplicó un bloqueador agonista beta no selectivo al baño luminal ($10 \mu M$) para inhibir el componente agonista beta del ligando de múltiples dianas (DML). Todos los datos de pinzamiento de voltaje se recogen mediante una interfase de ordenador y se analizan fuera de línea.

Se consideran y se analizan las relaciones de concentración-efecto para todos los compuestos usando el software GraphPad Prism versión 3.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU. Los valores de CI_{50} , concentraciones eficaces máximas, se calculan y comparan con la potencia de 552-02 como un control positivo.

La evaluación de la actividad agonista beta de los compuestos de la presente invención, implica la determinación de la adición luminal de fármaco para promover corrientes de aniones epiteliales de las vías respiratorias medidas en corriente de corto circuito (I_{SC}) usando monocapas epiteliales de las vías respiratorias montadas en cámaras Ussing. Las células obtenidas de vías respiratorias humanas, de perro o de oveja recién extirpadas se siembran en soportes permeables Transwell® porosos de 0,4 μm (Corning), se cultivan en condiciones de interfase aire-líquido (ALI) en medio definido con hormonas, y se ensaya la secreción de aniones (I_{SC}) mientras están en un baño de Krebs-Ringer bicarbonato (KBR) usando cámaras Ussing. Todas las adiciones de fármaco de ensayo son en el baño luminal con adiciones de dosis aproximadamente semilogarítmicas (de 8×10^{-10} M a $6,5 \times 10^{-5}$ M), y se registra el cambio acumulativo en I_{SC} (excitación). Todos los fármacos se preparan en dimetilsulfóxido como disoluciones madre con una concentración de aproximadamente 1×10^{-1} a 1×10^{-2} M y se almacenan a $-20^{\circ}C$. Típicamente se experimentan 6 preparaciones en paralelo; una preparación por experimento incorpora formoterol, salmeterol u otros agonistas beta bien reconocidos como control positivo, dependiendo del análogo incorporado en el compuesto que se está ensayando. Antes del inicio de la relación de concentración-efecto, se aplicó 552-02, un potente bloqueador de canales de sodio, en la superficie apical ($1 \mu M$) para eliminar los cambios en I_{SC} producidos por la absorción de sodio. Todos los datos de pinzamiento de voltaje se recogen mediante una interfase de ordenador y se analizan fuera de línea.

Se consideran y se analizan las relaciones de concentración-efecto para todos los compuestos usando el software GraphPad Prism versión 3.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU. Los valores de CE_{50} , concentraciones eficaces máximas, se calculan y comparan con el formoterol o salbutamol como control positivo.

2. Ensayo in vitro de la absorción de compuesto y biotransformación por los epitelios de las vías respiratorias

Las células epiteliales de las vías respiratorias tienen la capacidad de metabolizar fármacos durante el proceso de absorción transepitelial. Además, aunque menos probable, es posible que los fármacos puedan ser metabolizados sobre las superficies epiteliales de las vías respiratorias por actividades ectoenzimáticas específicas. Quizás más probable que un suceso de ectosuperficie, los compuestos pueden ser metabolizados por las secreciones infectadas que ocupan los lúmenes de las vías respiratorias de los pacientes con enfermedad pulmonar, p. ej., fibrosis quística. Por lo tanto, se realizan una serie de ensayos para caracterizar cualquier biotransformación de compuesto

(metabolismo o conjugación) que sea resultado de la interacción de los compuestos de ensayo con epitelios de las vías respiratorias humanas y/o productos luminales epiteliales de las vías respiratorias humanas.

En la primera serie de ensayos, la interacción de los compuestos de ensayo en KBR como estimulante del "LSVR" se aplica a las superficies apicales de células epiteliales de las vías respiratorias humanas cultivadas en soportes permeables Transwell® (Corning), sistema inerte. Para la mayoría de los compuestos, se ensaya el metabolismo o conjugación (generación de nuevas especies) usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) para resolver las especies químicas y las propiedades de fluorescencia endógenas de estos compuestos para estimar las cantidades relativas del compuesto de ensayo y los metabolitos nuevos. Para un ensayo típico, se pone una disolución de ensayo (1 ml de KBR, que contiene compuesto de ensayo 100 µM) en la superficie luminal epitelial. Se obtienen muestras secuenciales de 5 a 600 µl de los compartimentos luminal y seroso respectivamente para el análisis de HPLC de (1) la masa de compuesto de ensayo que permea del baño luminal al seroso y (2) la formación potencial de metabolitos a partir del compuesto original. A partir de los datos de HPLC, se cuantifica la velocidad y/o formación de los nuevos compuestos metabolitos en la superficie luminal y la aparición del compuesto de ensayo y/o metabolito nuevo en la disolución basolateral, basándose en patrones internos. Los datos relacionados con la movilidad cromatográfica de los nuevos metabolitos potenciales con referencia al compuesto original, también se cuantifican.

Para analizar el potencial metabolismo de los compuestos de ensayo mediante esputo de FQ, se ha recogido una mezcla "representativa" de esputos de FQ expectorados obtenidos de 10 pacientes de FQ (con aprobación de IRB). El esputo se ha solubilizado en una mezcla 1:5 de disolución KBR con mezcla vortical vigorosa, después de lo cual la mezcla se divide en una parte alícuota de esputo "solo" y una parte alícuota sometida a ultracentrifugación, de modo que se obtiene una parte alícuota de "líquido sobrenadante" (solo = celular; líquido sobrenadante = fase líquida). Los estudios típicos del metabolismo de compuestos por esputo de FQ implican la adición de masas conocidas del compuesto de ensayo al esputo de FQ "solo" y a las partes alícuotas de "líquido sobrenadante" del esputo de FQ incubados a 37°C, seguido de la toma de muestra secuencial de partes alícuotas de cada tipo de esputo para la caracterización de la estabilidad/metabolismo del compuesto por análisis de HPLC como se ha descrito antes. Como antes, se lleva a cabo entonces el análisis de la desaparición de compuesto, velocidades de formación de metabolitos y movilidades de HPLC de metabolitos nuevos.

EJEMPLOS

Habiendo descrito de forma general esta invención, se puede obtener una mayor comprensión por referencia a determinados ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento con fines de ilustración.

Preparación de bloqueadores de canales de sodio con actividad de agonista beta

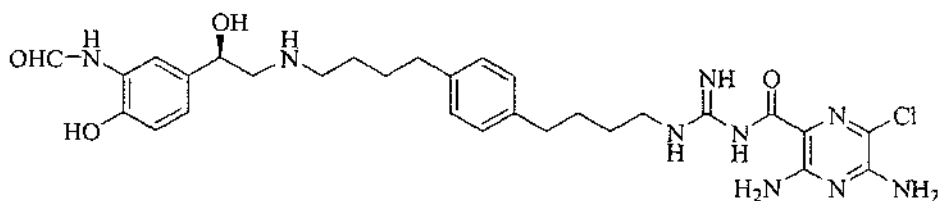
Materiales y procedimientos. Todos los reactivos y disolventes se adquirieron en Aldrich Chemical Corp. y se usaron sin más purificación. Los espectros de RMN se obtuvieron en un aparato Bruker WM 360 (RMN de ^1H a 360 MHz y RMN de ^{13}C a 90 MHz) o un aparato Bruker AC 300 (RMN de ^1H a 300 MHz y RMN de ^{13}C a 75 MHz). La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un sistema Flash Elute⁹ de Elution Solution (PO Box 5147, Charlottesville, Virginia 22905) cargado con un cartucho de sílice de 90 g (40M FSO-0110-040155, 32-63 µm) a 1,4 kg/cm² (N₂). El análisis por GC se llevó a cabo en Shimadzu GC-17 equipado con una columna capilar Heliflex (Alltech); Fase: AT-1, Longitud: 10 metros, DI: 0,53 mm, Película: 0,25 micrómetros. Parámetros de GC: Inyector a 320°C, Detector a 320°C, flujo de gas de FID: H₂ a 40 ml/min., Aire a 400 ml/min. Gas vehículo: Relación de división 16:1, flujo de N₂ a 15 ml/min., velocidad de N₂ a 18 cm/s. El programa de temperatura es 70°C durante 0-3 min, 70-300°C de 3-10 min, 300°C de 10-15 min.

El análisis por HPLC se llevó a cabo en un aparato Gilson 322 Pump, detector UV/Vis-156 a 360 nm, equipado con una columna de Microsorb MV C8, 100 Å, 25 cm. Fase móvil: A = acetonitrilo con TFA al 0,1%, B = agua con TFA al 0,1%. Programa del gradiente: B:A 95:5 durante 1 min, después hasta B:A 20:80 a lo largo de 7 min, después hasta A 100% a lo largo de 1 min, seguido de lavado con A 100% durante 11 min, caudal: 1 ml/min.

Ejemplo 1

Síntesis de *N*-(5-{2-[4-(4-{4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenil)butilamino]-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)formamida (12) (Esquema 1)

5

**12****1-(4-Benciloxi-3-nitrofenil)etanona (2)**

- 10 Una mezcla de 1-(4-hidroxí-3-nitrofenil)etanona (5,92 g, 32,70 mmol), yoduro sódico (4,90 g, 32,70 mmol), carbonato potásico (13,55 g, 98,00 mmol), y bromuro de bencilo (5,04 ml, 42,50 mmol) en acetona (120 ml) se agitó a reflujo durante 66 h. Después de separar el disolvente por evaporación en rotavapor, el residuo resultante se diluyó con diclorometano y los productos inorgánicos insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano
- 15 para dar el éter bencilico **2** en forma de un sólido blanco (8,24 g, 93%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 8,12 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H).

1-(4-Benciloxi-3-nitrofenil)-2-bromoetanona (3)

- 20 Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,46 g, 3,90 mmol) a una disolución de 1-(4-benciloxi-3-nitrofenil)etanona (**2**) (1,04 g, 3,82 mmol) en THF anhidro (15 ml) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Después se añadieron una disolución acuosa de bicarbonato sódico (5%, 10 ml) y una disolución acuosa de tiosulfato sódico (10%, 5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se concentraron por evaporación en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en
- 25 columna de gel de sílice Biotage eluyendo con diclorometano para dar la bromocetona **3** en forma de un sólido blanco (1,08 g, 81% de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,49 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,15 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

1-(4-Benciloxi-3-nitrofenil)-2-bromo-1-(*R*)-etanol (4)

- 30 Se añadió una disolución de BH₃•THF en THF (1 M, 3,70 ml, 3,70 mmol) a una disolución de 1-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-2-bromoetanona (**3**) (1,08 g, 3,08 mmol) y R-metil-CBS-oxazaborolidina (1 M en tolueno, 0,61 ml, 0,61 mmol) en THF anhidro (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió lentamente metanol (5 ml) para inactivar la reacción. Después de separar el disolvente por evaporación en rotavapor, el residuo
- 35 resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con diclorometano para dar el bromo-alcohol **4** deseado en forma de un aceite amarillo viscoso (0,72 g, 66%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,82 (d, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,50 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H).

***N*-[2-Benciloxi-5-(2-bromo-1-(*R*)-hidroxietil)fenil]formamida (5).**

- 40 Se cargó un hidrogenador Parr con PtO₂ y 1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-bromo-1-(*R*)-etanol (**4**) (0,72 g, 2,04 mmol) disuelto en una mezcla de disolventes de THF (8 ml) y tolueno (8 ml). La mezcla se hidrogenó a 3,85 kg/cm² a t.a. durante 16 h. Después se añadió una mezcla de ácido fórmico (0,13 ml, 3,45 mmol) y anhídrido acético (0,22 ml, 2,33 mmol) y se continuó agitando a t.a. durante 66 h. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite y
- 45 el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (gradiente de 0% a 10%) para dar la formamida **5** deseada en forma de un sólido blanco (0,45 g, 63%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,95 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,88 (ancho, 1H), 8,37 (dd, 1H).

50

***N*-(2-Benciloxi-5-(*R*)-oxiranilfenil)formamida (6)**

Se añadió carbonato potásico (0,19 g, 1,37 mmol) a una disolución de *N*-[2-benciloxi-5-(2-bromo-1-(*R*)-hidroxietil)fenil]formamida (**5**) (0,37 g, 1,05 mmol) disuelta en una mezcla de disolventes de THF (3 ml) y metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Después de separar los disolventes por evaporación en rotavapor, el residuo se recogió en diclorometano y se filtró con succión para separar los productos inorgánicos. El filtrado se concentró a vacío y después se coevaporó con tolueno y se secó con alto vacío. El epóxido **6** deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,21 g, 72%) y se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,78 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Éster bencilico del ácido [4-(4-{4-[2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*R*)-hidroxietilamino]-butil}fenil)butil]carbámico (8)

Una mezcla de *N*-(2-benciloxi-5-(*R*)-oxiranilfenil)formamida (**6**) (0,21 g, 0,76 mmol) y éster bencilico del ácido {4-[4-(4-aminobutil)fenil]butil}carbámico (**7**) (0,40 g, 1,14 mmol. Véase el Esquema 8 para esta síntesis) en *i*PrOH (6 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. Después el disolvente se separó por evaporación en rotavapor y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con metanol/diclorometano (gradiente, de 0 a 7%), y después por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado (200:10:1, v/v). El aducto **8** deseado se aisló en forma de un sólido (0,14 g, 30%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,76 (m, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,96 (ancho, 2H), 4,82 (m, 2H), 5,06 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,39 (m, 5H), 7,86 (ancho, 1H), 8,34 (dd, 1H); m/z (ESI) 624 [C₃₈H₄₅N₃O₅ + H]⁺. Además, se obtuvieron dos subproductos. El aducto isómero **9** (78 mg, 16%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (m, 8H), 2,52 (m, 8H), 3,19 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,69 (m, 2H), 4,78 (ancho, 1H), 5,08 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (m, 5H), 7,32 (m, 5H), 7,40 (m, 5H), 7,82 (ancho, 1H), 8,35 (d, 1H); m/z (ESI) 624 [C₃₈H₄₅N₃O₅ + H]⁺. Y el bis-aducto **10** (0,17 g, 24%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 8H), 2,60 (m, 10H), 3,16 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,82 (ancho, 1H), 5,05 (m, 6H), 6,90 (m, 2H), 7,08 (m, 6H), 7,35 (m, 15H), 7,80 (m, 2H), 8,31 (m, 2H); m/z (ESI) 893 [C₅₄H₆₀N₄O₈ + H]⁺.

Sal del ácido diacético de la *N*-[5-(2-{4-[4-(4-aminobutil)fenil]butilamino}-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida (11)

Una mezcla del éster bencilico del ácido [4-(4-{4-[2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*R*)-hidroxietilamino]butil}fenil)butil]carbámico (**8**) (84 mg, 0,14 mmol), dihidróxido de paladio (28 mg, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo), 3 gotas de ácido acético, metanol (5 ml), y diclorometano (5 ml), se agitó a t.a. durante 16 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor y después se secó con alto vacío para dar la sal del ácido diacético de la amina **11** deseada en forma de un sólido amarillo (69 mg, 99%): RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,68 (m, 8H), 1,93 (s, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 (s, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H); m/z (ESI) 400 [C₂₃H₃₃N₃O₃ + H]⁺.

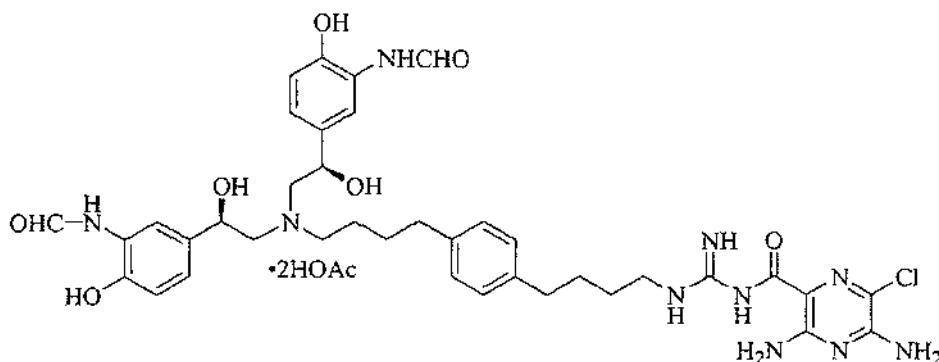
***N*-(5-{2-[4-(4-{4-(*N'*-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]-butil}fenil)butilamino]-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil}formamida (12)**

Se añadió diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,72 mmol) a una disolución de la sal del ácido diacético de la *N*-[5-(2-{4-[4-(4-aminobutil)fenil]butilamino}-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida (**11**) (65 mg, 0,13 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C (baño de aceite) durante 10 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (53 mg, 0,14 mmol) en dos porciones a lo largo de 45 min. La mezcla de reacción se agitó esta temperatura durante 3 h y se enfrió a t.a. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (A = diclorometano, B = hidróxido amónico acuoso concentrado al 10% en metanol, gradiente B/A de 1% a 15%), y se purificó más por HPLC semipreparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua, que contienen cada uno hidróxido amónico concentrado al 0,05%, para dar la *N*-(5-{2-[4-(4-{4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenil)butilamino]-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil}formamida (**12**) en forma de un sólido amarillo verdoso (35 mg, 46%): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (m, 8H), 2,51 (m, 4H), 3,15 (m, 6H), 4,42 (m, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 6,58 (br, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H); m/z (ESI) 612 [C₂₉H₃₈ClN₉O₄ + H]⁺; [α]_D²⁵ -3,3° (c 0,15, MeOH); p.f. 138-140 °C.

Ejemplo 2

Síntesis de la sal del ácido diacético de la *N*-{4-[4-(4-{bis-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-formilaminofenil)-etil]amino}butil)fenil]butil}-*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidina (14) (Esquema 2)

5



14

Sal del ácido diacético de la {4-[4-(4-{Bis-[2-(4-hidroxi-3-formilaminofenil)-2-(*R*)-hidroxietil]amino}-butil)fenil]butil}amina (13).

10

Una mezcla de éster bencílico del ácido {4-[4-(4-{bis-[2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*R*)-hidroxietil]-amino}butil)fenil]butil}carbámico (10) (0,17 g, 0,19 mmol), dihidróxido de paladio (50 mg, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo), 8 gotas de ácido acético, metanol (10 ml), y diclorometano (5 ml), se agitó a t.a. durante 18 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor y después se secó con alto vacío para dar la sal del ácido diacético de la amina 13 deseada en forma de un sólido blanco (0,10 mg, 98%): m/z (ESI) 579 [C₃₂H₄₂N₄O₆ + H]⁺.

15

Sal del ácido diacético de la *N*-{4-[4-(4-{Bis-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-formilaminofenil)-etil]amino}-butil)fenil]butil}-*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidina (14)

20

Se añadió diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) a una disolución de sal del ácido diacético de la {4-[4-(4-{bis-[2-(4-hidroxi-3-formilaminofenil)-2-(*R*)-hidroxietil]amino}butil)fenil]butil}-amina (13) (129 mg, 0,19 mmol) en etanol absoluto (4 ml). La mezcla se agitó a 70°C (baño de aceite) durante 10 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (79 mg, 0,20 mmol) en 1 porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h y se enfrió a t.a. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (A = diclorometano, B = hidróxido amónico acuoso concentrado al 10% en metanol, gradiente B/A de 1% a 25%) para dar el aducto 14 deseado en forma de un sólido amarillo verdoso (44 mg, 26%): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (m, 8H), 1,98 (s, 6H), 2,58 (m, 4H), 3,20 (m, 8H), 4,45 (m, 2H), 6,60 (ancho, 2H), 6,80 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 8,00 (s, 2H), 8,28 (s, 2H), 9,56 (ancho, 2H); m/z (ESI) 791 [C₃₈H₄₇ClN₁₀O₇ + H]⁺; [α]_D²⁵ -4,0° (c 0,35, MeOH); p.f. 128-130 °C.

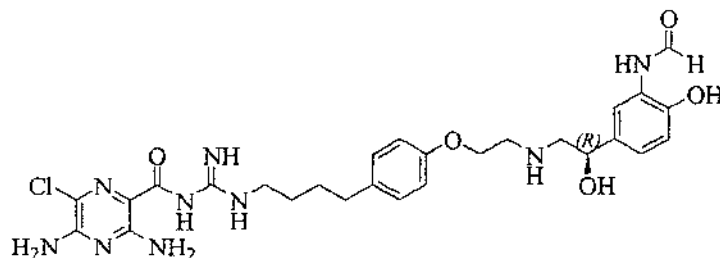
25

30

Ejemplo 3

Síntesis de *N*-(5-{2-[2-(4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidina]butil)fenoxi]etilamino}-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)-formamida (19) (Esquema 3)

35



19

Éster bencílico del ácido {4-[4-(2-bencilaminoetoxi)fenil]butil}carbámico (16)

- 5 Se añadió benzaldehído (0,74 ml, 7,31 mmol) a una disolución del éster bencílico del ácido 4-[4-(2-aminoetoxi)fenil]butilcarbámico (15) (5,00 g (~ 50% pureza por RMN), 7,30 mmol) disuelto en dicloroetano anhidro (50 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico (4,10 g, 19,35 mmol) y la reducción se continuó durante 60 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Durante el secado precipitó un sólido blanco que se recogió disolviéndolo en diclorometano y después se separó por filtración el sulfato sódico sólido. El filtrado se concentró y se secó a vacío para dar el compuesto 16 (1,35 g, 43%) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,62 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 3,07-3,22 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,73 (ancho, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,28-7,39 (m, 10H); m/z (ESI) 433 [C₂₇H₃₂N₂O₃ + H]⁺.

Éster bencílico del ácido {4-[4-(2-{bencil-[2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(R)-hidroxietil]amino}-etoxi)fenil]butil}carbámico (17)

- 20 Se añadió bencilamina **16** (619 mg, 1,43 mmol) a una suspensión del bromoalcohol **5** (500 mg, 1,43 mmol) y K₂CO₃ (495 mg, 3,58 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y después se calentó a 55°C durante 75 h. El sólido se filtró con vacío y el filtrado se concentró a vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 5-50% para dar el producto **17** deseado (508 mg, 51%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,62 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 3H), 3,58-3,74 (m, 1H), 3,88-4,09 (m, 3H), 4,71 (ancho, 2H), 5,04-5,21 (m, 4H), 6,79-7,25 (m, 6H), 7,34-7,52 (m, 16H), 7,65-7,87 (m, 1H), 8,32-8,49 (m, 1H); m/z (ESI) 702 [C₄₃H₄₇N₃O₆ + H]⁺.

N-[5-(2-{2-[4-(4-Aminobutil)fenoxi]etilamino}-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida (**18**)

- 30 El α-aminoalcohol **17** (500 mg, 0,71 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Siguiendo el procedimiento estándar de hidrogenación, se añadió dihidróxido de paladio (al 20% sobre carbón, 50% húmedo). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente a presión atmosférica de H₂. El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta un sólido amarillo. La purificación del sólido bruto por cromatografía en columna eluyendo con (hidróxido amónico concentrado al 20% en metanol) en diclorometano al 10-30% dio el compuesto **18** (146 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,29-1,72 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,71-2,90 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,82-8,04 (m, 1H), 8,29 (s, 1H).

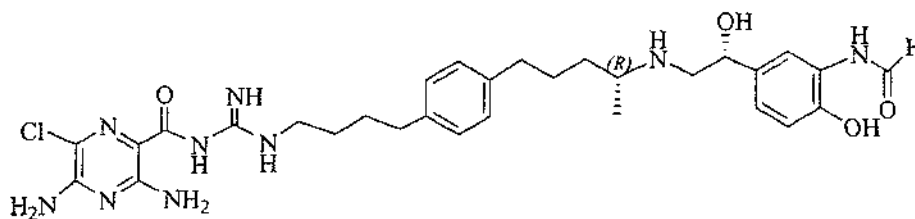
- 40 *N*-[5-(2-{2-[4-(4-[*N'*-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidina]butil}-fenoxi)etilamino]-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida (**19**)

- Se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiourea (146 mg, 0,38 mmol) a una disolución de la amina **18** (146 mg, 0,38 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 5 h, después de lo cual se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con (hidróxido amónico concentrado/metanol 20:80) en diclorometano al 1-30% dando el producto **19** deseado (100 mg, 44%) en forma de un sólido amarillo: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46-1,64 (m, 4H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,90 (t, 2H),

3,16 (ancho, 2H), 3,91-4,11 (m, 4H), 4,51 (t, 1H), 5,18 (ancho, 1H), 6,75-6,99 (m, 7H), 7,05-7,09 (m, 2H), 8,02-8,06 (m, 1H), 8,19 (ancho, 1H), 9,53 (ancho, 1H); p.f. 120-124°C (desc.); m/z (ESI) 600 [C₂₇H₃₄ClN₉O₅ + H]⁺; [α]_D²⁵ p-7,5° (c 0,35, CH₃OH).

5 Ejemplo 4

Síntesis de N-(5-{2-[4-(4-{4-(N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino)butil}fenil)-1-metilbutilamino]-1-(R)-hidroxietil}-2-hidroxi-fenil)formamida (30) (Esquema 4)



30

10

2-(1-Metilbut-3-inil)isoindol-1,3-diona (22)

Una disolución compuesta de la ftalimida **21** (13,12 g, 89,16 mmol), PPh₃ (23,38 g, 89,16 mmol) y THF (anhidro, 250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió a la disolución 4-hidroxipentino **20** (5,00 g, 59,44 mmol) en una porción, seguido de una disolución de DIAD (17,27 ml, 89,16 mmol) disuelto en THF (anhidro, 50 ml), que se añadió gota a gota a lo largo de 2 h. Después de la adición de DIAD, la temperatura se elevó a 60°C y la mezcla de reacción se agitó más a esta temperatura durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Al residuo se añadió diclorometano (100 ml). El precipitado formado se filtró con vacío y se lavó con diclorometano. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexanos (0-75%, v/v) para dar el producto **22** deseado (4,47 g, 35%) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (d, 3H), 1,92 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,85 (dd, 3,0 Hz, 1H); m/z (ESI) 214 [C₁₃H₁₁NO₂ + H]⁺.

25 Éster bencílico del ácido (4-[4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)pent-1-inil]fenil]but-3-inil)-carbámico (24)

Un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una mezcla de éster bencílico del ácido [4-(4-yodofenil)but-3-inil]carbámico **23** (2,33 g, 5,75 mmol), CuI (0,22 g, 1,15 mmol), Et₃N (10 ml) y THF (anhidro, 15 ml) se trató con vacío y se volvió a llenar con nitrógeno. El procedimiento se repitió tres veces más. Se añadió a la suspensión Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,40 g, 0,58 mmol) en una porción, seguido de una disolución del compuesto **22** (1,35 g, 6,32 mmol) disuelto en THF (anhidro, 10 ml), que se añadió gota a gota a lo largo de 2 h. Se continuó agitando durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (0-25%) y hexanos para dar el producto **24** deseado (2,60 g, 92%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,71 (d, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,07 (ancho, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,12-7,33 (m, 9H), 7,71 (dd, 2H), 7,92 (dd, 1H); m/z (ESI) 491 [C₃₁H₂₆N₂O₄ + H]⁺.

Éster bencílico del ácido (4-[4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)pentil]fenil]butil)carbámico (25)

Una disolución que contenía el compuesto **24** (2,53 g, 5,15 mmol) disuelto en THF (100 ml) se purgó y se volvió a llenar con nitrógeno. El procedimiento se repitió 5 veces. Se añadió a la disolución catalizador de paladio (0,5 g, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo). Después el matraz se presurizó con hidrógeno gaseoso a 3,15 kg/cm². Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se filtró con vacío y se lavó con etanol (3 x 20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (25 ml). A la disolución recién formada se añadió Et₃N (2,32 ml, 15,45 mmol). Después, la disolución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota CbzCl (1,32 g, 7,730 mmol) a lo largo de 10 min a la disolución, que después de la adición de CbzCl, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 3 h y se agitó continuamente durante una noche. La reacción se inactivó con agua (30 ml). Se separaron dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 0-30% para dar el

producto **25** deseado (0,90 g, 35%) en forma de un aceite incoloro viscoso: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (d, 3H), 1,45-1,66 (m, 6H), 1,72-1,86 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,80 (ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,34 (m, 5H), 7,69 (dd, 2H), 7,81 (dd, 1H); m/z (ESI) 499 [$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

5 Éster bencílico del ácido {4-[4-(4-aminopentil)fenil]butil}carbámico (26)

Una disolución que contenía el compuesto **25** (0,90 g, 1,81 mmol), hidrazina (0,26 ml, 5,42 mmol) y etanol (10 ml) se calentó a 75°C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado blanco se filtró a vacío y se lavó con etanol (3 x 5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de metanol (0-15%), hidróxido amónico concentrado (0-1,5%) y diclorometano para dar el producto **26** deseado (0,59 g, 88%) en forma de un sólido blanco céreo: RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,08 (d, 3H), 1,36-1,80 (m, 8H), 2,55 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,34 (m, 5H); m/z (ESI) 369 [$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

15 Éster bencílico del ácido [4-(4-{4-[2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(R)-hidroxietilamino]pentil}-fenil)butil]carbámico (27)

Una suspensión compuesta del compuesto **26** (0,59 g, 1,60 mmol), el compuesto **5** (0,42 g, 1,19 mmol), K_2CO_3 (0,23 g, 1,68 mmol) y cloroformo (25 ml) se calentó a reflujo durante 72 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró con vacío y se lavó con cloroformo (3 x 10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano al 0-10%. El material de partida **26** sin reaccionar (0,39 g, 66% de recuperación) se recuperó en la separación. Se obtuvo una mezcla de dos diastereoisómeros de los productos **27** deseados, que no eran separables en esta etapa (0,29 g, 28%) en forma de un aceite incoloro viscoso: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (d, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,48-1,68 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,74 (ancho, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,80 (ancho, 1H), 5,08 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 7,08 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,34 (m, 10H), 7,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); m/z (ESI) 638 [$\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

30 N-[5-(2-{4-[4-(4-Aminobutil)fenil]-1-metilbutilamino}-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida (28)

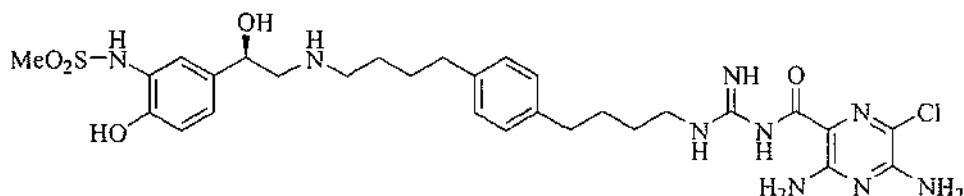
Una mezcla de los compuestos **27** (0,29 g, 0,45 mmol), catalizador de paladio (0,2 g, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo), etanol (10 ml) y metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 4 h con presión de H_2 . El catalizador se filtró con vacío y se lavó con etanol (3 x 5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de metanol (0-22%), hidróxido amónico concentrado (0-2,2%) y diclorometano (100-75,6%), para dar el producto **28** deseado (0,10 g, 54%) en forma de un sólido incoloro vítreo: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,08 (d, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,48-1,78 (m, 6H), 2,59 (m, 4H), 2,78 (m, 5H), 3,44 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,08 (m, 5H), 8,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); m/z (ESI) 414 [$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$. El diastereoisómero **29** (13 mg, 7%) se aisló en forma de un sólido amarillo claro: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,26 (d, 3H), 1,48-1,90 (m, 8H), 2,50 (m, 4H), 2,82-3,08 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,82-6,82 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (s, 1H); m/z (ESI) 414 [$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

N-(5-{2-[4-(4-{4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}-fenil)-1-metilbutilamino]-1-(R)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)formamida (30)

Una disolución compuesta del compuesto **28** (0,10 g, 0,25 mmol), base de Hunig (0,21 ml, 1,23 mmol) y etanol (5 ml) se calentó a 70°C durante 30 min antes de añadir hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,11 g, 0,27 mmol). La disolución resultante se agitó continuamente a esta temperatura durante 3 h adicionales antes de enfriarla a temperatura ambiente. El disolvente se separó por evaporación. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de metanol (0-28%), hidróxido amónico concentrado (0-2,8%) y diclorometano (100-69,2%) para dar el compuesto **30** (87 mg, 56%) en forma de un sólido amarillo: p.f. 120-121 °C (descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 6,65^\circ$ (c 0,20, metanol); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,08 (d, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,48-1,72 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,64-2,92 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); m/z (ESI) 626 [$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_9\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 5

Síntesis de N-(5-{2-[4-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino]butil}fenil)butilamino]-1-(R)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)-metanosulfonamida (40) (Esquema 5)



40

N-(5-Acetil-2-benciloxifenil)-N-bencilmetanosulfonamida (32)

- 5 Una mezcla de *N*-(5-acetil-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (**31**) (0,30 g, 1,32 mmol), yoduro sódico (0,20 g, 1,32 mmol), carbonato potásico (0,91 g, 6,58 mmol), y bromuro de bencilo (0,39 ml, 3,28 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a reflujo durante 66 h. Después de separar el disolvente por evaporación en rotavapor, el residuo resultante se diluyó con diclorometano y los productos inorgánicos insolubles se filtraron con vacío. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con una
- 10 mezcla de acetato de etilo en diclorometano (0-3%) para dar éter bencilico **32** en forma de un sólido amarillo (0,54 g, 99%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,85(s, 3H), 4,75 (ancho, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,42 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H); m/z (ESI) 410 [C₂₃H₂₃NO₄S + H]⁺.

N-Bencil-N-[2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)fenil]metanosulfonamida (33)

- 15 Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,19 g, 3,16 mmol) a una disolución de *N*-(5-acetil-2-benciloxifenil)-*N*-bencilmetanosulfonamida (**32**) (1,23 g, 3,01 mmol) en THF anhidro (15 ml) en 3 porciones. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Después se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico (5%, 15 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se concentraron por evaporación en rotavapor. El
- 20 residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con diclorometano para dar la bromo-cetona **33** en forma de un sólido (1,25 g, 85% de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,85(s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,75 (ancho, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,43 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H).

N-Bencil-N-[2-benciloxi-5-(2-bromo-1-(R)-hidroxietil)fenil]metano-sulfonamida (34)

- 25 Se añadió una disolución de BH₃·THF en THF (1 M, 2,80 ml, 2,80 mmol) a una mezcla de *N*-bencil-*N*-[2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)fenil]metanosulfonamida (**33**) (1,09 g, 2,23 mmol) y *R*-metil-CBS-oxazaborolidina (1 M en tolueno, 0,45 ml, 0,45 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y después a t.a. durante 16 h. Se añadió lentamente metanol (5 ml) para inactivar la reacción. Después de separar el disolvente por
- 30 evaporación en rotavapor, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en diclorometano (0-3%) para dar el bromo-alcohol **34** deseado en forma de un sólido blanco (0,92 g, 84%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,70 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,21 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 7,42 (m, 5H).

35 N-Bencil-N-(2-benciloxi-5-(R)-oxiranilfenil)metanosulfonamida (35)

- Se añadió carbonato potásico (0,52 g, 3,76 mmol) a una disolución de *N*-bencil-*N*-[2-benciloxi-5-(2-bromo-1-hidroxietil)fenil]metanosulfonamida (**34**) (0,92 g, 1,88 mmol) disuelta en una mezcla de disolventes de THF (8 ml) y metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. Después de separar los disolventes por
- 40 evaporación en rotavapor, el residuo se recogió en diclorometano y se filtró con succión para separar los productos inorgánicos. El filtrado se concentró a vacío y después se coevaporó con tolueno y se secó con alto vacío. El epóxido **35** deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,69 g, 90%) y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 4,75 (ancho, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,41 (m, 5H).

- 45 **Éster bencilico del ácido {4-[4-(4-[2-[3-(bencilmetanosulfonilamino)-4-benciloxifenil]-2-(R)-hidroxietilamino]butil]fenil]butil]carbámico (36)**

- Una mezcla de *N*-bencil-*N*-(2-benciloxi-5-(R)-oxiranilfenil)metanosulfonamida (**35**) (0,69 g, 1,70 mmol) y éster
- 50 bencilico del ácido {4-[4-(4-aminobutil)fenil]butil]carbámico (**7**) (0,77 g, 2,16 mmol) en etanol (4 ml) se agitó a reflujo

durante 24 h. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con una mezcla de metanol en diclorometano (0-8% , y después por TLC preparativa eluyendo con una mezcla de metanol en diclorometano (4%). El aducto **36** deseado se aisló en forma de un sólido (0,41 g, 32%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 2,57 (m, 8H), 2,75 (ancho, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 4,51 (dd, 1H), 4,77 (ancho, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 7,19 (m, 5H), 7,27 (dd, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,41 (m, 5H); m/z (ESI) 764 [C₄₅H₅₃N₃O₆S + H]⁺. Además, se obtuvieron dos subproductos. El aducto isómero **37** (0,23 g, 18%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 2,15 (ancho, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,76 (ancho, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H); 7,06 (m, 4H), 7,16 (m, 6H), 7,33 (m, 5H), 7,43 (m, 5H); m/z (ESI) 764 [C₄₅H₅₃N₃O₆S + H]⁺. Y el bis-aducto **38** (0,45 g, 23%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 8H), 2,38 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 3,18 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,78 (ancho, 4H), 5,10 (m, 6H), 6,96 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 7,20 (m, 12H), 7,33 (m, 5H), 7,42 (m, 10H); m/z (ESI) 1173 [C₆₈H₇₆N₄O₁₀S₂ + H]⁺.

15 Sal del ácido diacético de la N-[5-(2-{4-[4-(4-Aminobutil)fenil]butilamino}-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida (39)

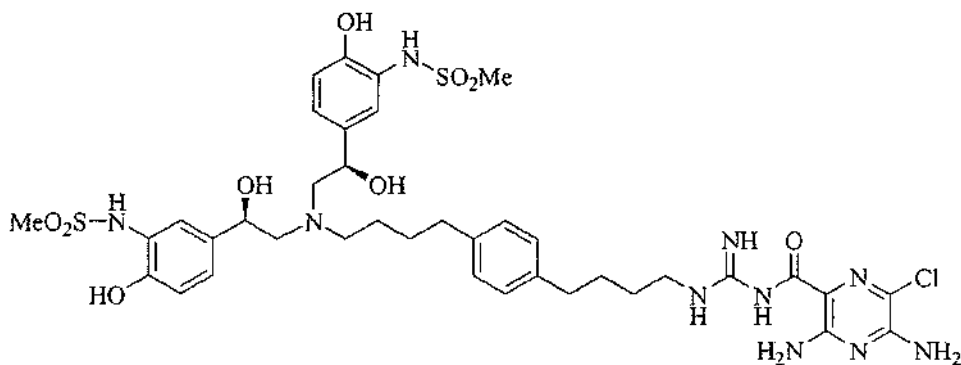
Una mezcla del éster bencílico del ácido {4-[4-(4-{2-[3-(bencilmetanosulfonilamino)-4-benciloxifenil]-2-(R)-hidroxietilamino}butil)fenil]butil}carbámico (**36**) (0,41 g, 0,54 mmol), dihidróxido de paladio (0,12 g, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo), 10 gotas de ácido acético, metanol (9 ml), y diclorometano (6 ml) se agitó a t.a. durante 16 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor y después se secó con alto vacío para dar la sal del ácido diacético de la amina **39** deseada en forma de un sólido blanco (0,30 g, 96%): m/z (ESI) 450 [C₂₃H₃₅N₃O₄S + H]⁺.

25 N-(5-{2-[4-(4-{4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}-fenil]butilamino]-1-(R)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (40)

Se añadió diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,11 mmol) a una disolución de la sal del ácido diacético de la N-[5-(2-{4-[4-(4-aminobutil)fenil]butilamino}-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida (**39**) (0,30 g, 0,52 mmol) en etanol absoluto (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C (baño de aceite) durante 10 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiourea (0,21 g, 0,54 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h y se enfrió a t.a. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (A = diclorometano, B = hidróxido amónico acuoso concentrado al 10% en metanol, gradiente B/A de 0% a 15%), y después se purificó por HPLC semipreparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua, que contenía cada uno hidróxido amónico concentrado al 0,01%, para dar la N-(5-{2-[4-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenil]butilamino)-1-(R)-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (**40**) en forma de un sólido amarillo verdoso (0,17 g, 48%): RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,60 (m, 8H), 2,60 (m, 6H), 2,72 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 7,30 (s, 1H); m/z (ESI) 662 [C₂₉H₄₀ClN₉O₅S + H]⁺; [α]_D²⁵ -7,5° (c 0,60, MeOH); p.f. 108-110 °C.

Ejemplo 6

45 Síntesis de N-[5-(2-{4-[4-(4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenil]butil)-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonil-aminofenil)etil]amino]-1-(R)-hidroxietil]-2-hidroxifenil]metanosulfonamida (42) (Esquema 6)



42

Sal del ácido diacético de la *N*-[5-(2-{[4-[4-(4-Aminobutil)fenil]butil]-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonilaminofenil)etil]amino}-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida (41)

5

Una mezcla del éster bencílico del ácido (4-{4-[4-(bis-[2-[3-(bencilmetanosulfonilamino)-4-benciloxifenil]-2-(*R*)-hidroxietil]amino)butil]fenil]butil}carbámico (38) (0,45 g, 0,383 mmol), dihidróxido de paladio (0,12 g, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo), 10 gotas de ácido acético, metanol (12 ml), y diclorometano (6 ml) se agitó a t.a. durante 18 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a vacío a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor y después se secó con alto vacío para dar la sal del ácido diacético de la amina 41 deseada en forma de un sólido blanco (0,30 g, 98%): m/z (ESI) 679 [C₃₂H₄₂N₄O₆ + H]⁺.

10

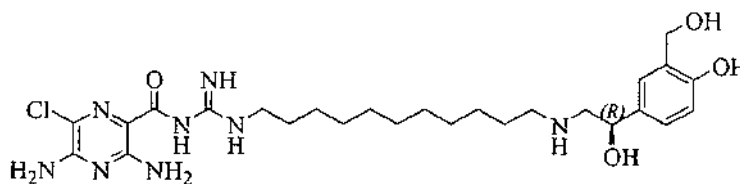
N-[5-(2-{[4-[4-[*N*'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil]-fenil]butil]-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonilaminofenil)etil]amino}-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida (42) Se añadió diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,89 mmol) a una disolución de la sal del ácido diacético de la *N*-[5-(2-{[4-[4-(4-aminobutil)fenil]butil]-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonilaminofenil)etil]amino}-1-(*R*)-hidroxietil)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida (41) (0,30 g, 0,375 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla se agitó a 70°C (baño de aceite) durante 15 min, después de los cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,16 g, 0,41 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h y se enfrió a t.a. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (A = diclorometano, B = hidróxido amónico acuoso concentrado al 10% en metanol, gradiente B/A de 0% a 25%), y se purificó más por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua, que contenía cada uno hidróxido amónico concentrado al 0,01%, para dar el aducto 42 deseado en forma de un sólido amarillo verdoso (78 mg, 23%): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (m, 8H), 2,58 (m, 4H), 2,88 (s, 6H), 3,20 (m, 8H), 4,48 (m, 2H), 6,60 (ancho, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,18 (s, 2H); m/z (ESI) 891 [C₃₈H₅₁ClN₁₀O₉S₂ + H]⁺; [α]_D²⁵ -23,0° (c 0,40, MeOH); p.f. 148-150°C.

25

Ejemplo 7

30

Síntesis de *N*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-*N*'-{11-[2-(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]undecil}guanidina (55) (Esquema 7)



55

35

Éster metílico del ácido 5-acetil-2-benciloxi-benzoico (44)

Se añadió lentamente cloruro de bencilo (3,85 ml, 33,45 mmol) a una disolución a 60°C del salicilato **43** (5,00 g, 25,75 mmol), yoduro sódico (386 mg, 2,57 mmol) y bicarbonato sódico (2,50 g, 29,75 mmol) en acetonitrilo (50 ml).

- 5 La reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml), y se lavó secuencialmente con HCl 0,5 N (25 ml), agua (25 ml), cloruro amónico al 5% (25 ml) y después salmuera (25 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta un aceite. La filtración con vacío del precipitado se produjo después de la adición de éter dietílico y hexanos para dar el éster **44** (3,98 g, 55%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 6H), 8,17-8,31 (m, 2H)

Éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)benzoico (45)

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (10,60 g, 28,20 mmol) en 7 porciones, a una disolución con agitación de la acetofenona **44** (8,00 g, 28,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y se agitó durante 1 h. El precipitado formado se recogió por filtración a vacío. La recristalización del sólido recogido en etanol dio el α-bromuro **45** (7,35 g, 72%) en forma de un sólido blanco en forma de agujas: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,85 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,51 (m, 6H), 8,17-8,31 (m, 2H).

Éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-bromo-1-(R)-hidroxietil)benzoico (46)

Se añadió (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,38 ml de una disolución 1,0 M en tolueno) a una disolución de la α-bromocetona **45** (5,00 g, 13,80 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (8,5 ml de una disolución 1 M en tetrahidrofurano) a lo largo de un periodo de 15 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la reacción se inactivó por la adición lenta de metanol (8,5 ml). El disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en una mezcla de disolventes de hexanos y acetato de etilo (2:1). El sólido se filtró a vacío a través de una almohadilla de gel de sílice. La concentración del filtrado y secado a vacío dio el compuesto **46** (4,86 g, 97%) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,32-3,58 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,78-4,80 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,83 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

Éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-(R)-oxiranil-benzoico (47)

35 Se agitó hidruro sódico (531 mg al 60% en aceite mineral, 13,30 mmol) en hexanos en atmósfera de nitrógeno. Los hexanos se decantaron para separar el aceite mineral. El procedimiento se repitió dos veces. Después, el hidruro sódico se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y se enfrió a -20°C. Una disolución de la bromohidrina **46** (4,85 g, 13,28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se añadió gota a gota a la suspensión de hidruro sódico. Después de 3 h de agitación, la reacción se inactivó con la adición lenta de agua (5 ml), se diluyó más con agua (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron hasta un aceite amarillo. Después de secar a vacío, se obtuvo el epóxido **47** (3,68 g, 97%) en forma de un aceite amarillo: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85-2,88 (m, 1H), 3,08-3,10 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

Éster terc-butílico del ácido (11-aminoundecil)carbámico (49)

Usando una bomba de jeringa, se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,34 g, 15,30 mmol) en metanol (50 ml) a lo largo de 10 h a una disolución en agitación de la diamina **48** (3,00 g, 16,10 mmol) y diisopropiletilamina (2,80 ml, 16,00 mmol) en metanol (100 ml). La reacción se agitó durante 12 h adicionales. Después el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con (hidróxido amónico/metanol 10:90) en diclorometano al 5-30%, dio la amina monoprotectada **49** (2,60 g, 56%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆) δ 1,31-1,55 (m, 27H), 2,80 (ancho, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 5,88 (ancho, 1H); m/z (ESI) 287 [C₁₆H₃₄N₂O₂ + H]⁺.

Éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-[2-(11-terc-butoxicarbonilaminoundecilamino)-1-(R)-hidroxietil]benzoico (50)

Una disolución del epóxido **47** (1,50 g, 5,28 mmol) en etanol (50 ml) se añadió lentamente a una disolución a 60°C de la diamina monoprotectada **49** en etanol (150 ml) a lo largo de un periodo de 3 h. Después de agitar durante 15 h,

la reacción se concentró hasta un aceite y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano de 0 a 5% para dar el compuesto **50** (515 mg, 17%) en forma de un aceite transparente: RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 1,26-1,49 (m, 27H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,80 (ancho, 3H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,43-3,74 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,88 (ancho, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,75 (s, 1H); m/z (ESI) 571 [$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}$] $^+$.

Éster *terc*-butílico del ácido {11-[2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)-2-(R)-hidroxietilamino]undecil}-carbámico (52)

- 10 Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (6,15 ml de una disolución 1,0 M en hexanos, 6,15 mmol) a una disolución del éster de fenilo **51** (702 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) agitando a 0°C. La reacción se agitó durante 15 min a 0°C y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 4,5 h, la reacción se enfrió a 0°C y se inactivó por adición gota a gota de metanol (10 ml). La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución. Las
- 15 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta un aceite. La purificación del aceite bruto por cromatografía en columna eluyendo con (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) en diclorometano de 0 a 10%, dio el alcohol bencilico **52** (507 mg, 76%) en forma de un aceite: RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 1,26-1,49 (m, 27H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,80 (ancho, 3H),
- 20 3,02-3,05 (m, 2H), 3,43-4,05 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,88 (ancho, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,27-7,99 (m, 7H); m/z (ESI) 543 [$\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

Éster *terc*-butílico del ácido {11-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-2-etilamino]undecil}-carbámico (53)

- 25 El alcohol bencilico **52** (507 mg, 0,93 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Siguiendo el protocolo de hidrogenación estándar, se añadió catalizador de paladio (paladio sobre carbón al 10%, 50% húmedo) a la reacción. La hidrogenación se llevó a cabo durante 15 h a temperatura ambiente con presión de H_2 . La filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas y la concentración del filtrado dieron un aceite amarillo. La purificación del aceite bruto por cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, y después (hidróxido amónico
- 30 concentrado al 10% en metanol) en diclorometano de 10 a 20%, dio el fenol **53** (119 mg, 28%) en forma de un aceite transparente: RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 1,26-1,49 (m, 27H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,80 (ancho, 4H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,43-4,05 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,88 (ancho, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,48 (d, 1H); m/z (ESI) 453 [$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

35 Sal del ácido acético del 4-[2-(11-aminoundecilamino)-1-(R)-hidroxietil]-2-hidroximetilfenol (54)

- Se añadió gota a gota yodo-trimetilsilano (30 μl , 0,21 mmol) a una disolución de la amina **53** (60 mg, 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml). Después de 0,5 h, se añadió metanol (1 ml) para inactivar la reacción. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de ácido acético acuoso al 30% y éter dietílico 1:1 (20 ml). Se
- 40 separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 X 10 ml). La disolución acuosa se concentró a vacío para dar la sal del ácido acético **54** (71 mg, rendimiento cuantitativo). Este compuesto se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.

45 N-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-{11-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]-undecil}guanidina (55)

- Se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (50 mg, 0,13 mmol) a una disolución del compuesto **54** (61 mg, 0,13 mmol) en etanol (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6,5 h, y después de este tiempo se enfrió y se
- 50 concentró a vacío. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía en columna, eluyendo con (hidróxido amónico concentrado/metanol 30:70) en diclorometano al 1-20%, y después por HPLC preparativa, dando el producto **55** deseado (4 mg, 5%) en forma de un sólido amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,26-1,67 (m, 18H), 2,19-2,24 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H); m/z (ESI) 565 [$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{ClN}_8\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

55 Ejemplo 8

- Síntesis de N-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-[4-(4-{4-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]butil}fenil)butil]-guanidina (63) (Esquema 8)**
- 60 [0010]**

2-[4-(4-Yodofenil)but-3-inil]isoindol-1,3-diona (57)

Éster bencílico del ácido (4-{4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)but-1-inil]fenil}but-3-inil)-carbámico (58)

30 Éster bencílico del ácido (4-{4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]fenil}butil)carbámico (59)

Éster bencílico del ácido {4-[4-(4-aminobutil)fenil]butil}carbámico (7)

Una disolución que contenía el compuesto **59** (4,0 g, 8,20 mmol) e hidrazina (2,06 g, 41,20 mmol) disueltos en etanol (50 ml) y cloruro de metileno (10 ml) se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h en atmósfera de N₂. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, para dar el producto **7** deseado (6,00 g, 72%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (s, 4H), 7,07 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,59 (t, 4H), 1,65-1,47 (m, 8H); m/z (ESI) 355 [C₂₂H₃₀N₂O₂ + H]⁺.

Éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-{4-[4-(4-benciloxicarbonilaminobutil)fenil]butilamino}-1-(R)-hidroxietil)benzoico (60)

Una disolución que contenía el compuesto **7** (1,30 g, 3,67 mmol) y éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-(R)-oxiranilbenzoico **47** (1,14 g, 4,04 mmol) disuelto en etanol (30 ml) se calentó a 60°C. La disolución se agitó a esta temperatura durante 48 h en atmósfera de N₂. La disolución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, para dar el producto **60** deseado (0,76 g, 33%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (d, 10H), 7,05 (d, 4H), 7,00 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,89 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,90 (dd, 2H), 2,91-2,46 (m, 8H), 1,61-1,50 (m, 8H); m/z (ESI) 639 [C₃₉H₄₆N₂O₆ + H]⁺. Como subproducto de esta reacción, se aisló el compuesto **64** (véase el Esquema 9) (0,57 g, 18%) en forma de un sólido blanquecino: m/z (ESI) 924 [C₅₆H₆₂N₂O₁₀ + H]⁺.

Éster bencilico del ácido [4-(4-{4-[2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)-2-(R)-hidroxietilamino]butil}fenil)butil]carbámico (61)

Una disolución del compuesto **60** (0,62 g, 0,97 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) se enfrió a 0°C. La disolución se trató con hidruro de diisobutilaluminio (4,8 ml, 1 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 16 h. La disolución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, para dar el producto **61** deseado (0,38 g, 64%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (s, 4H), 7,40-7,17 (m, 10H), 7,07 (s, 2H), 6,97 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,62-2,46 (m, 6H), 1,61 (ancho, 4H), 1,51 (ancho, 2H); m/z (ESI) 611 [C₃₈H₄₆N₂O₅ + H]⁺.

4-(2-{4-[4-(4-Aminobutil)fenil]butilamino}-1-(R)-hidroxietil)-2-hidroxi-metilfenol (62)

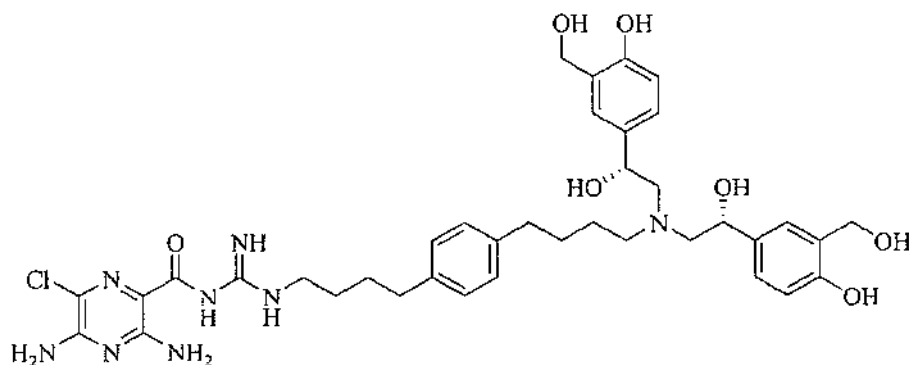
Una suspensión que contenía el compuesto **61** (0,38 g, 0,62 mmol) y catalizador de paladio (Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo, 0,50 g, 4,69 mmol) en etanol (15 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 20 min. Se purgó la mezcla de reacción y después se cargó con H₂ gaseoso (1 atm) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. El catalizador se filtró con vacío y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, para dar el producto **62** deseado (0,24 g, 98%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,21 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 4H), 7,08 (dd, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 2,77-2,43 (m, 11H), 1,64 (t, 2H), 1,58 (t, 2H); m/z (ESI) 387 [C₂₃H₃₄N₂O₃ + H]⁺.

N-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-{4-[4-{4-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]butil}fenil]butil]guanidina (63)

Una disolución que contenía el compuesto **62** (0,24 g, 0,62 mmol) disuelto en etanol (8 ml) se calentó a 65°C. La mezcla de reacción se trató con hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,24 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (0,47 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h en atmósfera de N₂. La disolución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, y después se purificó más por TLC preparativa usando el mismo sistema de disolventes para dar el producto **63** deseado (15 mg, 5%) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,68 (d, 4H), 6,57 (ancho, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,33 (t, 1H), 1,59-1,52 (m, 6H), 1,39 (s, 2H), 1,23 (s, 1H); m/z (ESI) 600 [C₂₉H₃₉ClN₈O₄ + H]⁺.

Ejemplo 9

Síntesis de N-{4-[4-(4-{bis-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil]amino}butil)fenil]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidina (67) (Esquema 9)



67

Éster bencílico del ácido {4-[4-(4-{bis-[2-(4-benciloxi-3-hidroxiometilfenil)-2-(R)-hidroxietil]amino}-butil)fenil]butil}carbámico (65)

5

Una disolución del compuesto **64** (567 mg, 0,61 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C. La disolución se trató con hidruro de diisobutilaluminio (3,0 ml, 1 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 16 h. La disolución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20% para dar el producto **65** deseado (0,25 g, 47%) en forma de un sólido blanquecino: m/z (ESI) 868 [C₅₄H₆₂N₂O₈ + H]⁺.

10

{4-[4-(4-{Bis-[2-(4-hidroxi-3-hidroxiometilfenil)-2-(R)-hidroxietil]amino}-butil)fenil]butil}amina (66)

15 Una suspensión que contenía el compuesto **65** (250 mg, 0,28 mmol) y catalizador de paladio (Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo, 100 mg, 0,94 mmol) en etanol (10 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 20 min. La mezcla de reacción se purgó y después se cargó con H₂ gaseoso (1 atm), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20%, para dar el producto **66** deseado (45 mg, 28%) en forma de un sólido blanquecino: m/z (ESI) 553 [C₃₂H₄₄N₂O₆ + H]⁺.

20

N-{4-[4-(4-{Bis-[2-(R)-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometilfenil)etil]amino}-butil)fenil]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidina (67)

25

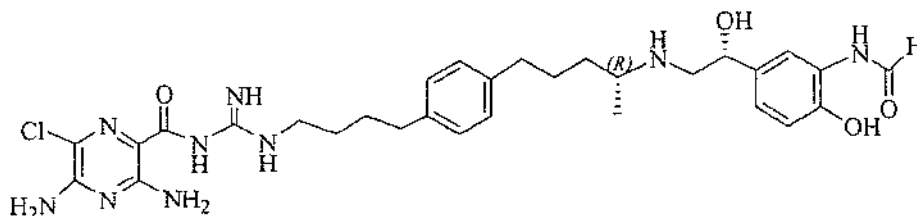
Una disolución que contenía el compuesto **66** (45 mg, 0,08 mmol) disuelto en etanol (4 ml) se calentó a 65°C. La mezcla de reacción se trató con hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (32 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (0,40 µl). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h en atmósfera de N₂. La disolución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de (hidróxido amónico concentrado al 10% en metanol) y diclorometano al 0-20% y después se purificó más por TLC preparativa usando el mismo sistema de disolventes para dar el producto **67** deseado (18 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,88 (ancho, 1H), 4,46 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 1,58-1,23 (m, 6H); m/z (ESI) 766 [C₃₉H₅₃ClN₈O₇ + H]⁺.

35

Ejemplo 10

Síntesis de la sal de bis-lactato de N-(5-{2-[4-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino]butil}fenil)-1-metilbutilamino]-1-(R)-hidroxietil]-2-hidroxi-fenil)formamida dihidrato (30)

40



A una disolución de 160 mg de *N*-(5-{2-[4-(4-{[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino]butil}fenil)-1-metilbutilamino]-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)formamida (30) en etanol se añadieron 2,0 equivalentes de ácido láctico y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El etanol se separó por evaporación en rotavapor para dar 202 mg de la *N*-(5-{2-[4-(4-{[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino]butil}fenil)-1-metilbutilamino]-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)formamida deseada (Sal de bis-Lactato dihidrato), $[\alpha]_D^{25}$ -25,3° (c 0,25, MeOH); p.f. 116-119 °C., m/z=626, análisis elemental de C,H,N dentro del 0,3%.

10 Actividad biológica

Se ensayó en los compuestos de los siguientes ejemplos su potencia en el epitelio bronquial canino usando los ensayos in vitro descritos antes.

15 Ejemplo 11

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 30**, CI50 (nM)= 8,4 (93x Amilorida)

Actividad de agonista beta, EC50 (nM)=71,6 (fomoterol=13,1)

20

Ejemplo 12

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 67**, CI50 (nM)= 22,2 (29x Amilorida)

25 Ejemplo 13

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 14**, CI50 (nM)= 17,7 (66x Amilorida)

Ejemplo 14

30

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 42**, CI50 (nM)= 21,6 (54x Amilorida)

Ejemplo 15

35 Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 19**, CI50 (nM)= 10 (120x Amilorida)

Ejemplo 16

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 12**, CI50 (nM)= 5,7 (132x Amilorida)

40

Actividad de agonista beta, EC50 (nM)=151 (fomoterol=5,3)

Ejemplo 17

45 Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 63**, CI50 (nM)= 6,5 (154x Amilorida)

Ejemplo 18

Actividad de bloqueo de ENaC del **compuesto 40**, CI50 (nM)= 9,2 (91x Amilorida)

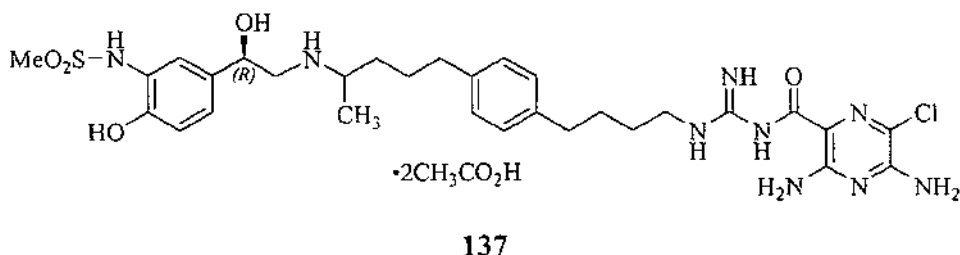
50

Actividad de agonista beta, EC50 (nM)=1576 (fomoterol=9,3)

Ejemplo 19

Síntesis de diacetato de la *N*-(5-{2-[4-(4-{[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}-fenil)butilamino]-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)metanosulfonamida **137** (Esquema 10)

5

*N*-(5-Acetil-2-benciloxifenil)-*N*-bencilmetanosulfonamida (**130**)

- 10 Una mezcla de *N*-(5-acetil-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (**129**) (20,00 g, 87,10 mmol), yoduro sódico (13,00 g, 86,70 mmol), carbonato potásico (60,00 g, 434,10 mmol), y bromuro de bencilo (26,00 ml, 218,90 mmol) en acetona (670 ml) se agitó a reflujo durante 15 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, un gradiente de acetato de etilo/diclorometano de 0:100 a 30:70) dio el éter bencilico **30** en forma de
- 15 un sólido amarillo (29,60 g, 77% de rendimiento): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,75 (s ancho, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,42 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H); m/z (ESI) 410 [C₂₃H₂₃NO₄S + H]⁺.

N-Bencil-*N*-[2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)fenil]metanosulfonamida (**131**)

- 20 Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (28,60 g, 76,10 mmol) a una disolución de *N*-(5-acetil-2-benciloxifenil)-*N*-bencilmetanosulfonamida (**130**) (29,60 g, 72,30 mmol) en THF anhidro (150 ml) en 4 porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los sólidos se separaron por filtración a vacío y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano solo) para dar la bromo-cetona **131** en forma de un sólido blanquecino (25,10 g, 71% de
- 25 rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,85 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,75 (ancho, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,43 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H).

N-Bencil-*N*-[2-benciloxi-5-(2-bromo-1-(*R*)-hidroxietil)fenil]metano-sulfonamida (**132**)

- 30 Se añadió una disolución de BH₃·THF en THF (1 M, 30,70 ml, 30,70 mmol) a una mezcla de *N*-bencil-*N*-[2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)fenil]metanosulfonamida (**131**) (25,00 g, 51,20 mmol) y *R*-metil-CBS-oxazaborolidina (1 M en tolueno, 5,10 ml, 5,10 mmol) en THF anhidro (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y después a t.a. durante 16 h. Después se añadió lentamente metanol (100 ml) para inactivar la reacción. Después de
- 35 separar el disolvente por evaporación en rotavapor, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano solo) para dar el bromo-alcohol **132** deseado en forma de un aceite naranja (23,80 g, 95% de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,86 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 4,70 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,21 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 7,42 (m, 5H).

N-Bencil-*N*-(2-benciloxi-5-(*R*)-oxiranilfenil)metanosulfonamida (**133**)

- 40 Se añadió carbonato potásico (0,50 g, 3,58 mmol) a una disolución de *N*-bencil-*N*-(2-benciloxi-5-(2-bromo-1-hidroxietil)fenil)metanosulfonamida (**132**) (1,00 g, 2,04 mmol) disuelto en una mezcla de disolventes de THF (8 ml) y metanol (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Después de separar los disolventes por evaporación en rotavapor, el residuo se recogió en diclorometano y se filtró con succión para separar los productos inorgánicos. El filtrado se concentró a vacío y después se coevaporó con tolueno y se secó con alto vacío. El epóxido **133** deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,01 g, >99% de rendimiento) y se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 4,75 (s ancho, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,41 (m, 5H).

50

(R)-{4-[4-(4-{2-[3-(N-bencilmetanosulfonilamino)-4-benciloxi]fenil}-2-hidroxi-etilamino)butil]fenil}butilcarbamato de bencilo (135)

Una mezcla de *N*-bencil-*N*-(2-benciloxi-5-(*R*)-oxiranilfenil)metanosulfonamida (**133**) (1,25 g, 3,05 mmol) y 4-[4-(4-aminopentil)fenil]butilcarbamato de bencilo (**134**) (1,25 g, 3,39 mmol) en cloroformo anhidro (15 ml) se calentó a 68°C en un tubo sellado durante 96 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. y el disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol/diclorometano 5:95). El aducto **135** deseado (0,35 g, 15% de rendimiento) se aisló en forma de una espuma blanca: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,88-0,94 (m, 3H), 1,21-1,61 (m, 10H), 2,34-2,57 (m, 5H), 2,86 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,43-3,69 (m, 2H), 4,77 (s ancho, 3H), 5,07 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,86 -7,43 (m, 22H); m/z (ESI) 778 [C₄₆H₅₅N₃O₆S + H]⁺.

***N*-[5-((1*R*)-2-{5-[4-(4-Aminobutil)fenil]pentan-2-ilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida (136)**

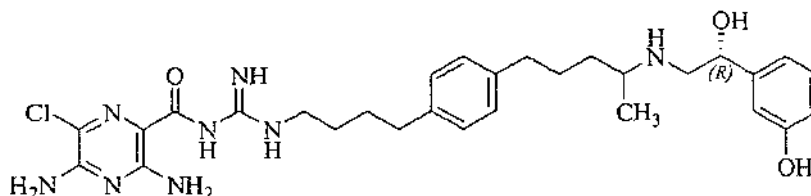
Una mezcla de (R)-{4-[4-(4-{2-[3-(N-bencilmetanosulfonilamino)-4-benciloxi]fenil}-2-hidroxi-etilamino)butil]fenil}butilcarbamato de bencilo (**135**) (0,35 g, 0,46 mmol), dihidróxido de paladio (50 mg, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo) y etanol (15 ml) se agitó a t.a. durante 16 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor, después se secó más con alto vacío para dar la amina **136** deseada en forma de un sólido tostado (0,21 g, 97% de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,08-1,11 (m, 3H), 1,21-1,61 (m, 10H), 2,34-2,57 (m, 5H), 2,71-2,92 (m, 8H), 4,63 (m, 1H), 6,84 -6,88 (m, 1H), 7,01-7,12 (m, 5H), 7,36 (s, 1H); m/z (ESI) 464 [C₂₄H₃₇N₃O₄S + H]⁺.

Diacetato de *N*-(5-{2-[4-(4-{[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}-fenil)butilamino]-1-(*R*)-hidroxietil}-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (137)

Se añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) a una mezcla de *N*-[5-((1*R*)-2-{5-[4-(4-aminobutil)fenil]pentan-2-ilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida (**136**) (0,21 g, 0,45 mmol) e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (**5**) (0,18 g, 0,45 mmol) en etanol absoluto (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C (baño de aceite) durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. y el disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, un gradiente de (hidróxido amónico acuoso concentrado al 10% en metanol/en diclorometano de 10:90 a 30:70) y después se purificó por HPLC semipreparativa (un gradiente de acetonitrilo/agua de 10:90 a 90:10, que contenía cada uno ácido acético concentrado al 0,01%) para dar el derivado de sulfonamida (**137**) en forma de un sólido tostado (25,0 mg, 8% de rendimiento): p.f. 76-80°C; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,94-0,97 (m, 3H), 1,24 (s ancho, 1H), 1,40 (s ancho, 1H), 1,51-1,60 (m, 6H), 1,90 (s, 6H), 2,49-2,66 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,11-3,19 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,63 (ancho, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 7,16 (s, 1H); m/z (ESI) 676 [C₃₀H₄₂ClN₉O₅S + H]⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de 3,5-diamino-6-cloro-*N*-[N-[4-(4-{[*R*]-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etilamino]pentil}fenil)butil]carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida 143 (Esquema 11)

**143****4-[4-(4-Oxopentil)fenil]butilcarbamato de bencilo (140)**

Se añadió clorocromato de piridinio (7,32 g, 34,00 mmol) a una mezcla de 4-[4-(4-hidroxipentil)fenil]butilcarbamato de bencilo (**138**) (6,27 g, 17,00 mmol) y tamices moleculares de 4Å en diclorometano (250 ml) en 3 porciones y se agitó a t.a. durante 6 h. Después la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta un aceite negro. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos 30:70) dio la cetona **140** (6,58 g, >99% de rendimiento) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ

1,50-1,56 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,56-2,60 (m, 4H), 3,19-3,23 (m, 2H), 4,70 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,07 (s, 4H), 7,29-7,36 (m, 5H).

4-(4-{4-[(*R*)-2-Hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etilamino]pentil}-fenil)butilcarbamato de bencilo (**141**)

Una disolución de la sal del amino-alcohol **139** disponible comercialmente (0,39 g, 2,06 mmol) y la cetona **140** (0,75 g, 2,04 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro (1,30 g, 6,13 mmol) en 4 porciones y se agitó durante 14 h adicionales. Después la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía (columna de sílice, acetato de etilo/hexano 30:70, seguido de (hidróxido amónico concentrado/metanol al 10%)/diclorometano 10:90) dio el carbamato de butilo **141** (1,01 g, >99% de rendimiento) en forma de una espuma blanca pegajosa: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (s ancho, 3H), 1,48-1,74 (m, 10H), 2,00 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 5H), 2,92-3,30 (m, 5H), 4,88 (s ancho, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,75 (s ancho, 2H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,00-7,11 (m, 5H), 7,29-7,36 (m, 5H); m/z (ESI) 505 [C₃₁H₄₀N₂O₄ + H]⁺.

3-((*R*)-2-{5-[4-(4-Aminobutil)fenil]pentan-2-ilamino}-1-hidroxietil)fenol (**142**)

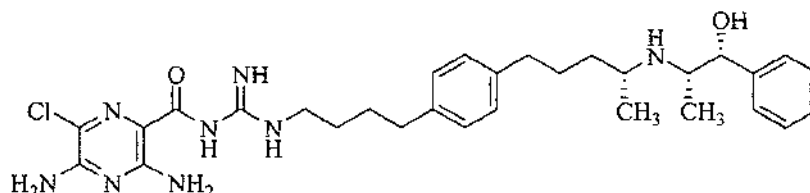
Una mezcla del butilcarbamato **141** (1,04 g, 2,06 mmol), dihidróxido de paladio (0,20 g, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo) y etanol (10 ml) se agitó a t.a. durante 94 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (sílice, un gradiente de (hidróxido amónico concentrado/metanol al 10%)/diclorometano de 0:100 a 10:90) dio la amina **142** deseada (0,63 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido tostado: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,29 (m, 3H), 1,48-1,74 (m, 8H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,92-3,30 (m, 5H), 4,83 (s ancho, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 5H); m/z (ESI) 371 [C₂₃H₃₄N₂O₂ + H]⁺.

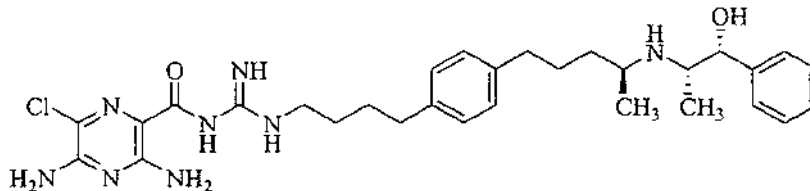
3,5-Diamino-6-cloro-*N*-[*N*-[4-(4-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etilamino]pentil}fenil)butil]carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida (**143**)

Se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,58 mmol) a una mezcla del amino-alcohol **142** (0,63 g, 1,69 mmol) e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,66 g, 2,58 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla se agitó a 75°C (baño de hielo) durante 4,5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. y el disolvente se separó por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, un gradiente de metanol/diclorometano de 5:95 a 10:90, seguido de un gradiente de (hidróxido amónico acuoso concentrado/metanol al 10%)/diclorometano de 5:95 a 10:90) y posterior secado en un horno de vacío a 40°C durante 88 h dio el derivado de fenol **143** (0,30 g, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 82-86 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93 (dd, 3H, J= 6,0, 3,5 Hz), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 6H), 1,75 (s, 1H), 2,49-2,66 (m, 5H), 3,11-3,19 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 5,17 (s ancho, 1H), 6,59-6,72 (m, 6H), 7,06-7,11 (m, 5H), 9,09 (s ancho, 1H); m/z (ESI) 583 [C₂₉H₃₉ClN₈O₃ + H]⁺.

40 Ejemplo 21

Síntesis de 3,5-diamino-6-cloro-*N*-[*N*-[4-(4-{4-[(*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butil)-carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida (ALB 116995) (Esquema 6) y 3,5-diamino-6-cloro-*N*-[*N*-[4-(4-{4-[(*S*)-4-((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butil)carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida (**147a**) (Esquema 12)





4-{4-[(R)-4-((1R,2S)-1-Hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butilcarbamato de bencilo (145a) y 4-{4-[(R)-4-((1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butilcarbamato de bencilo (145b)

Una disolución de la sal del amino-alcohol **144** disponible comercialmente (0,22 g, 1,42 mmol), la cetona **140** (0,50 g, 1,36 mmol) y ácido acético (0,08 ml) en metanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se añadió cianoborohidruro sódico (0,13 g, 2,06 mmol) y la reacción se agitó durante 14 h adicionales. Después la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (sílice, diclorometano, después (hidróxido amónico concentrado/metanol al 10%)/diclorometano 10:90) dio el carbamato de butilo **145a** (0,19 g, 35% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro transparente: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (d, 3H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,48-1,74 (m, 9H), 2,52-2,62 (m, 4H), 3,11-3,30 (m, 4H), 4,75 (s ancho, 1H), 5,08 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 10H); m/z (ESI) 503 [C₃₂H₄₂N₂O₃ + H]⁺ y **145b** (187 mg, 36%) en forma de un aceite incoloro transparente: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,87-0,94 (m, 3H), 1,21-1,27 (m, 3H), 1,48-1,74 (m, 9H), 2,52-2,62 (m, 4H), 2,99 (s ancho, 1H), 3,11-3,30 (m, 3H), 4,73 (s ancho, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 10H); m/z (ESI) 503 [C₃₂H₄₂N₂O₃ + H]⁺.

(1R,2S)-2-[(R)-5-[4-(4-Aminobutil)fenil]pentan-2-ilamino}-1-fenilpropan-1-ol (146a) y (1R,2S)-2-[(S)-5-[4-(4-aminobutil)fenil]pentan-2-ilamino}-1-fenilpropan-1-ol (146b)

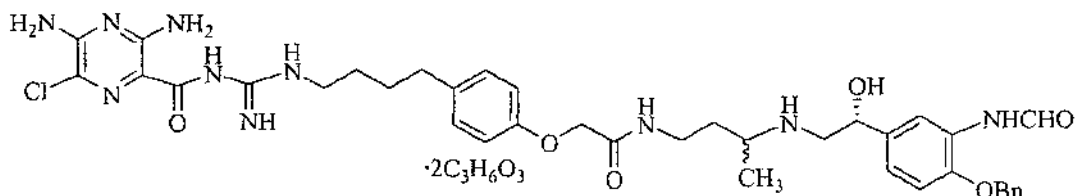
Una mezcla del carbamato de butilo **145a** (0,19 g, 0,37 mmol), dihidróxido de paladio (0,15 g, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo) y etanol (6 ml) se agitó a t.a. durante 66 h a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor para dar la amina **146a** deseada (0,11 g, 77% de rendimiento) en forma de un aceite marrón: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,89-0,94 (m, 3H), 1,00-1,09 (m, 3H), 1,32-1,72 (m, 8H), 2,52-2,92 (m, 7H), 4,75 (s ancho, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 5H). Siguiendo el mismo procedimiento, usando el carbamato de butilo **145b** (0,19 g, 0,37 mmol), dihidróxido de paladio (150 mg, Pd(OH)₂ sobre carbón al 10%, 50% húmedo) y etanol (6 ml), se obtuvo la amina **146b** (0,13 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite marrón: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,87-0,96 (m, 3H), 1,01-1,09 (m, 3H), 1,32-1,72 (m, 8H), 2,52-2,92 (m, 7H), 4,75 (s ancho, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,28-7,37 (m, 5H).

3,5-Diamino-6-cloro-N-[N-(4-{4-[(R)-4-((1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butil)-carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida (147a) y 3,5-Diamino-6-cloro-N-[N-(4-{4-[(S)-4-((1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)pentil]fenil}butil)-carbamimidoil]pirazina-2-carboxamida (147b)

Se añadió diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol) a una mezcla del amino-alcohol **146a** (0,11 g, 0,28 mmol) e hidroyoduro de la 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (**5**) (0,11 g, 0,28 mmol) en etanol absoluto (3 ml). La mezcla se agitó a 75°C (baño de aceite) durante 5,5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. y el disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, un gradiente de metanol/diclorometano de 5:95 a 10:90, seguido de (hidróxido amónico acuoso concentrado/metanol al 10%) / diclorometano 10:90). La purificación adicional por TLC preparativa (sílice, (hidróxido amónico acuoso concentrado/metanol al 10%)/diclorometano 10:90) dio el derivado de carboxamida **147a** (0,04 g, 25% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 60-64 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (m, 3H), 0,91-1,03 (m, 3H), 1,22-1,63 (m, 9H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,71-2,92 (s ancho, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,28-3,30 (m, 1H), 4,58 (s ancho, 1H), 6,68 (s ancho, 2H), 7,06-7,11 (m, 4H), 7,20-7,32 (m, 5H), 9,09 (s ancho, 1H); m/z (ESI) 583 [C₃₀H₄₁ClN₈O₂ + H]⁺. Siguiendo el mismo procedimiento, usando la amina **146b** (0,13 g, 0,36 mmol), la tiourea **5** (0,14 g, 0,37 mmol), y diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) en etanol (4 ml), se obtuvo el compuesto **147b** (0,03 g, 13% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: p.f. 58-62°C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,81 (s ancho, 3H), 0,99-1,18 (m, 3H), 1,29-1,63 (m, 8H), 2,59-2,66 (m, 3H), 2,81-3,19 (m, 4H), 4,70 (s ancho, 1H), 6,50-7,11 (m, 7H), 7,20-7,32 (m, 5H), 9,09 (s ancho, 1H); m/z (ESI) 583 [C₃₀H₄₁ClN₈O₂ + H]⁺.

Ejemplo 22

Síntesis del di-L-lactato de (R)-3,5-diamino-N-(N-4-(4-(2-(3-(2-(4-(benciloxi)-3-formamidofenil)-2-hidroxietilamino)butilamino)-2-oxoetoxi)fenil)butil)carbamimidoil)-6-cloropirazina-2-carboxamida 160 (Esquema 13)



5 160

3-Hidroxibutilcarbamato de bencilo (149)

Una disolución de 4-aminobutan-2-ol (3,00 g, 33,65 mmol) y diiso-propiletilamina (DIPEA, 8,79 ml, 50,48 mmol) en diclorometano (anhidro, 100 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua durante 15 min. A esta disolución se añadió CbzCl (5,74 ml, diluido con 20 ml de diclorometano anhidro) gota a gota en 30 min. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el residuo resultante se cromatografió (gel de sílice, un gradiente de metanol/diclorometano de 1:99 a 3:97), dando el compuesto **149** (8,91 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite viscoso marrón claro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, 3H), 1,58 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,28 (s ancho, 1H), 7,34 (m, 5H); m/z (ESI) 224 [M + H]⁺.

3-(terc-Butildimetilsililoxi)butilcarbamato de bencilo (150)

Una disolución del compuesto **149** (4,49 g, 20,13 mmol) e imidazol (2,05 g, 30,20 mmol) en diclorometano (anhidro, 60 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió a la disolución TBDMSCl (3,34 g, 22,14 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante una noche mientras se dejaba que la temperatura subiera naturalmente hasta la temperatura ambiente. Después de este tiempo, el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se cargó en una almohadilla corta de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexanos 12:88, dando 7,10 g (rendimiento cuantitativo) del producto **150** deseado en forma de un líquido incoloro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,49 (s, 3H), 0,51 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,09 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,15 (s ancho, 1H), 7,28 (m, 5H); m/z (ESI) 338 [M + H]⁺.

3-(terc-Butildimetilsililoxi)butan-1-amina (151)

Una suspensión del compuesto **150** (7,10 g, 21,06 mmol) disuelto en etanol (50 ml) y catalizador de paladio (1,50 g, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 5 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con etanol (3x15 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío hasta sequedad completa, dando el compuesto **151** (3,60 g, 84% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso incoloro: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,48 (s, 3H), 0,53 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,88 (m, 1H); m/z (ESI) 204 [M + H]⁺.

4-(4-(2-(3-(terc-Butildimetilsililoxi)butilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-butilcarbamato de bencilo (153)

A una suspensión que contenía el ácido 2-(4-(4-(benciloxicarbonilamino)butil)fenoxi)acético **152** (5,07 g, 14,18 mmol) y carbonildiimidazol (CDI, 2,87 g, 17,73 mmol) en THF-hidrazina (anhidro, 50 ml) se añadió el compuesto **151** (3,61 g, 17,73 mmol, disuelto en 5 ml de THF anhidro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con THF (3 x 20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna (un gradiente acetato de etilo/hexanos de 0:100 a 50:50), dando el producto **153** deseado (4,33 g, 56% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso incoloro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,48 (s, 3H), 0,53 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,53-1,75 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,18 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,78 (s ancho, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,36 (m, 5H); m/z (ESI) 534 [M + H]⁺.

4-(4-(2-(3-(Hidroxibutilamino)-2-oxoetoxi)fenil)butil)carbamato de bencilo (154)

Una disolución del compuesto **153** (4,33 g, 7,97 mmol) y TBAF (disolución 1 M en THF, 24 ml) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, y después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna (un gradiente de acetato de etilo/hexanos 50:50 a 10:90), dando 2,32 g (67% de rendimiento) del producto **54** deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,53-1,77 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,92 (s ancho, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36 (m, 5H); m/z (ESI) 429 [M + H]⁺.

4-(4-(2-Oxo-2-(3-(oxobutilamino)etoxi)fenil)butilcarbamato de bencilo (**155**))

10 Una mezcla del compuesto **154** (1,21 g, 2,82 mmol) y PCC (1,83 g, 8,46 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se sometió a cromatografía en columna (un gradiente de acetato de etilo/hexanos de 50:50 a 80:20) para dar el producto **55** deseado (0,85 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,53-1,70 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36 (m, 5H); m/z (ESI) 427 [M + H]⁺.

(R)-4-(4-(2-(3-(2-(4-(benciloxi)-3-formamidofenil)-2-hidroxiethylamino)butilamino)-2-oxoetoxi)fenil)butilcarbamato de bencilo (**157**))

20 Una disolución que contenía el compuesto **55** (0,86 g, 2,01 mmol) y (R)-N-(5-(2-amino-1-hidroxiethyl)-2-benciloxi)fenil)formamida **56** (0,41 g, 2,12 mmol) en metanol (anhidro, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió a la disolución NaCNBH₃ (0,38 g, 6,05 mmol) en una porción, y la mezcla se agitó continuamente a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (un gradiente metanol/diclorometano de 0:100 a 9:91) para dar el producto **57** deseado (1,01 g, 83% de rendimiento): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,33 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 3,02-3,26 (m, 5H), 3,56 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,84 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,35 (m, 5H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); m/z (ESI) 607 [M + H]⁺.

(R)-2-(4-(4-Aminobutil)fenoxi)-N-(3-(2-(4-(benciloxi)-3-formamidofenil)-2-hidroxiethylamino)butil)acetamida (**158**))

30 Una mezcla del compuesto **57** (1,01 g, 1,66 mmol) disuelto en metanol (50 ml) y catalizador de paladio (0,30 g, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo) se agitó durante una noche a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol (3x15 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío hasta sequedad completa, dando el compuesto **158** (0,71 g, 91% de rendimiento) en forma de una espuma blanquecina: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (m, 3H), 1,50-1,82 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,34 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); m/z (ESI) 473 [M + H]⁺.

(R)-3,5-Diamino-N-(N-4-(4-(2-(3-(2-(4-(benciloxi)-3-formamidofenil)-2-hidroxiethylamino)butilamino)-2-oxoetoxi)fenil)butil)carbamimidoyl)-6-cloropirazina-2-carboxamida (**159**))

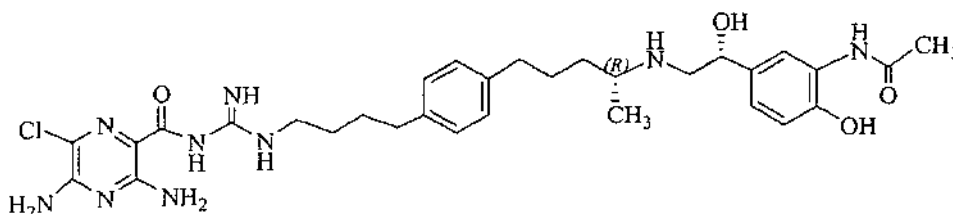
40 Una suspensión del compuesto **158** (0,65 g, 1,37 mmol), base de Hunig (0,96 ml, 5,50 mmol) y etanol (5 ml) se calentó a 70°C durante 30 min, y después se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,59 g, 1,51 mmol). La disolución resultante se agitó continuamente a esta temperatura durante 3 h adicionales antes de enfriarla a temperatura ambiente. El sólido no disuelto se separó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (un gradiente de (hidróxido amónico concentrado en metanol al 10%)/diclorometano de 0:100 a 16:84) para dar el compuesto **159** (0,103 g, 27% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,12 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 3,28 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); m/z (ESI) 685 [M + H]⁺.

Di-L-lactato de la (R)-3,5-diamino-N-(N-4-(4-(2-(3-(2-(4-(benciloxi)-3-formamidofenil)-2-hidroxiethylamino)butilamino)-2-oxoetoxi)fenil)butil)carbamimidoyl)-6-cloropirazina-2-carboxamida (**160**))

55 Se añadió ácido L-láctico (0,027 g, 0,30 mmol) a una suspensión del compuesto **159** (0,103 g, 0,15 mmol) en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la disolución se concentró a vacío y se secó completamente para dar el compuesto **160** (0,129 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 82-86°C; [α]_D²⁵ -3,01°; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (m, 3H), 1,22 (d, 6H), 1,56 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,98 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,88 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H); m/z (ESI) 685 [M + H]⁺.

Ejemplo 23

Síntesis de di-L-lactato de la *N*-(*N*-(4-(4-((*S*)-4-((*R*)-2-(3-acetamido-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino)-pentil)fenil)butil)carbamimidoil)-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamida [175] (Esquema 14)



175

(*R*)-*N*-5-(2-Amino-1-hidroxi-etil)-2-(benciloxi)fenil)acetamida (171)

10

Una suspensión del compuesto **170** (300 mg, 0,93 mmol) y catalizador de paladio (50 mg, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo) en una mezcla de disolventes de EtOH y EtOAc (6 ml, 1/1) se sometió a hidrogenación durante 3,5 h a 3,5 kg/cm² de presión de hidrógeno a t.a. El catalizador se separó a través de Celite y se lavó con EtOH (3 x 5 ml). Los filtrados y lavados combinados se concentraron y se secaron más con alto vacío para dar el producto **171** deseado (124 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro que se usó directamente sin más purificación. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,16 (s, 3H), 2,81 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,64 (s, 1H); m/z (ESI) 211 [M + H]⁺.

15

4-(4-(4-((*R*)-2-(3-Acetamido-4-benciloxi)fenil)-2-hidroxi-etilamino)-pentil)fenil)butilcarbamato de bencilo (172)

20

Una disolución de los compuestos **171** (124 mg, 0,59 mmol) y **40** (217 mg, 0,59 mmol) en metanol (anhidro, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A esta disolución después se añadió NaCNBH₃ (100 mg, 1,59 mmol) en una porción, y la mezcla se agitó continuamente a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (un gradiente de metanol/diclorometano de 5:95 a 10:90) para dar el producto **172** deseado (183 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (m, 3H), 1,50-1,65 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,72-3,12 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,80 (ancho, s, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (s, 4H), 7,34 (s ancho, 5H), 8,45 (s, 1H); m/z (ESI) 562 [M + H]⁺.

25

***N*-(5-((1*R*)-2-(5-(4-(4-Aminobutil)fenil)pentan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil)-2-benciloxifenil)acetamida (173)**

30

Una mezcla del compuesto **172** (180 mg, 0,32 mmol) y catalizador de paladio (100 mg, Pd sobre carbón al 10%, 50% húmedo) en etanol (5 ml) se sometió a hidrogenación durante una noche a temperatura ambiente y presión de H₂. El catalizador se filtró con vacío y se lavó con etanol (3 x 5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y concentraron para dar el producto **173** deseado (119 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro vítreo, que se usó directamente sin más purificación: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (m, 3H), 1,35-1,76 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,83 (m, 5H), 4,65 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,70 (s, 1H); m/z (ESI) 428 [M + H]⁺.

35

***N*-(*N*-(4-(4-((*S*)-4-((*R*)-2-(3-Acetamido-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino)-pentil)fenil)butil)carbamimidoil)-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamida (174)**

40

Una disolución de compuesto **173** (115 mg, 0,27 mmol), base de Hunig (0,07 ml, 0,40 mmol) y etanol (3 ml) se calentó a 75°C durante 30 min. Después se añadió a la disolución hidruro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (105 mg, 0,27 mmol). La disolución resultante se agitó continuamente a esta temperatura durante 6 h adicionales antes de enfriarla a temperatura ambiente. El disolvente se separó por evaporación. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (sílice, un gradiente de (hidróxido amónico en metanol al 10%)/diclorometano de 1 a 15) para dar el compuesto **174** (51 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: [α]_D²⁵ -9,1° (c 0,25, metanol); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,05 (m, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 6H),

45

2,17 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,66-2,86 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,72 (s, 1H); m/z (ESI) 640 (M + H)⁺.

Di-L-lactato de la N-(N-(4-(4-((S)-4-((R)-2-(3-acetamido-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino)pentil)fenil)butil)-carbamidooil)-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamida [175]

El compuesto **175** (54 mg, rendimiento cuantitativo), un sólido amarillo, se preparó a partir del compuesto **174** por un procedimiento similar al compuesto **168a**: p.f. 46-50°C (descomposición); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (m, 3H), 1,17 (s, 6H), 1,32 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,60-2,82 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,68 (s ancho, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,71 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); m/z (ESI) 640 [M + H]⁺.

Procedimientos

15 Efectos farmacológicos y mecanismo de acción del fármaco en animales

El efecto de los compuestos para potenciar la eliminación mucociliar (MCC) se puede medir usando un modelo in vivo descrito por Sabater y col., *Journal of Applied Physiology*, 1999, 87(6) pág. 2191-2196, incorporado en el presente documento por referencia.

20

Preparación de los animales: Ovejas adultas de hasta 75 kg se sujetaron y pusieron en posición erguida mediante un arnés de cuerpo especializado. Las cabezas de los animales se inmovilizaron y se proporcionó anestesia local de las fosas nasales (lidocaína al 2%) antes de la intubación nasal (tubo endotraqueal (ETT)) de 7,5 mm de D.I. (Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO). El globo del ETT se puso justo debajo de las cuerdas vocales. Después de intubación, los animales se dejaron equilibrar durante aproximadamente 20 min antes de empezar las mediciones de MCC.

25

Medición in vivo de la MCC en ovejas: Se generaron aerosoles de coloide de azufre radiomarcado con tecnecio (99mTc-SC 3,1 mg/ml, ~ 10-15 mCi) mediante un nebulizador Raindrop (Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA) que produce una gota con diámetro aerodinámico medio de 3,6 µm. El nebulizador se conectó a un sistema dosímetro que consistía en una válvula de solenoide y una fuente de aire comprimido (1,4 kg/cm²). La salida del nebulizador se dirigió a una pieza en T, con un extremo unido a un respirador (aparato Harvard, South Natick, MA). El sistema se activó durante 1 s al inicio del ciclo de inspiración del respirador. El volumen de ventilación pulmonar se fijó en 300 ml, con una relación de inspiración a expiración de 1:1, y una velocidad de 20 respiraciones/min, para maximizar la deposición en las vías respiratorias centrales. La oveja respiró el aerosol de 99mTc-SC durante 5 min. Después de la deposición del trazador, se usó una cámara gamma para medir la eliminación de 99mTc-SC de las vías respiratorias. La cámara se colocó encima de la espalda del animal con la oveja en su posición erguida natural en el arnés. El campo de la imagen era perpendicular a la médula espinal del animal. Los marcadores radiomarcados externos se pusieron en la oveja para facilitar el alineamiento adecuado de la cámara gamma. Se siguió una región de interés en la imagen correspondiente al pulmón derecho de la oveja y se registraron los recuentos. Los recuentos se corrigieron para la desintegración y se expresaron como un porcentaje de la radiactividad presente en la imagen de valores iniciales. El pulmón izquierdo se excluyó del análisis porque el contorno del pulmón estaba superpuesto sobre el estómago y al recuento le podía afectar el moco marcado con 99mTc-SC tragado. Todas las imágenes de deposición se almacenaron en un ordenador conectado con la cámara gamma. El protocolo incluía una imagen de deposición de los valores iniciales obtenida inmediatamente después de la administración del aerosol. Después de la adquisición de las imágenes de los valores iniciales, se aerosolizaron 4 ml de H₂O (vehículo), formoterol (3 mM) o una entidad química nueva (3 mM) usando el nebulizador Pari LC JetPlus, en la oveja con respiración libre, usando dos protocolos separados. Protocolo 1, los datos adquiridos inmediatamente después de la dosificación (tiempo de 0 a 1 h) indicaban la respuesta fisiológica inmediata "eficacia a corto plazo", protocolo 2, los datos adquiridos 4 h después de la dosificación indicaban la durabilidad del compuesto y "eficacia a largo plazo". El nebulizador tenía un caudal de 8 l/min y el tiempo para suministrar la disolución era 10-12 min. Tras completarse la administración del compuesto, el animal se extubó inmediatamente para prevenir las elevaciones falsas de recuentos debido a la aspiración en exceso de moco marcado con 99mTc-SC del ETT. Se obtuvieron mediciones en serie del 99mTc-SC retenido en el pulmón a lo largo de un periodo de 1 h a intervalos de 5 min. Un periodo de lavado de al menos 7 días (semivida del 99mTc-SC = 6 h) separó los estudios con los diferentes agentes.

Análisis estadístico: Los datos de los ensayos de MCC en ovejas in vivo se analizaron usando una ANOVA de dos factores con mediciones repetidas, seguido del análisis de la pendiente de la regresión lineal de la gráfica de retención frente a tiempo usando un ANOCOVA para comparar pendientes, y si era necesario un ensayo de comparación múltiple (Newman-Keuls). Se calculó el porcentaje de actividad retenida (después de 4 h) dividiendo el

60

valor de la pendiente del protocolo 2 entre el valor de la pendiente obtenido en el protocolo 1 y multiplicando por 100%.

Preparación de los animales: Ovejas adultas (en un intervalo de peso de 25 a 35 kg) se sujetaron y pusieron en posición erguida mediante un arnés de cuerpo especializado adaptado a un carro de compra modificado. Las cabezas de los animales se inmovilizaron y se proporcionó anestesia local de las fosas nasales con lidocaína al 2%. Después se llevó a cabo la intubación nasal de los animales con un tubo endotraqueal (ETT) de 7,5 mm de diámetro interno. El globo del ETT se puso justo debajo de las cuerdas vocales y su posición se verificó con un broncoscopio flexible. Después de intubación, los animales se dejaron equilibrar durante aproximadamente 20 min antes de empezar las mediciones de eliminación mucociliar.

Administración de radioaerosol: Se generaron aerosoles de ^{99m}Tc -albúmina de suero humano (3,1 mg/ml, que contenía aproximadamente 20 mCi) mediante un nebulizador Raindrop que produce una gota con un diámetro aerodinámico medio de 3,6 μm . El nebulizador se conectó a un sistema dosímetro que consistía en una válvula de solenoide y una fuente de aire comprimido (1,4 kg/cm²). La salida del nebulizador se dirigió a un conector en T de plástico, con un extremo conectado al tubo endotraqueal y el otro conectado a un respirador de pistón. El sistema se activó durante 1 s al inicio del ciclo de inspiración del respirador. El respirador se ajustó a un volumen de ventilación pulmonar de 500 ml, con una relación de inspiración a expiración de 1:1, y una velocidad de 20 respiraciones/min, para maximizar la deposición en las vías respiratorias centrales. La oveja respiró el aerosol radiomarcado durante 5 min. Se usó una cámara gamma para medir la eliminación de ^{99m}Tc -albúmina de suero humano de las vías respiratorias. La cámara se colocó encima de la espalda del animal con la oveja en su posición erguida natural soportada en un carro, de modo que el campo de la imagen era perpendicular a la médula espinal del animal. Se pusieron en la oveja marcadores radiomarcados externos para asegurar el alineamiento adecuado de la cámara gamma. Todas las imágenes se almacenaron en un ordenador integrado con la cámara gamma. Se siguió una región de interés sobre la imagen correspondiente al pulmón derecho de la oveja y se registraron los recuentos. Los recuentos se corrigieron para la desintegración y se expresaron como un porcentaje de la radiactividad presente en la imagen de valores iniciales. El pulmón izquierdo se excluyó del análisis porque el contorno del pulmón estaba superpuesto sobre el estómago y al recuento le podía afectar el moco radiomarcado tragado y que entra en el estómago.

Protocolo de tratamiento (Evaluación de la actividad en t cero): Se obtuvo una imagen de deposición de los valores iniciales inmediatamente después de la administración del radioaerosol. En el tiempo cero, después de la adquisición de la imagen de los valores iniciales, se aerosolizó vehículo control (agua destilada), control positivo (amilorida) o compuestos experimentales, en un volumen de 4 ml usando un nebulizador Pari LC JetPlus, en animales con respiración libre. El nebulizador se accionaba por aire comprimido con un flujo de 8 litros por minuto. El tiempo de suministro de la disolución era de 10 a 12 minutos. Los animales se extubaron inmediatamente después del suministro de la dosis total con el fin de prevenir las elevaciones falsas de recuentos causadas por la aspiración de exceso de radiotrazador del ETT. Se obtuvieron imágenes en serie del pulmón a intervalos de 15 min durante las primeras 2 h después de la dosificación y cada hora durante las siguientes 6 horas después de la dosificación, durante un periodo total de observación de 8 horas. Un periodo de lavado de al menos 7 días separaba las sesiones de dosificación con diferentes agentes experimentales.

Protocolo de tratamiento (Evaluación de la actividad en t 4 h): La siguiente variación del protocolo estándar se usó para evaluar la durabilidad de la respuesta después de una sola exposición al vehículo control (agua destilada), compuestos control positivo (amilorida o benzamilo) o agentes en investigación. En el tiempo cero, se aerosolizó vehículo control (agua destilada), control positivo (amilorida) o compuestos en investigación en un volumen de 4 ml usando un nebulizador Pari LC JetPlus, en animales con respiración libre. El nebulizador se accionaba por aire comprimido con un flujo de 8 litros por minuto. El tiempo de suministro de la disolución era de 10 a 12 minutos. Los animales se sujetaron en posición erguida en un arnés corporal especializado durante 4 horas. Al final del periodo de 4 h, los animales recibieron una sola dosis de ^{99m}Tc -albúmina de suero humano (3,1 mg/ml; que contenía aproximadamente 20 mCi) de un nebulizador Raindrop. Los animales se extubaron inmediatamente seguido del suministro de la dosis total de radiotrazador. Se obtuvo inmediatamente una imagen de deposición de los valores iniciales después de la administración del radioaerosol. Se obtuvieron imágenes en serie del pulmón a intervalos de 15 min durante las primeras 2 h después de la administración del radiotrazador (que representa de las horas 4 a 6, después de la administración del fármaco) y cada hora durante las siguientes 2 horas después de dosificación, durante un periodo total de observación de 8 horas. Un periodo de lavado de al menos 7 días separaba las sesiones de dosificación con diferentes agentes experimentales.

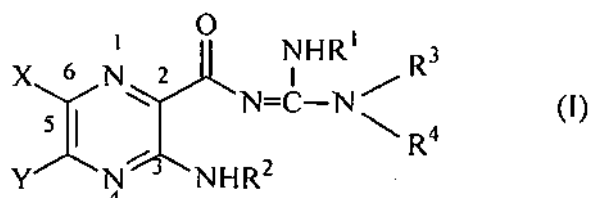
Análisis estadístico: Los datos se analizaron usando SYSTAT para Windows, versión 5. Los datos se analizaron usando un ANOVA de dos factores (para evaluar los efectos generales), seguido de una prueba t para datos pareados para identificar las diferencias entre pares específicos. La significancia se aceptó cuando P era menor o

igual a 0,05. Los valores de la pendiente (calculados a partir de datos recogidos durante los 45 min iniciales después de la administración de la dosis en el t cero de evaluación) para las curvas de MCC media se calcularon usando regresión lineal por mínimos cuadrados para evaluar las diferencias en las velocidades iniciales durante la fase rápida de eliminación.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en la que

X es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇, fenilo sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₇, fenil-(alquil C₁-C₇)-tio, (alquil C₁-C₇)-sulfonilo, o fenil-(alquil C₁-C₇)-sulfonilo;

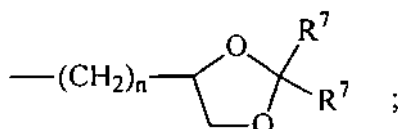
10 Y es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, halógeno, alquilo C₁-C₇, grupo fenilo sustituido o no sustituido, o -N(R²)₂;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

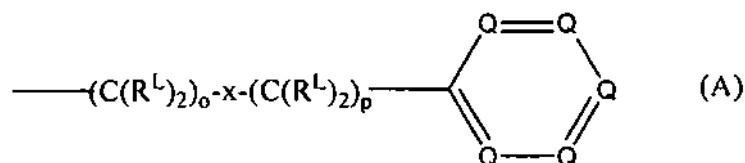
15 cada R² es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰,

-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂-CH₂O)_m-R⁸,

20 -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Z_g-R⁷, -(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, o



25 R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), alquilo C₁-C₇, hidroxí-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-(alquilo C₁-C₇), (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), (alquilfenilalquilo) C₁-C₇, ((alcoxi C₁-C₇)fenil)-(alquilo C₁-C₇), naftil-(alquilo C₁-C₇), o piridil-(alquilo C₁-C₇), con la condición de que al menos uno de R³ y R⁴ es un grupo representado por la fórmula (A):



30 en la que

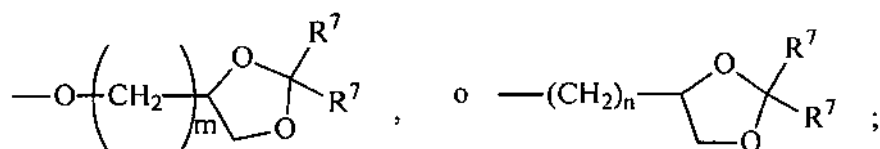
cada R¹ es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_n-OR⁸, -O-(CH₂)_m-OR⁸,

35 -(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸,

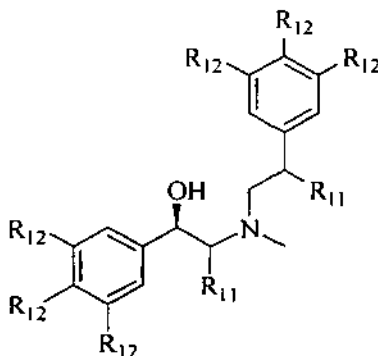
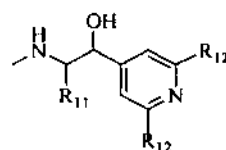
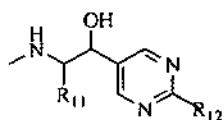
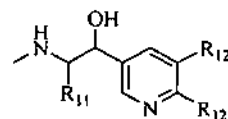
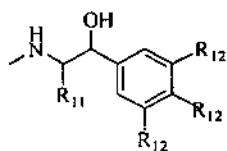
-O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸,

40 -O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰,

- $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$,
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-\text{R}^7$,
 5 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$,
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$,
 10 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{O}$ -glucurónido, $-\text{O}$ -glucosa,



- cada o es, independientemente, un número entero de 0 a 10;
 15 cada p es un número entero de 0 a 10;
 con la condición de que la suma de o y p en cada cadena contigua es de 1 a 10;
 20 cada x es, independientemente, O, NR^{10} , $\text{C}(=\text{O})$, CHOH , $\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{10})$, $\text{CHNR}^7\text{R}^{10}$, o representa un enlace sencillo;
 cada R^5 es, independientemente,
 Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$
 25 $\text{CH}_2-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate,
 Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{13}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate,
 Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m\text{CH}_2-\text{NR}^{13}-(\text{Z})_g\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{CH}_2\text{NR}^{13}-(\text{Z})_g-$
 $\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate,
 Conector- $(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate, Conector-
 30 $\text{Z}_g-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}^{11}\text{R}^{11}$ -Remate,
 cada Conector es, independientemente,
 $-\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}_g-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$,
 35 $-\text{SO}_2-$, SO_2NR^7- , $\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{Het}-$,
 cada Remate es, independientemente,



cada R^6 es, independientemente, $-R^7$, $-OR^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$,

5 $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$,

$-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$,

$-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$,

10 $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7-R^{10}$,

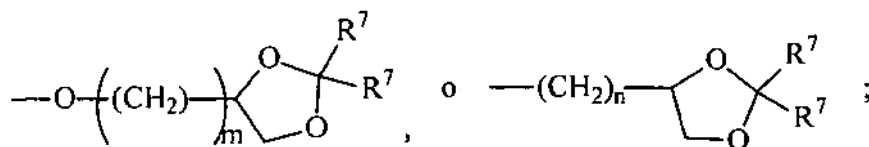
$-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$,

15 $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$,

$-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$,

$-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, $-O$ -glucurónido, $-O$ -glucosa

20

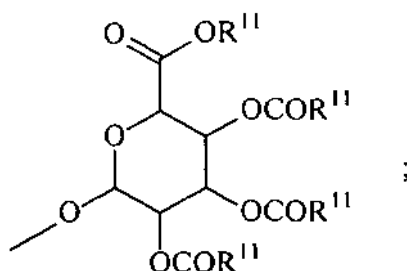


en los que cuando dos R^6 son $-OR^{11}$ y están situados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R^6 pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi;

con la condición de que cuando al menos dos $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ están situados adyacentes entre sí, los grupos R^8 pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido,

5 cada R^7 es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenilo o fenilo sustituido;

cada R^8 es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, glucurónico, 2-tetrahidropiraniolo, o



10

cada R^9 es, independientemente, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^{13}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

cada R^{10} es, independientemente, $-\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$;

15 cada Z es, independientemente, CHOH , $\text{C}(=\text{O})$, $-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}=\text{NR}^{13}$, o NR^{13} ;

cada R^{11} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) o fenil-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$) sustituido;

cada R^{12} es independientemente, $-(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{13}$,
20 $(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOH)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$,

$-\text{NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NH-C}(=\text{O})\text{-NH-C}(=\text{O})\text{R}^{11}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NH-(CH}_2)_n\text{-R}^{10}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{I}$, $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$,

25

$-\text{NHR}^{13}$, $\text{NH-C}(=\text{O})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NH-(CH}_2)_n\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{11}$,

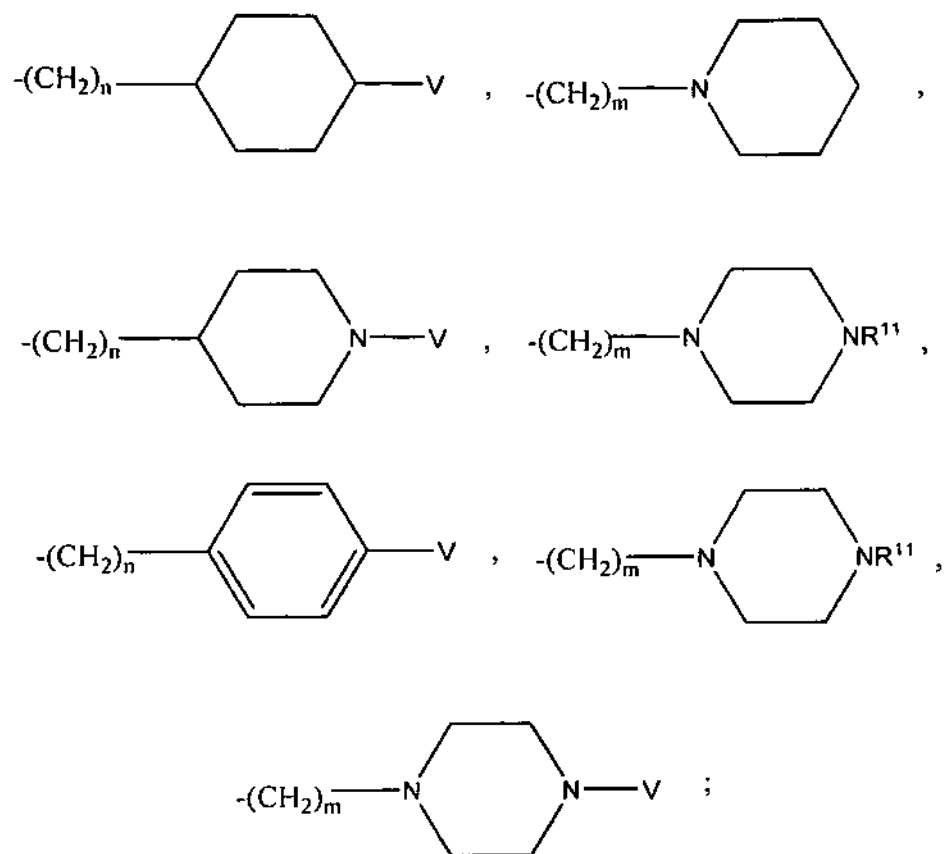
$-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-NH-C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NHR}^{13}$,

30

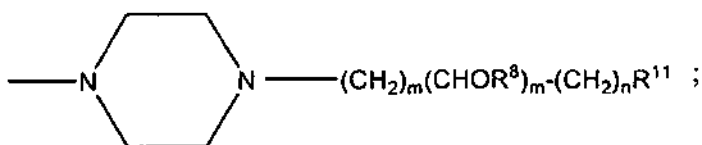
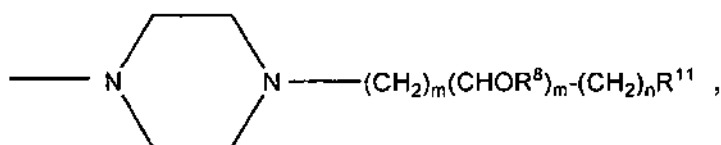
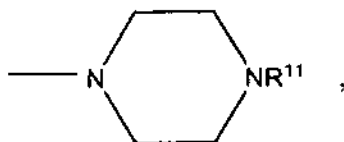
$-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, o $-\text{NH-(CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{-R}^{13}$,

cada R^{13} es, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, fenilo, fenilo sustituido, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{-CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{-C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{-(CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$,
35 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^{10}$, +

$-(\text{CH}_2)_m\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-(CH}_2)_m\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^7\text{R}^7$,



5 con la condición de que $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ pueda estar unido consigo mismo para formar un grupo representado por uno de los siguientes:



cada Het es, independientemente, $-\text{NR}^{13}$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$; $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$,

5 $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NR}^{13}\text{CO}-$, $-\text{CONR}^{13}-$;

cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6;

cada m es, independientemente, un número entero de 1 a 7;

10

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 7;

cada Q es, independientemente, $\text{C}-\text{R}^5$, $\text{C}-\text{R}^6$, o un átomo de nitrógeno, en el que al menos un Q es CR^5 y como máximo tres Q en un anillo son átomos de nitrógeno;

15

cada V es, independientemente, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m-$
 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$

20 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{11}\text{R}^{11}\text{R}^{11}$, con la condición de que cuando V está unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V puede ser, independientemente, R^7 , R^{10} , o $(\text{R}^{11})_2$;

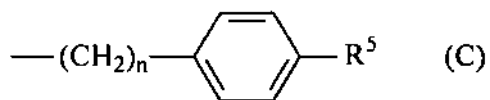
en los que cuando dos grupos $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ están situados 1,2- o 1,3- uno con respecto a otro, los grupos R^8 se pueden unir para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido;

25 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, e

incluyendo todos los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, polimorfos y pseudopolimorfos de los mismos.

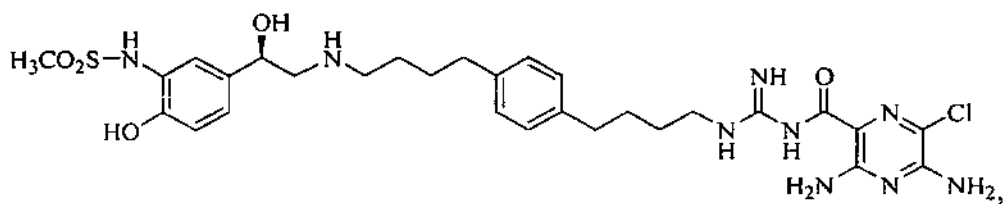
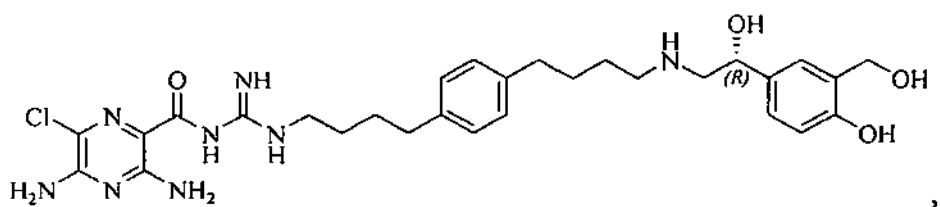
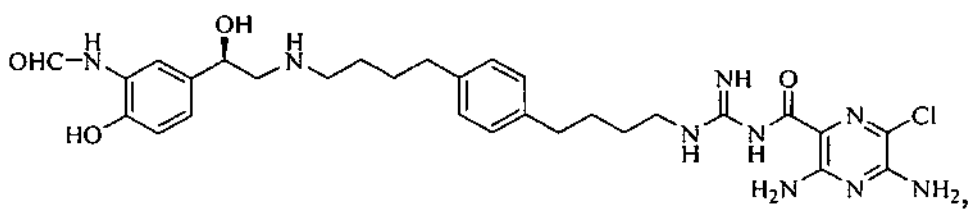
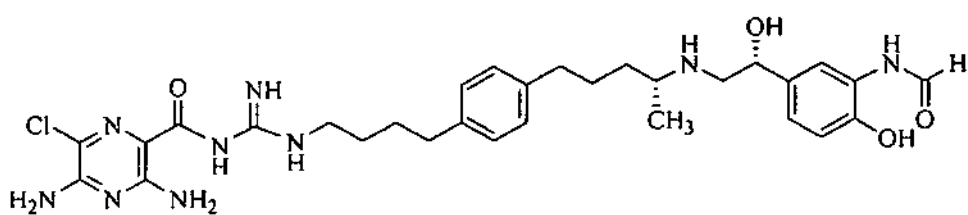
30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es $-\text{NH}_2$; cada R^1 , R^2 , R^3 , R^L y R^6 es hidrógeno; X es cloro; o es 4; p es 0; x representa un enlace sencillo y ningún Q es nitrógeno.

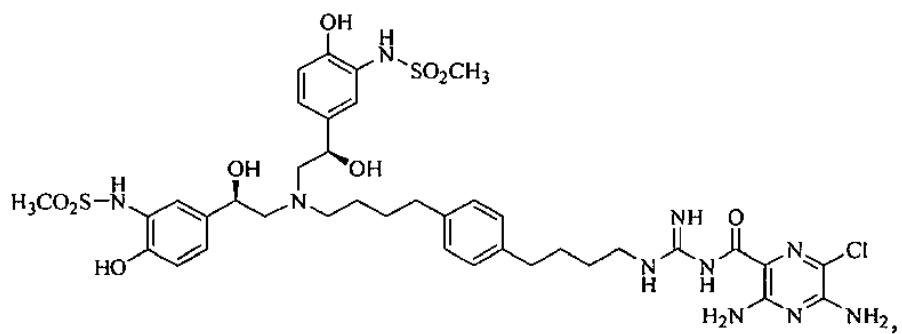
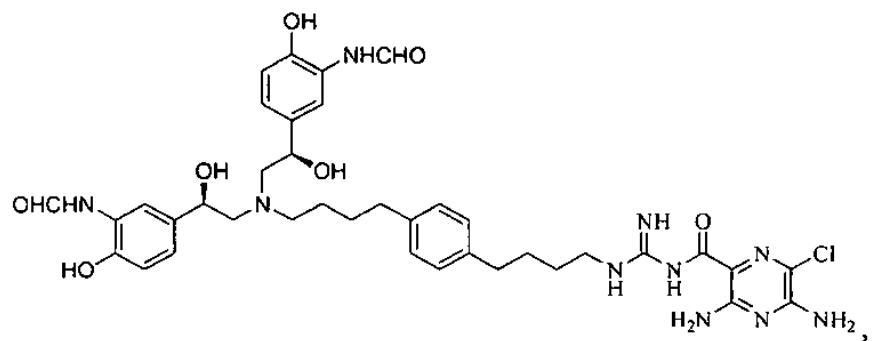
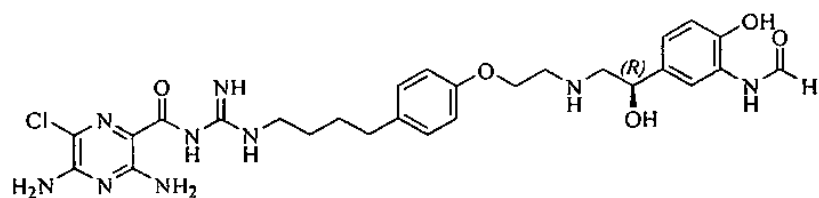
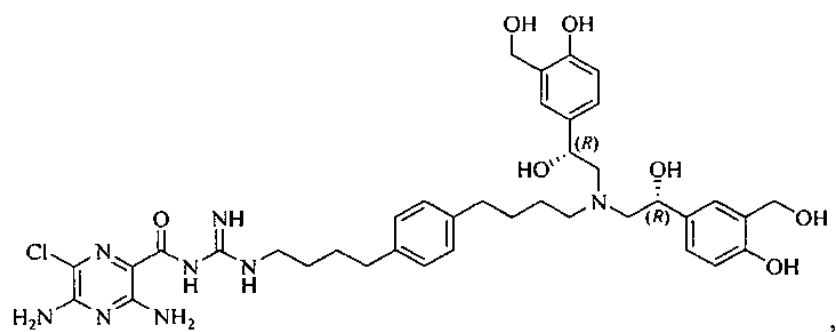
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula A es

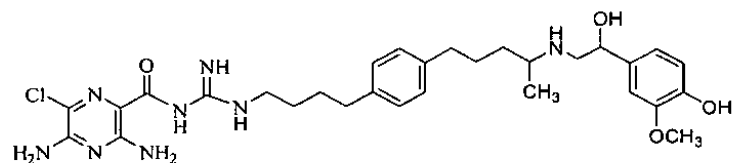
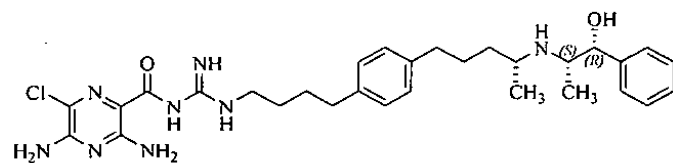
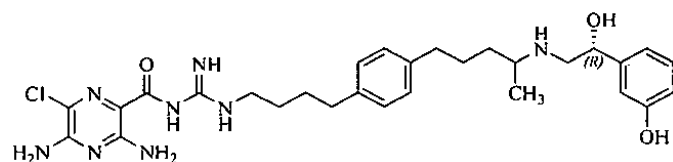
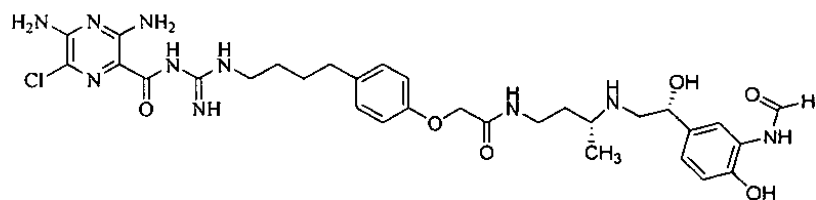
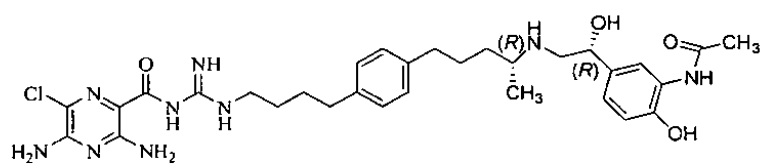
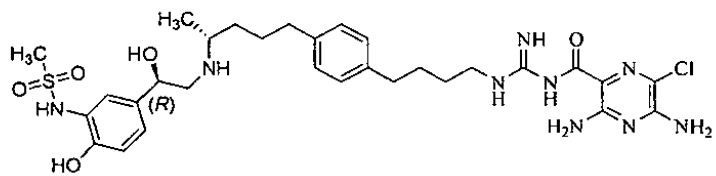


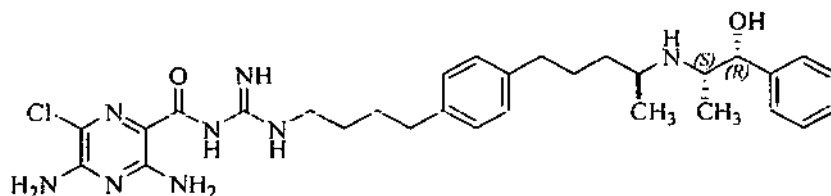
en la que n es un número entero de 1 a 10.

5 4. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3 seleccionado del grupo que consiste en

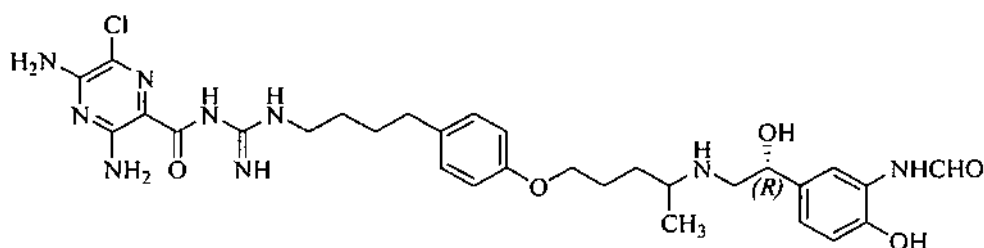








y



5

5. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en un agonista P2Y2, un broncodilatador, un broncodilatador colinérgico, un osmolito iónico, cloruro sódico, un osmolito orgánico, manitol y un agonista de adenosina.

6. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

7. Un procedimiento de bloqueo de los canales de sodio y activación de receptores beta in vitro simultáneamente, que comprende:

poner en contacto los canales de sodio y los receptores beta con una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

8. El uso de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la fabricación de un medicamento para tratar una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, enfermedad de Sjorgen, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca (xerostomía), deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, disquinesia ciliar primaria, otitis media, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica y rinosinusitis.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que la afección es la fibrosis quística.

30

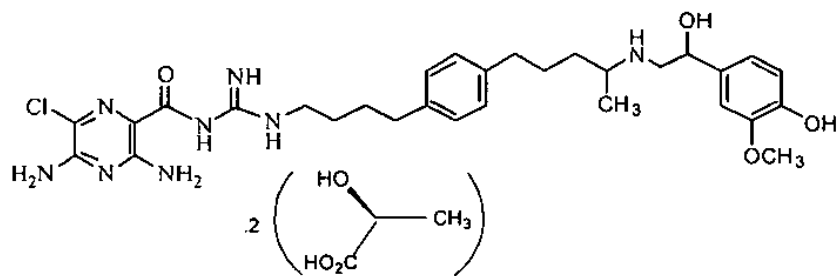
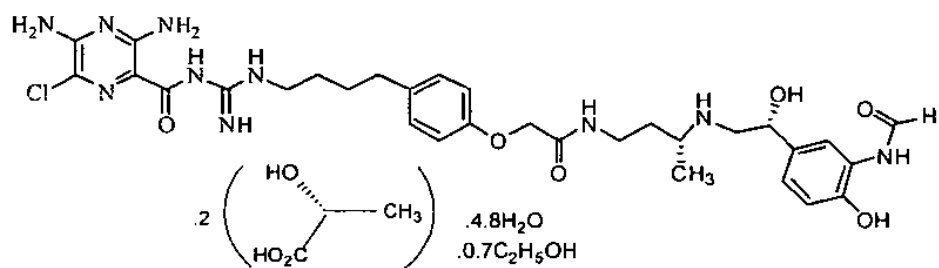
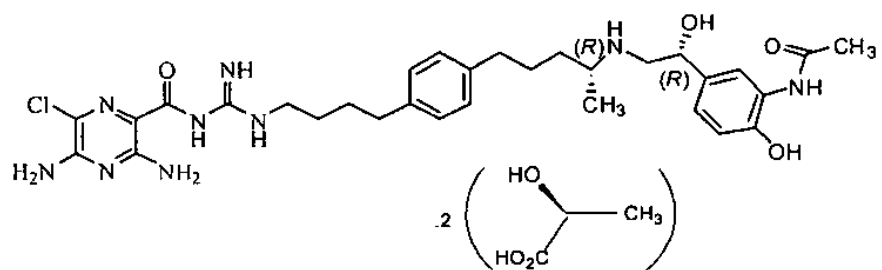
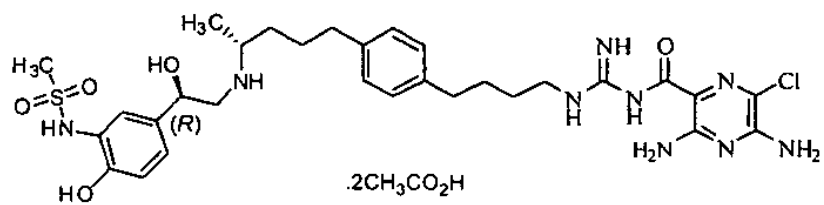
10. El uso de la reivindicación 8 ó 9, en el que el compuesto se administra como un aerosol inhalable.

11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, enfermedad de Sjorgen, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca (xerostomía), deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, disquinesia ciliar primaria, otitis media, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica y rinosinusitis; en el que dicho tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un sujeto que lo necesite.

40

12. Compuesto de la reivindicación 1, para usar como un medicamento.

13. Compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la fórmula:



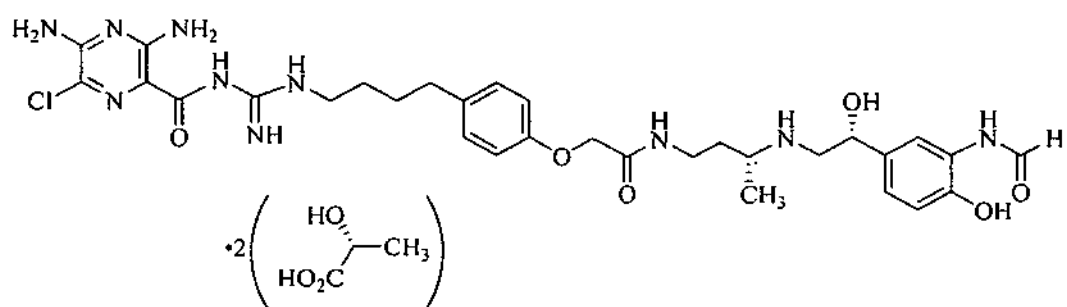
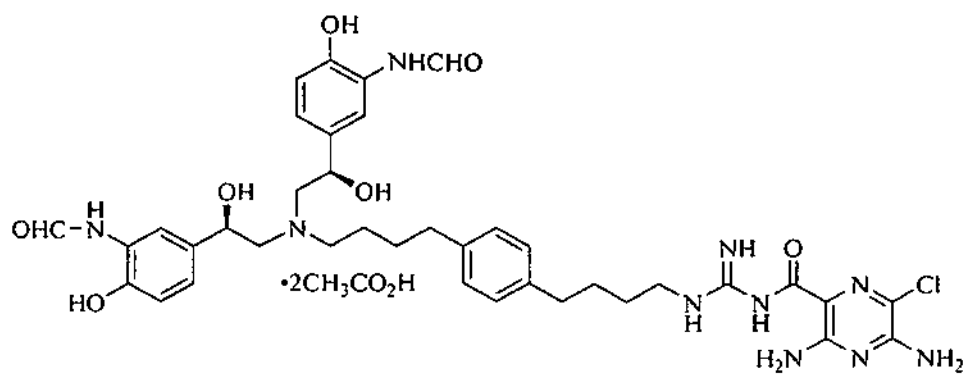


Figura 1

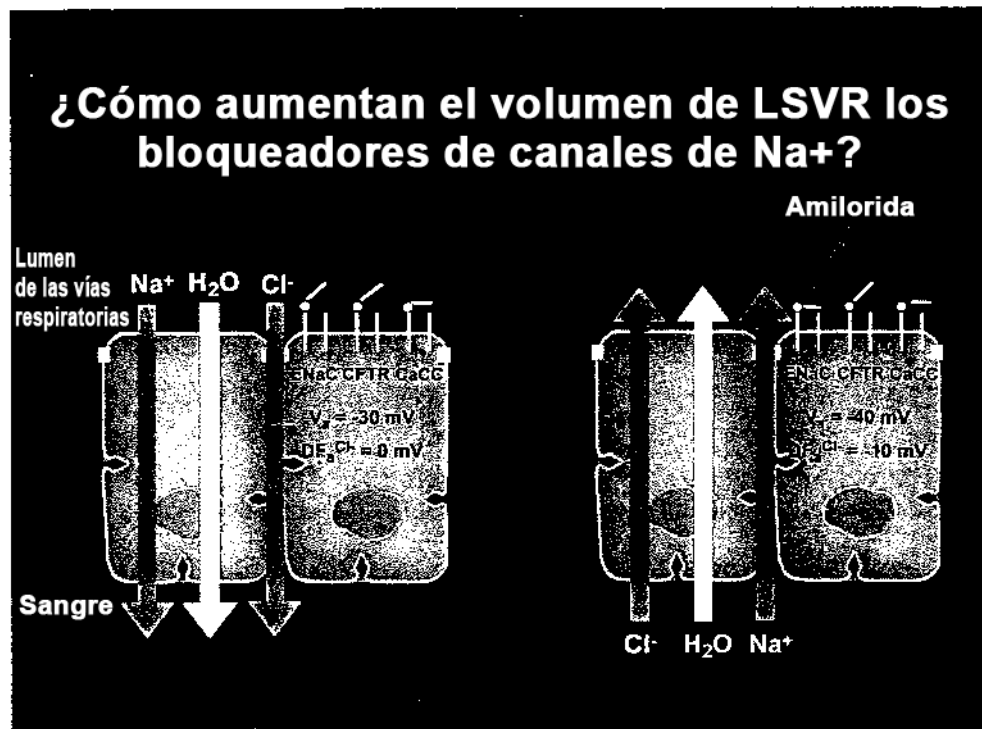


Figura 2

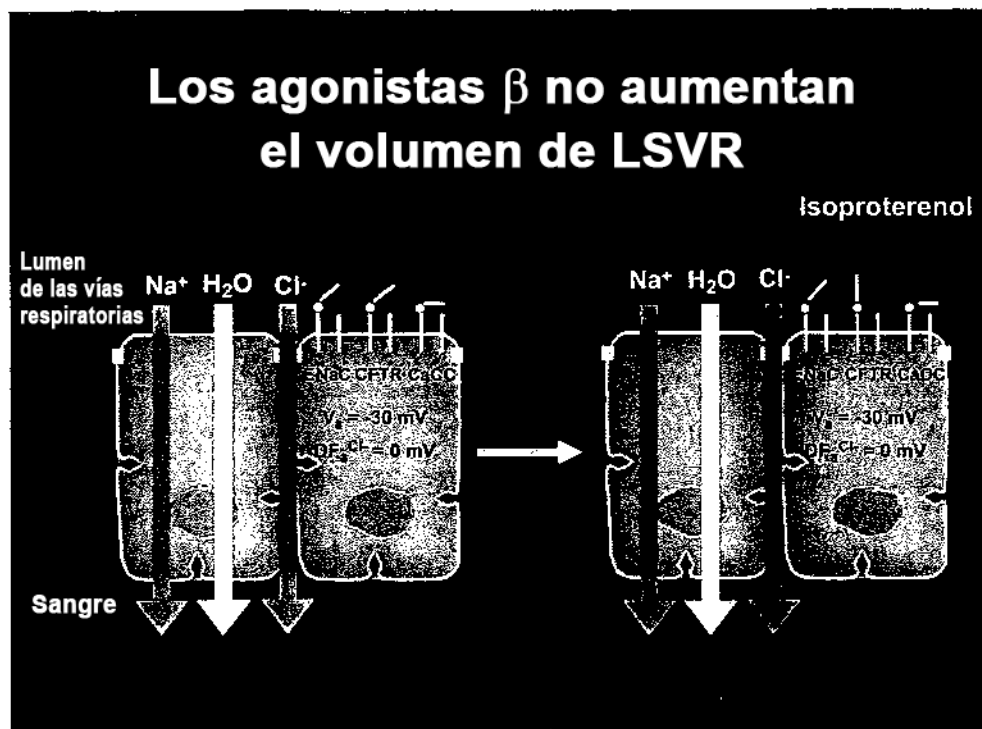


Figura 3

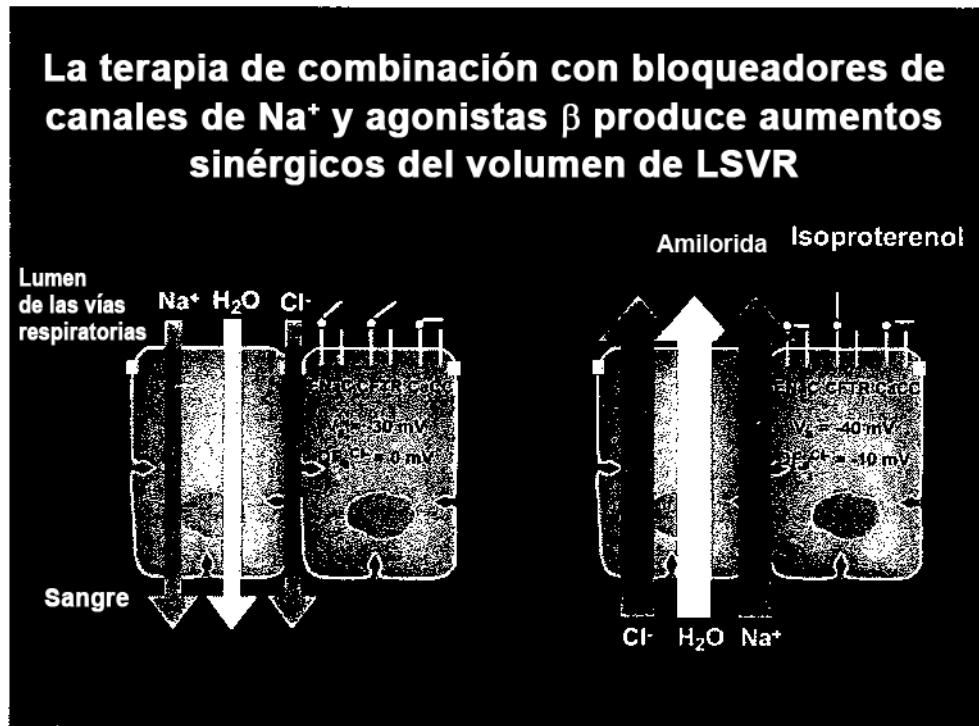


Figura 4: Formas tautómeras de los compuestos de fórmula I

