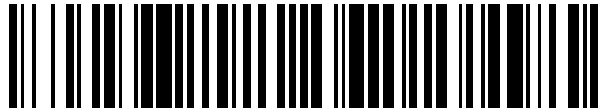


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 529**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)
C07C 241/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 473/12 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2004 E 04781545 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1663235**

54 Título: **Bloqueadores del canal de sodio de pirazinoilguanidina rematada**

30 Prioridad:

18.08.2003 US 495725 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JOHNSON, MICHAEL R.;
MOLINO, BRUCE F.;
ZHANG, JIANZHONG y
SARGENT, BRUCE J.**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 432 529 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 del canal de sodio de pirazinoilguanidina rematada.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere a bloqueadores de canales de sodio. La presente invención también incluye una
10 variedad de procedimientos de tratamiento que usan estos bloqueadores de canales de sodio de la invención.

Descripción de los antecedentes

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

Un procedimiento para reconstituir la capa de líquido protector sobre las superficies mucosas es "reequilibrar" el
25 sistema mediante el bloqueo de canales de Na^+ y la absorción 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 está situado en la superficie apical del epitelio, es decir, la interfase de la superficie mucosa-entorno. Por lo tanto, para inhibir la absorción de Na^+ y líquido mediada por el ENaC, se debe suministrar un bloqueador del ENaC de tipo amilorida (que
30 bloquea desde el dominio extracelular del ENaC) en la superficie mucosa y, lo que es importante, se debe mantener en este sitio, para lograr la utilidad terapéutica. La presente invención describe enfermedades caracterizadas por demasiado poco líquido sobre las superficies mucosas y bloqueadores de canales de sodio "tópicos" diseñados para presentar una potencia aumentada, absorción mucosa reducida, y disociación lenta ("desunión" o desprendimiento) del ENaC necesarios para la terapia de estas enfermedades.

35 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 el moco de forma normal de los pulmones, que finalmente produce infección crónica de las vías respiratorias. En el pulmón normal, la defensa principal contra la infección crónica de las vías respiratorias intrapulmonares (bronquitis crónica) es mediada por la eliminación
40 continua del moco de las superficies de las vías respiratorias bronquiales. Esta función en la salud elimina eficazmente del pulmón 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 de eliminación de moco de las superficies de las vías respiratorias. El fracaso para eliminar el moco refleja un desequilibrio entre la cantidad de líquido y la mucina en las superficies de las vías respiratorias. Este "líquido de la superficie de las vías respiratorias"
45 (LSVR) está compuesto principalmente de sal y agua en proporciones similares al plasma (es decir, isotónico). Las macromoléculas de mucina se organizan en una "capa de moco" bien definida que normalmente atrapa las bacterias inhaladas y es transportada fuera del pulmón por acción de los cilios que baten en una disolución de agua de baja viscosidad denominada "líquido periciliar" (PCL). En la enfermedad hay un desequilibrio en las cantidades de moco como ASL sobre las superficies de las vías respiratorias. Esto produce una reducción relativa del ASL, lo cual
50 conduce a la concentración de moco, reducción en la actividad lubricante del PCL, y un fracaso en la eliminación de moco por la actividad ciliar a la boca. La reducción de la eliminación mecánica de moco desde los pulmones conduce a la colonización bacteriana crónica del moco adherente a las 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
55 tipo de infección de superficie, lo que conduce a los síntomas de la BC y la FQ.

La población actualmente afectada en los EE.UU. es de 12.000.000 de pacientes con la forma adquirida (principalmente por exposición al humo de cigarrillos) de bronquitis crónica y aproximadamente 30.000 pacientes con la forma genética, la fibrosis quística. Están presentes aproximadamente el mismo número de poblaciones en

Europa. En Asia, hay poca FQ, pero la incidencia de la BC es alta, y como en el resto del mundo, está en aumento.

- Actualmente hay una gran necesidad médica no satisfecha de productos que traten de forma específica la BC y la FQ al nivel del defecto básico que causa estas enfermedades. Las terapias actuales para la bronquitis crónica y la fibrosis quística se centran en el tratamiento de los síntomas y/o los efectos tardíos de esta enfermedad. Por lo tanto, para la bronquitis crónica se están desarrollando β -agonistas, esteroides inhalados, agentes anticolinérgicos, y teofilinas orales e inhibidores de fosfodiesterasa. Sin embargo, ninguno de estos fármacos trata de forma eficaz el problema fundamental del fracaso en la eliminación de 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 eliminar del pulmón con FQ el ADN ("Pulmozyme"; Genentech) que ha sido depositado en el pulmón por neutrófilos que ha intentado matar inútilmente las bacterias que crecen en las masas de moco adherentes, y por el uso de antibióticos inhalados ("TOBI") diseñados para aumentar los mecanismos mortíferos de los propios pulmones para liberar las placas de bacterias de 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, las infecciones bacterianas se vuelven crónicas y cada vez más refractarias 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.
- 20 El documento US 3.313.813 se refiere a compuestos de (3-amino-5,6-disustituido-pirazinóil)guanidina que tienen propiedades diuréticas y natriuréticas. Estos compuestos se describen como potenciadores selectivos de la excreción de iones sodio sin producir un aumento de la excreción de iones potasio.

- R.C. Boucher, en el documento de EE.UU. 6.264.975, describe el uso de bloqueadores de canales de sodio de tipo pirazinóilguanidinas para hidratar superficies mucosas. Estos compuestos, tipificados por los diuréticos bien conocidos amilorida, benzamilo y fenamilo, son eficaces. Sin embargo, estos compuestos tienen las desventajas significativas de que (1) no tienen relativamente potencia, lo que es importante porque la masa de fármaco que puede ser inhalada por el pulmón es limitada; (2) son absorbidos rápidamente, lo que limita la semivida del fármaco en la superficie mucosa; y (3) se pueden disociar libremente en el ENaC. La suma de estas desventajas representadas 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, lo que se necesita son fármacos que sean más eficaces en el restablecimiento de la eliminación de moco de los pulmones de los pacientes con BC/FQ. El valor de estas nuevas terapias estará reflejado en las mejoras en la calidad y duración de vida de las poblaciones tanto con BC como con FQ.

- Otras superficies mucosas en y sobre el cuerpo presentan diferencias sutiles en la fisiología normal de los líquidos de superficie protectores sobre sus superficies, 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 está desprovista de líquido debido a un fallo de las glándulas parótida, sublingual y submandibular para secretar líquido a pesar de la absorción de líquido mediada por el transporte de Na^+ (ENaC) continuada desde la cavidad oral. Igualmente, la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) es producida por el fallo de las glándulas lacrimales para secretar líquido a pesar de la absorción de líquido dependiente de Na^+ continuada sobre las superficies conjuntivales. 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 fallo en la secreción de 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 y diverticulitis.

- 50 50 millones de americanos y cientos de millones de personas en todo el mundo padecen hipertensión arterial y la posterior secuela que conduce a la insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad creciente. Es la principal causa de muerte en el mundo occidental y son necesarios nuevos medicamentos para tratar estas enfermedades. Por lo tanto, además, algunos de los canales bloqueadores de sodio nuevos de esta invención se pueden diseñar para dirigir al riñón, y como tales se pueden usar como diuréticos para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y otras enfermedades cardiovasculares. Estos nuevos agentes se pueden usar solos o en combinación con beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, inhibidores de la HMGCoA reductasa, bloqueadores de canales de calcio y otros agentes cardiovasculares.

RESUMEN DE LA INVENCION

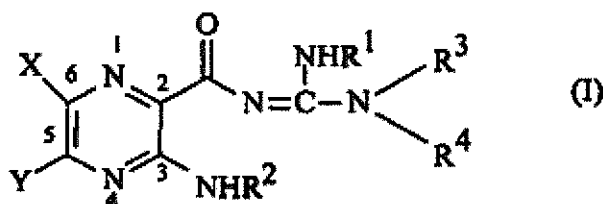
Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que son más potentes y/o son absorbidos menos rápidamente de las superficies mucosas, y/o son menos reversibles comparados con los compuestos conocidos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos que son más potentes y/o son absorbidos menos rápidamente y/o presentan menor reversibilidad, comparados con compuestos tales como amilorida, benzamilo y fenamilo. Por lo tanto, los compuestos darán una semivida farmacodinámica prolongada sobre las superficies mucosas comparados con los compuestos conocidos.
- 10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que (1) son absorbidos menos rápidamente de las superficies mucosas, en especial de las superficies de las vías respiratorias, comparados con compuestos conocidos, y; (2) cuando son absorbidos de las superficies mucosas después de administración a las superficies mucosas, se convierten in vivo en derivados metabólicos de los mismos, que tienen menor eficacia en el bloqueo de canales de sodio comparado con el compuesto original administrado. Otro objeto de la presente invención es
- 15 proporcionar compuestos que son más potentes y/o son absorbidos menos rápidamente y/o presentan menor reversibilidad, comparados con los compuestos tales como amilorida, benzamilo y fenamilo. Por lo tanto, dichos compuestos darán una semivida farmacodinámica prolongada sobre las superficies mucosas comparados con los compuestos previos.
- 20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que se dirijan al riñón para usar en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos de tratamiento que aprovechen las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos antes.

- 25 En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos de tratamiento que se basen en la rehidratación de las superficies mucosas.
- En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para tratar enfermedades
- 30 cardiovasculares.

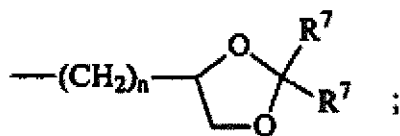
Los objetos de la presente invención se pueden llevar a cabo con una clase de compuestos de pirazinoilguanidina representados por la fórmula (I):



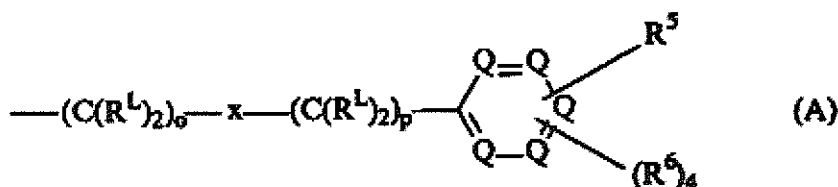
35

en la que

- X es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇, fenilo no sustituido o sustituido con halógenos, alquiltio C₁-
- 40 C₇, fenil-(alquil C₁-C₇)-tio, alquil-sulfonilo C₁-C₇, o fenil-(alquil C₁-C₇)-sulfonilo;
- Y es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, halógeno, alquilo C₁-C₇, fenilo no sustituido o sustituido con halógenos, o -N(R²)₂;
- R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;
- 45 cada R² es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Z₉-R⁷, -(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, o



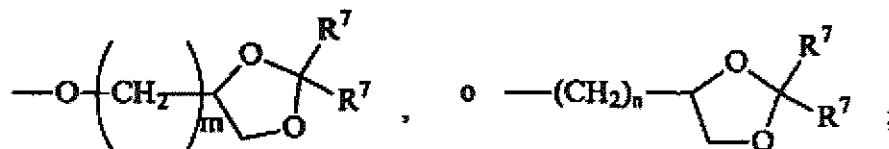
R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), alquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-(alquilo C₁-C₇), (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), (alquilfenilalquilo) C₁-C₇, (alcoxfenil C₁-C₇)-(alquilo C₁-C₇), naftil-(alquilo C₁-C₇), o piridil-(alquilo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



en la que

- 10 R^L 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, -(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,

15



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

cada p es un número entero de 0 a 10;

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

cada x es, independientemente, O, NR¹⁰, C(=O), CHOH, C(=N-R¹⁰), CHNR⁷R¹⁰, o representa un enlace sencillo;

en el que cada R⁵ es, independientemente, Conector-(CH₂)_n-Remate, Conector-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-Remate, Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-Remate, Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-Remate, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-Remate, Conector-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-Remate, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-NR¹³-(Z)_g-Remate, Conector-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-Remate, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-Remate, Conector-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-C(=O)NR¹⁰R¹⁰, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹¹R¹¹, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-Remate, Conector-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-Remate;

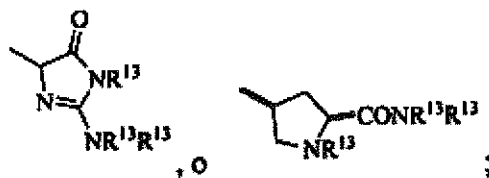
- 25 cada Conector es, independientemente, -O-, -(CH₂)_n-, -O(CH₂)_m-, -NR¹³-C(=O)-NR¹³, -NR¹³-C(=O)-(CH₂)_m-,

30 -C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-Z_g-(CH₂)_n-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR⁷-, -SO₂NR¹⁰-, o -Het-;

cada Remate es, independientemente, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, heteroaril-W, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un amino- azúcar u oligosacárido cíclico,

- 30 cada W es independientemente tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un azúcar u oligosacárido cíclico, un amino- azúcar u oligosacárido cíclico,

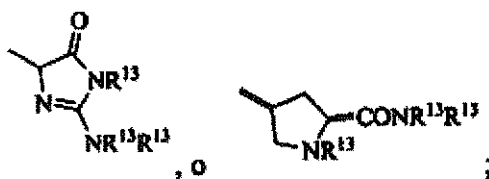
35



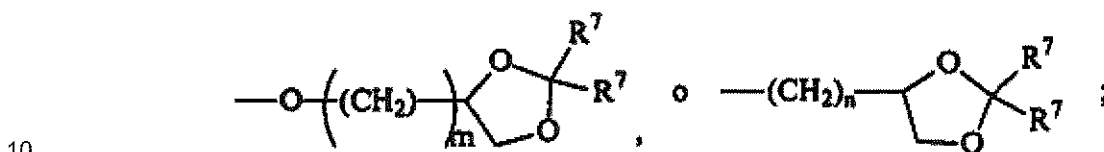
35

cada Ar es, independientemente, fenilo, fenilo sustituido con halógenos, en el que los sustituyentes del fenilo sustituido con halógenos son 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, OCH₃, NR¹³R¹³, Cl, F, y CH₃, o heteroarilo;

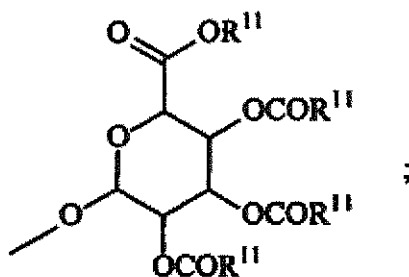
- 40 cada W es independientemente tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un azúcar u oligosacárido cíclico, un amino- azúcar u oligosacárido cíclico,



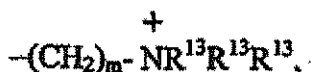
5 cada R⁶ es, independientemente, -R⁷, -OR⁷-OR¹¹, -N(R⁷)₂, -(CH₂)_m-OR⁸, -O-(CH₂)_mOR⁸, -(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(Z)_g-R⁷, -O-(CH₂)_m(Z)_g-R⁷, -(CH₂)_n-NR¹⁰CH₂(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,



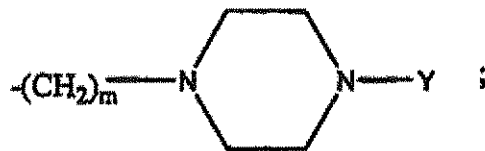
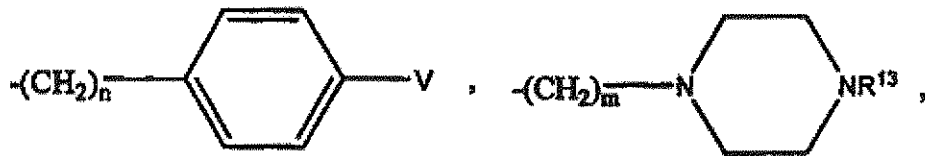
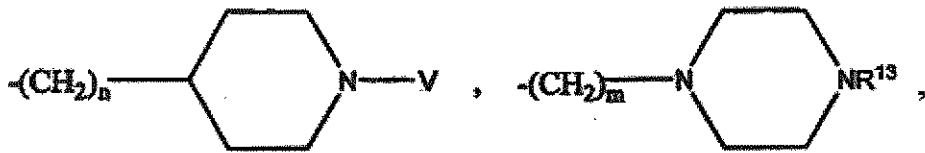
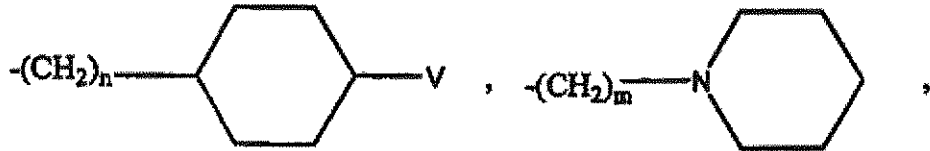
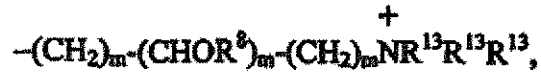
15 donde cuando dos R⁶ son -OR¹¹ y están localizados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R⁶ pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi; con la condición de que cuando al menos dos -CH₂OR⁸ están localizados adyacentes entre sí, los grupos R⁸ pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido,
 cada R⁷ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, fenilo, o fenilo sustituido con halógenos;
 cada R⁸ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -C(=O)-R¹¹, glucurónico, 2-tetrahidropiraniolo, o



25 cada R⁹ es, independientemente, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -SO₂CH₂R¹³ o -C(=O)R¹³,
 cada R¹⁰ es, independientemente, -H, -SO₂CH₃, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹³, -C(=O)R¹³ o -(CH₂)_m-(CHOH)_n-CH₂OH;
 cada Z es, independientemente, CHOH, C(=O), -(CH₂)_n, CHNR¹³R¹³, C=NR¹³ o NR¹³;
 cada R¹¹ es, independientemente, alquilo C₁-C₇;
 cada R¹² es independientemente, -SO₂CH₃, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹³, -C(=O)R¹³ o -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH;
 cada R¹³ es, independientemente, hidrógeno, R⁷, R¹⁰, -(CH₂)_m-NR¹³R¹³,

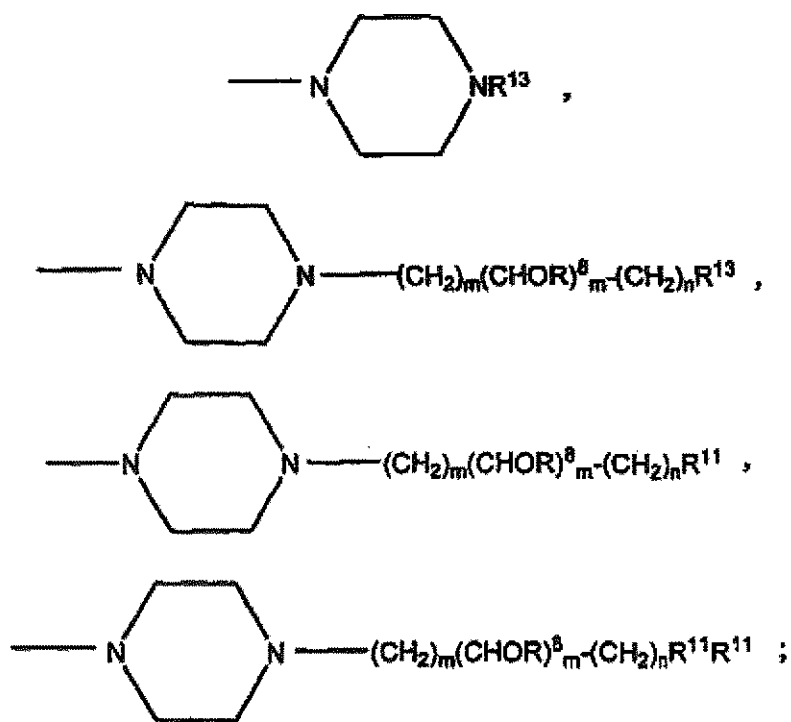


30 -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR¹³R¹³, -(CH₂)_m-NR¹⁰R¹⁰,



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

5



cada Het es independientemente, $-NR^{13}$, $-S-$, $-SO-$, o $-SO_2-$; $-O-$, $-SO_2NR^{13}$, $-NHSO_2-$, $-NR^{13}CO-$ o $-CONR^{13}-$;

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

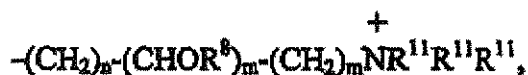
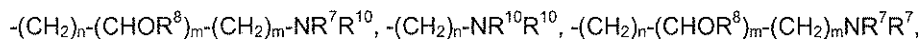
5 cada m es, independientemente, un número entero de 1 a 7;

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

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

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

10



15

con la condición de que cuando V está unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V también puede ser, independientemente, R^7 , R^{10} o $(R^{11})_2$;

20 en los que para cualquiera de los compuestos anteriores, cuando dos grupos $-CH_2OR^8$ están localizados 1,2- o 1,3- uno con respecto al otro, los grupos R^8 pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-ditiofano mono o disustituido;

en los que cualquiera de los compuestos anteriores puede ser una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, y en el que los compuestos anteriores incluyen todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas de los mismos.

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

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para promover la hidratación de superficies mucosas, que comprende:

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

10

La presente invención también proporciona un procedimiento para restablecer la defensa de mucosas, que comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para bloquear los ENaC, que comprende:

poner en contacto los canales de sodio con una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I).

20

La presente invención también proporciona un procedimiento para promover la eliminación de moco en las superficies mucosas, que comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la bronquitis crónica, que comprende:

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

30

La presente invención también proporciona 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.

35

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la rinosinusitis, que comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la deshidratación nasal, que comprende:

40

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

En una realización específica, la deshidratación nasal es causada por administración de oxígeno seco al sujeto.

45

La presente invención también proporciona 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.

50

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la neumonía, que comprende:

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

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

55

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

La presente invención también proporciona 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.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la disquinesia ciliar primaria, que
5 comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la otitis media, que comprende:
10

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para inducir esputo destinado al diagnóstico, que
15 comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica, que comprende:

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

La presente invención también proporciona 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 invención también proporciona un procedimiento para tratar el ojo seco, que comprende:

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

La presente invención también proporciona 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 invención también proporciona un procedimiento para promover la hidratación de la córnea, que
comprende:

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

40 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Sjörgen, que comprende:

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

La presente invención también proporciona 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 invención también proporciona 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 invención también proporciona 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 invención también proporciona un procedimiento para tratar el síndrome de obstrucción intestinal distal,

que comprende:

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

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la esofagitis, que comprende:

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar el estreñimiento, que comprende:

10

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.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la diverticulitis crónica, que comprende:

15

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la hipertensión, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

20

La presente invención también proporciona un procedimiento para reducir la presión arterial, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar el edema, que comprende administrar el

25

compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también proporciona un procedimiento para promover la diuresis, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

30

La presente invención también proporciona un procedimiento para promover la natriuresis, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también proporciona un procedimiento para promover la saluresis, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención 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

40

son menos reversibles de 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 las superficies mucosas comparados con estos compuestos.

La presente invención también se basa en el descubrimiento de que determinados compuestos abarcados por la

45

fórmula (I) se convierten in vivo en derivados metabólicos de los mismos que tienen menor eficacia en el bloqueo de los canales de sodio, 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 situados en otras partes del cuerpo del receptor que no son objetivo, p. ej., los riñones.

50

La presente invención también se basa en el descubrimiento de que determinados compuestos abarcados por la fórmula (I) se dirigen al riñón y por lo tanto se pueden usar como agentes cardiovasculares.

En los compuestos representados en la fórmula (I), X puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇,

55

fenilo sustituido o no sustituido con halógenos, alquil-tio C₁-C₇, fenil-(alquil C₁-C₇)-tio, alquilsulfonilo C₁-C₇ 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 puede aplicar al término "halógeno" como se usa a lo largo de la

presente descripción.

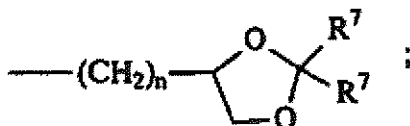
Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene menos de 8 átomos de carbono. Este intervalo incluye todos los valores específicos de átomos de carbono y los subintervalos entre ellos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono. El término "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.

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

Y puede ser hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquil-tio C₁-C₇, halógeno, alquilo C₁-C₇, arilo mononuclear 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.

20 Cada R² puede ser, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(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

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, hidroxialquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-(alquilo C₁-C₇), (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), alquilfenilatquilo 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).

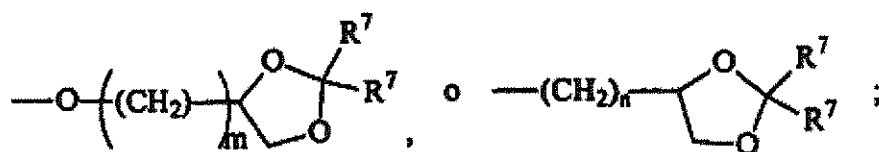
Los compuestos preferidos son aquellos en los que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro se representa por la fórmula (A).

En la fórmula (A), el resto -(C(R¹)₂)_o-X-(C(R¹)₂)_p- define un grupo alquileo 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. 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.

El grupo conector en la cadena de alquileo, x, puede ser, independientemente, O, NR¹⁰, C(=O), CHOH, C(=N-R¹⁰), CHNR⁷R¹⁰, o representa un enlace sencillo.

45 Por lo tanto, cuando x representa un enlace sencillo, la cadena de alquileo unida al anillo se representa por la fórmula -(C(R¹)₂)_{o+p}, en la que la suma o+p es de 1 a 10.

50 Cada R¹ puede ser, 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, -(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-glucurónido, -O-glucosa,

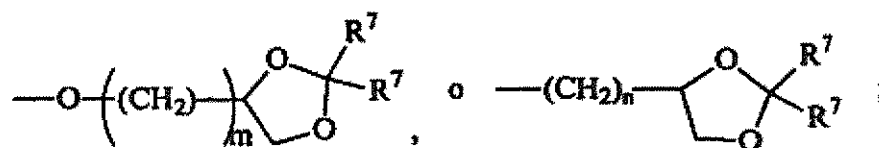


Los grupos R^L preferidos incluyen, -H, -OH, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, en especial cuando cada R^7 es hidrógeno.

- 5 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 hidrógenos. En estas 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

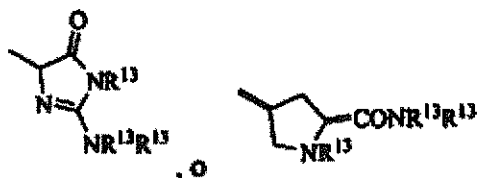
- 15 $-(\text{CH}_2)_o-\text{x}-(\text{CH}_2)_p-$.



- Cada R^5 es, independientemente, Conector- $(\text{CH}_2)_n$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m$ - CH_2 -Remate, Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m$ - CH_2CH_2 -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n$ - $(\text{Z})_g$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{Z})_g$ - $(\text{CH}_2)_m$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n$ - NR^{13} - $\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n$ - $(\text{CHOR}^8)_m$ - CH_2 - NR^{13} - $(\text{Z})_g$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_n$ - NR^{13} - $(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n$ - $\text{CH}_2\text{NR}^{13}$ - $(\text{Z})_g$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m$ - $(\text{Z})_g$ - $(\text{CH}_2)_m$ -Remate, Conector-NH-C(=O)-NH- $(\text{CH}_2)_m$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m$ -C(=O)- NR^{13} - $(\text{CH}_2)_m$ -C(=O)- NR^{10} , Conector- $(\text{CH}_2)_m$ -C(=O)- NR^{13} - $(\text{CH}_2)_m$ -Remate, Conector- $(\text{CH}_2)_m$ -C(=O)- NR^{11} , Conector- $(\text{CH}_2)_n$ - $(\text{Z})_g$ - $(\text{CH}_2)_m$ - $(\text{Z})_g$ -Remate, Conector- Z_g - $(\text{CH}_2)_m$ -Het- $(\text{CH}_2)_m$ -Remate.

Cada Conector es, independientemente, -O-, $(\text{CH}_2)_n$ -, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -, $-\text{NR}^{13}$ -C(=O)- NR^{13} , $-\text{NR}^{13}$ -C(=O)- $(\text{CH}_2)_m$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}$ - $(\text{CH}_2)_m$ -, $(\text{CH}_2)_n$ - Z_g - $(\text{CH}_2)_n$ -, -S-, -SO-, -SO₂-, SO₂NR⁷-, SO₂NR¹⁰- o -Het-.

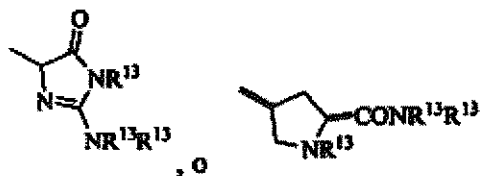
- 30 Cada Remate es, independientemente, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, heteroaril-W, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un aminoazúcar u oligosacárido cíclico,



- 35

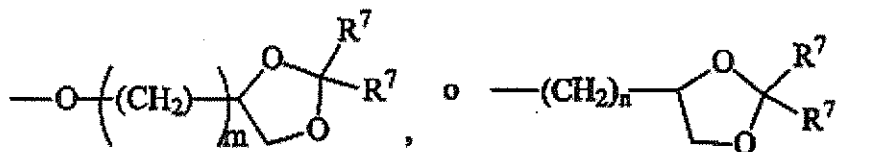
Cada Ar es, independientemente, fenilo, fenilo sustituido con halógenos, en el que los sustituyentes del fenilo sustituido con halógenos son 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, OCH₃, NR¹³R¹³, Cl, F y CH₃, o heteroarilo.

- 40 Cada W es independientemente, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un azúcar u oligosacárido cíclico, un amino- azúcar u oligosacárido cíclico.



Los ejemplos de heteroarilo incluyen grupos piridilo, pirazilo, tinazilo, furilo, furfurilo, tienilo, tetrazilo, tiazolidinadionilo e imidazoilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, quinolilo, indolilo, adenilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, indolilo, 5 bencimidazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, 1,2,3-triazilo, 1,2,4-triazilo, 1,3,5-triazilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo o peteridilo.

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



15 donde 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 $-CH_2OR^8$ 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.

20 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

25 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 $-O-CH_2-O-$.

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.

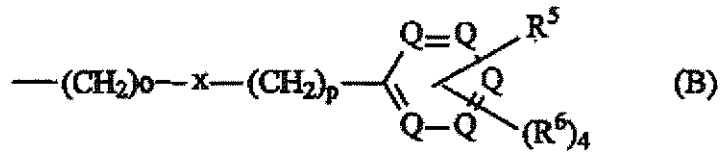
30 Cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6. Por lo tanto, cada g puede ser 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

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.

35 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.

Cada Q en la fórmula (A) es $C-R^5$, $C-R^6$, o un átomo de nitrógeno, donde como máximo tres Q en un 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 40 Q es $C-R^5$ o $C-R^6$, es decir, no hay átomos de nitrógeno en el anillo.

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

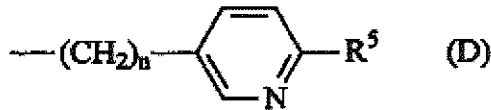


donde o, x, p, R⁵ y R⁶, son como se han definido antes;



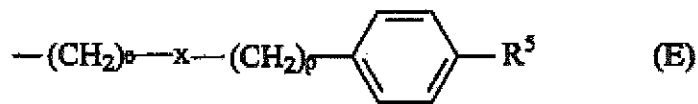
5

donde n es un número entero de 1 a 10 y R⁵ es como se ha definido antes;



10

donde n es un número entero de 1 a 10 y R⁵ es como se ha definido antes;



15 donde o, x, p, R⁵ y R⁶, son como se han definido antes.

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

En otra realización preferida, R² es hidrógeno.

20

En otra realización preferida, R¹ es hidrógeno.

En otra realización preferida, X es cloro.

25 En otra realización preferida, R³ es hidrógeno.

En otra realización preferida, R¹ es hidrógeno.

En otra realización preferida, o es 4.

30

En otra realización preferida, p es 0.

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

35 En otra realización preferida, x representa un enlace sencillo.

En otra realización preferida, R⁶ es hidrógeno.

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

40

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

En una realización preferida de la presente invención:

45 X es halógeno;

Y es $-N(R^7)_2$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^2 es $-R^7$, $-OR^7$, CH_2OR^7 , o $-CO_2R^7$;

R^3 es un grupo representado por la fórmula (A); y

5 R^4 es hidrógeno, un grupo representado por la fórmula (A), o alquilo C_1-C_7 ;

En otra realización preferida de la presente invención:

X es cloro o bromo;

10 Y es $-N(R^7)_2$;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

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

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

como máximo 2 Q son átomos de nitrógeno.

15

En otra realización preferida de la presente invención:

Y es $-NH_2$;

20 En otra realización preferida de la presente invención:

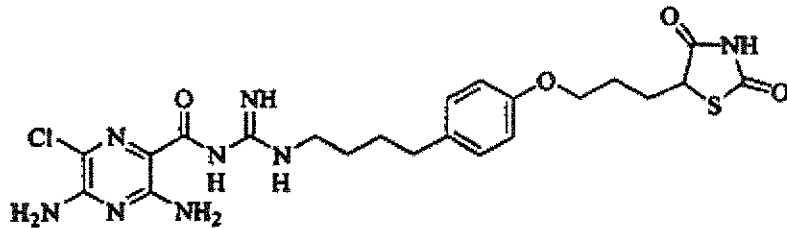
R^4 es hidrógeno;

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

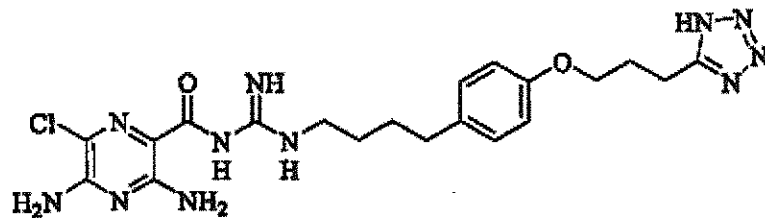
25 como máximo 1 Q es un átomo de nitrógeno.

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

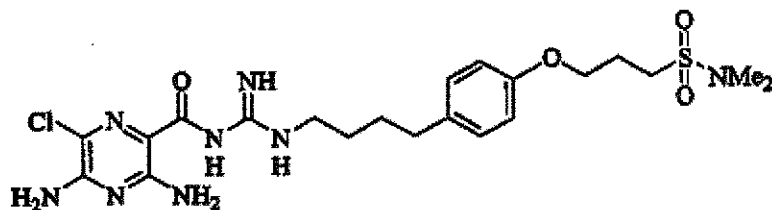


30

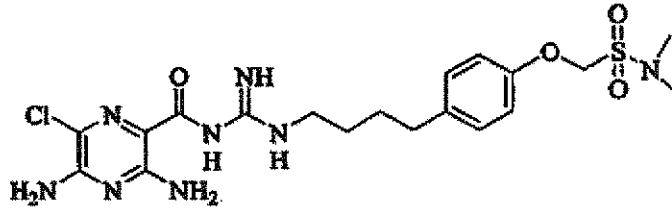
En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



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

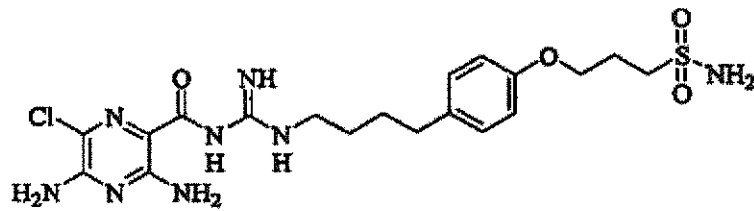


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

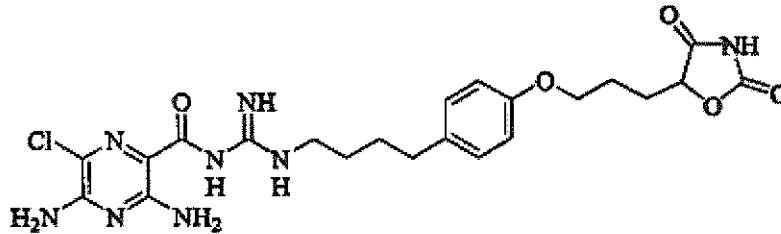


5

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

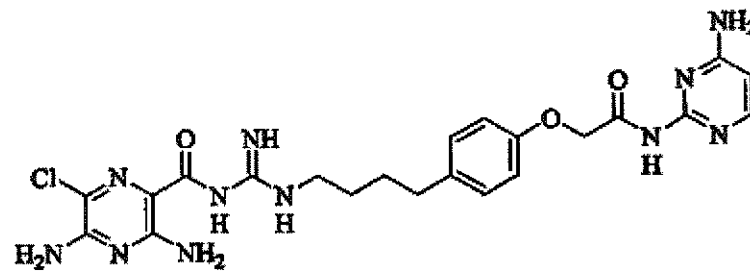


10 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

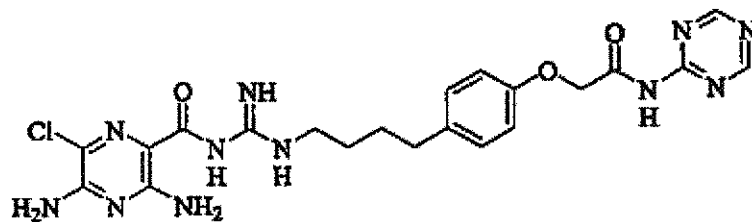


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

15

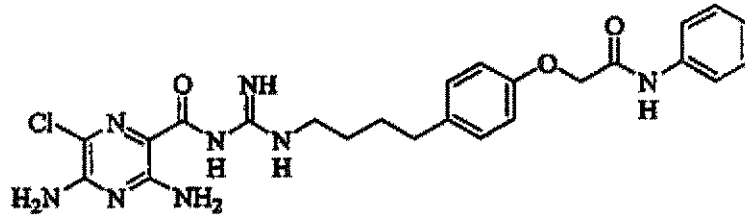


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

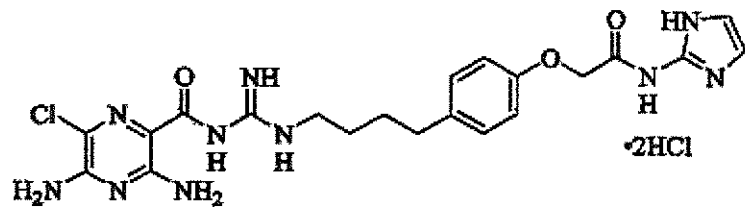


20

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

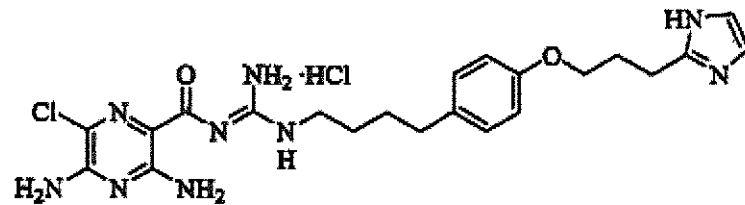


5 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



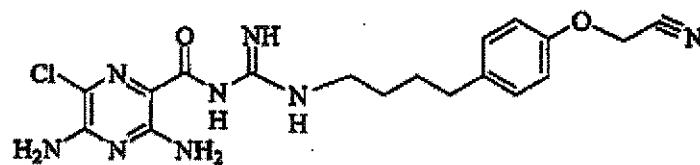
En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

10



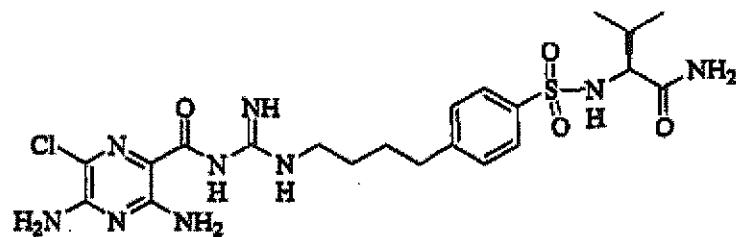
En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

15

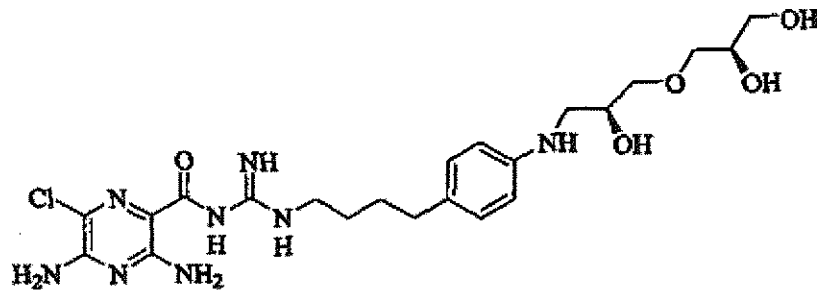


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

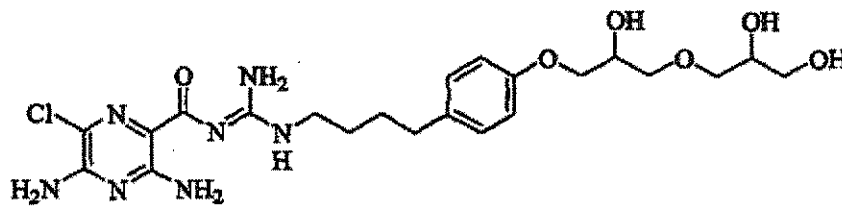
20



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

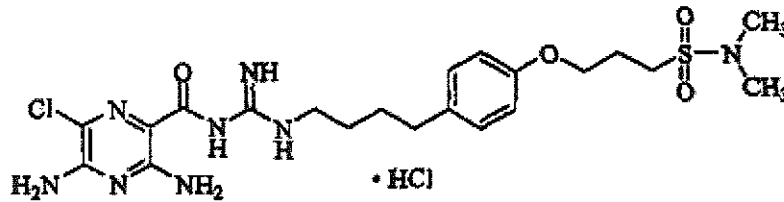


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



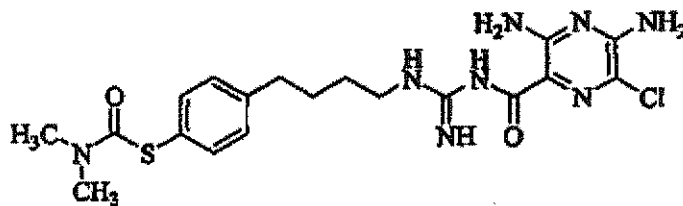
5

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

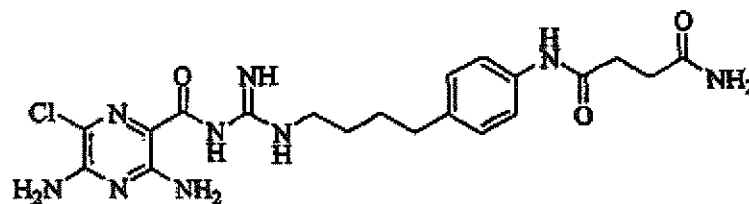


10

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

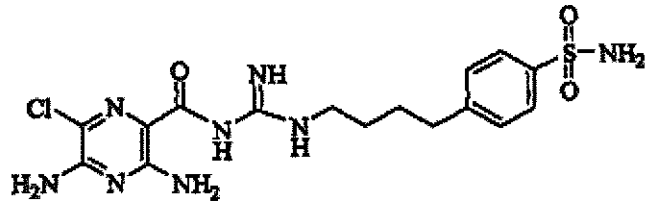


15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

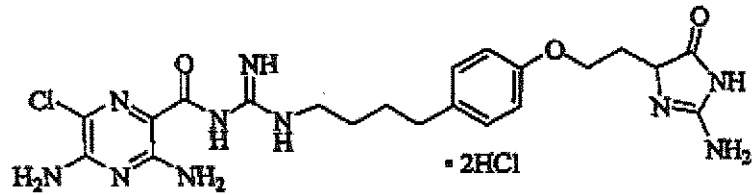


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

20

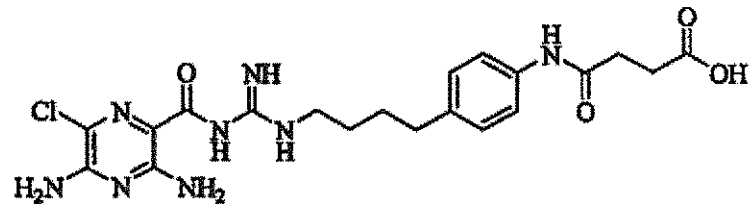


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:



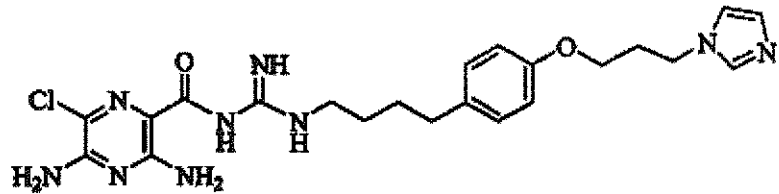
5

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

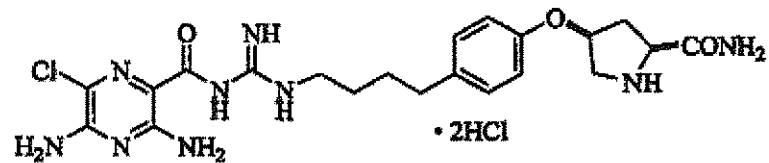


10

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

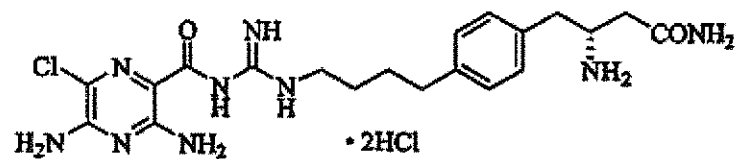


15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

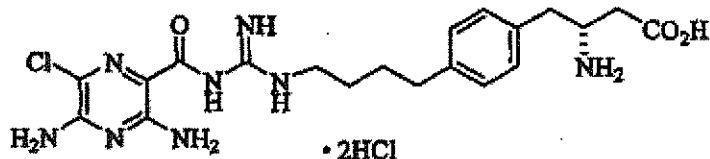


En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se representa por la fórmula:

20



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



- 5 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
10 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 algínico, 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
15 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 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
20 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. Mediante el bloqueo de los canales de sodio epiteliales en superficies mucosas, los compuestos de fórmula (I) reducen la absorción de agua por las superficies mucosas. Este efecto aumenta el
25 volumen de los líquidos protectores sobre las superficies mucosas, reequilibra el sistema, y por lo tanto trata la enfermedad.

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 por los procedimientos de
30 la presente invención incluyen, pero sin limitar, 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. La presente invención se puede 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, la invención se administrará en las superficies
35 mucosas respiratorias mediante aerosol (líquido o polvos secos) o lavado.

Los sujetos que se pueden tratar por el procedimiento de la presente invención 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
40 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
45 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.

50 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, 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.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar una variedad de funciones relacionadas con el sistema cardiovascular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para usar como agentes antihipertensores. Los compuestos también se pueden usar para reducir la presión arterial y para tratar el edema.

- 5 Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para promover la diuresis, natriuresis y saluresis. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con bloqueadores beta, inhibidores de ACE, inhibidores de la HMGCoA reductasa, bloqueadores de canales de calcio y otros agentes cardiovasculares para tratar la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y reducir la mortalidad cardiovascular.
- 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 no se ha disuelto en la disolución no está disponible para inducir una respuesta fisiológica, pero sirve como un depósito de fármaco biodegradable que se disuelve gradualmente 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.

35 Los broncodilatadores también se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención. Estos broncodilatadores incluyen, pero sin limitar, agonistas β -adrenérgicos incluyendo, pero sin limitar epinefrina, isoproterenol, fenoterol, albuterol, terbutalina, pirbuterol, bitolterol, metaproterenol, iosetarina, xinafoato de salmeterol, así como 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. Se encuentran procedimientos adicionales útiles para la preparación en USUSUS, en especial para la preparación de varios.

45 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.

50 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 en 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 genitouretral, 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 debe ser sólido o líquido, o ambos, y preferiblemente se fórmula 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 una 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 Inhale 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. También se pueden usar inhaladores tales como los desarrollados por Dura Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California, EE.UU., incluyendo, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.622.166; 5.577.497; 5.645.051; y 5.492.112. Además, se pueden usar inhaladores tales como los desarrollados por Aradigm Corp., Hayward, California, EE.UU., incluyendo, pero sin limitar, los descritos en las
50 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 adecuado, tal como con un nebulizador de aerosol activado por presión o un nebulizador ultrasónico. Véase, por
55 ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.501.729. Los nebulizadores son dispositivos disponibles en el comercio 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 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 perforan o abren in situ y el polvo es suministrado por el aire extraído a través del dispositivo tras la inhalación, o
15 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 el 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} ,
45 10^{-1} moles/litro, y más preferiblemente de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro.

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
50 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} moles/litro, y más preferiblemente de aproximadamente 10^{-7} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro. 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 una 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

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.

5 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en las vías respiratorias incluyen formulaciones de disoluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. Véase, en general, J. Naim, 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
10 patentes de EE.UU. n° 4.389.393 de Schor; 5.707.644 de Illum; 4.294.829 de Suzuki; y 4.835.142 de Suzuki.

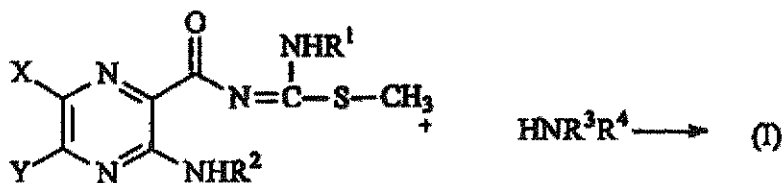
Las nieblas o aerosoles de partículas líquidas que comprenden el compuesto activo se pueden producir por cualquier medio adecuado, tal como mediante una simple pulverización nasal con el agente activo en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución salina estéril o agua estéril. La administración puede
15 ser con un nebulizador de aerosol activado por presión o un nebulizador ultrasónico. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 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, comprendiendo el principio activo hasta 40% en p/p de la formulación, pero preferiblemente menos de 20% en p/p. Típicamente, el
20 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.

25 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
30 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).

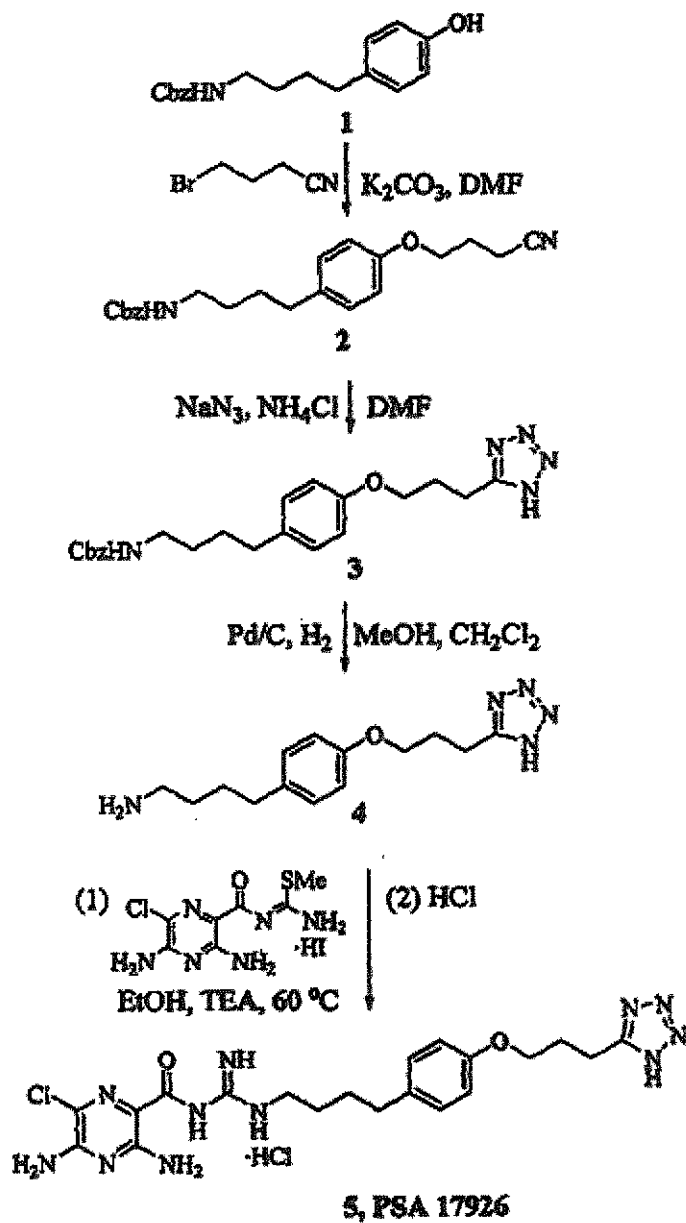
Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el siguiente esquema se muestra un procedimiento sintético representativo:

35

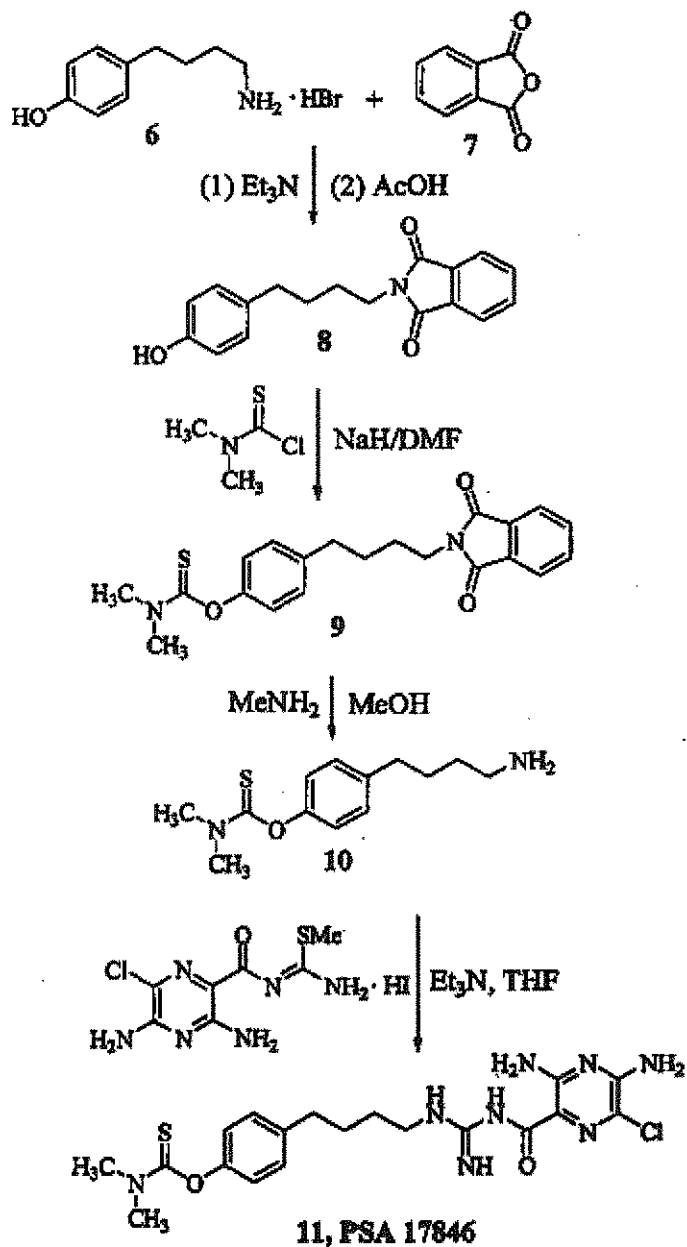


Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en E.J. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (Capítulo 3), en *Amiloride and Its Analogs*, pág. 25-36. Se describen otros procedimientos de preparación de los
40 compuestos, por ejemplo en el documento U.S. 3.313.813. Véase en particular 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 los documentos 229929US, 233377US, y 234105US. Los esquemas 1 a 11 son representativos, pero no limitan los procedimientos usados para preparar los
45 bloqueadores de canales de sodio descritos en el presente documento.

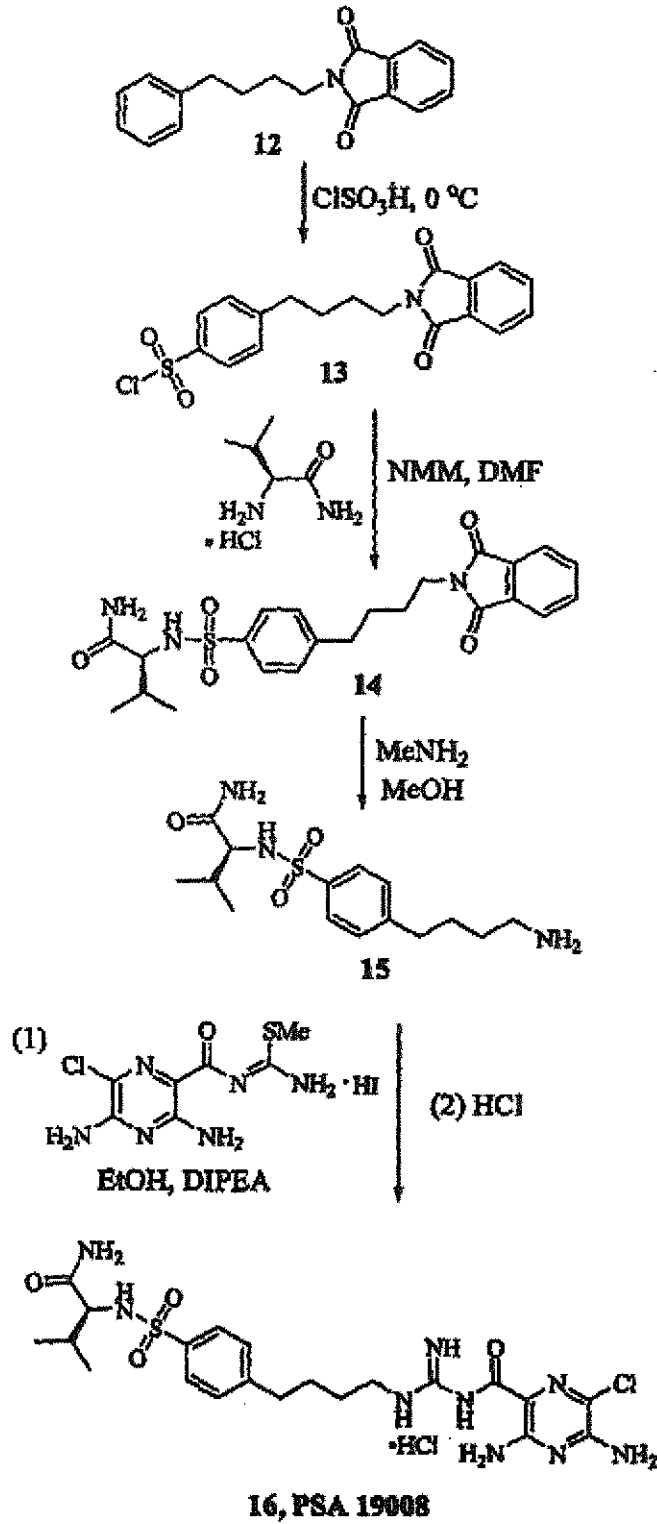
Esquema 1. Síntesis de PSA 17926



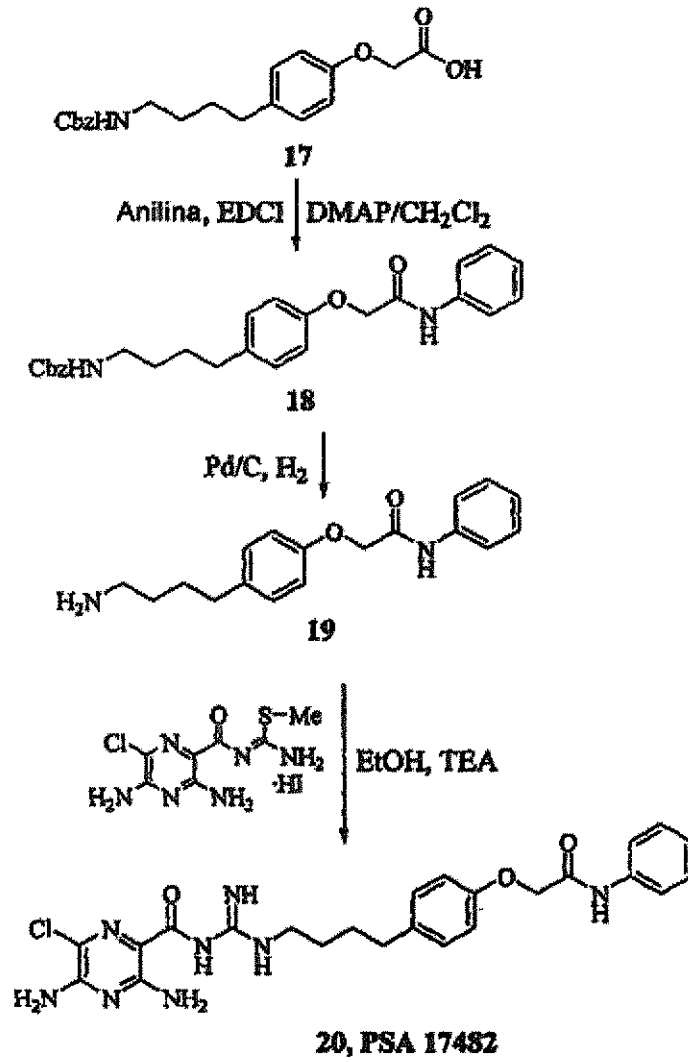
Esquema 2. Síntesis de PSA 17846



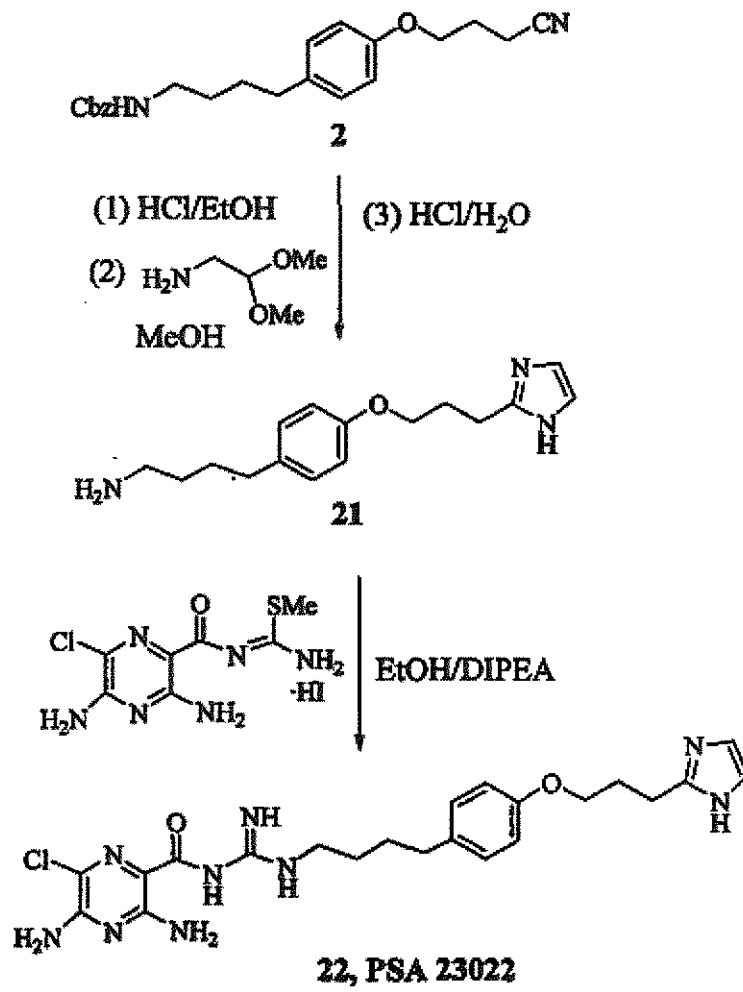
Esquema 3. Síntesis de PSA 19008



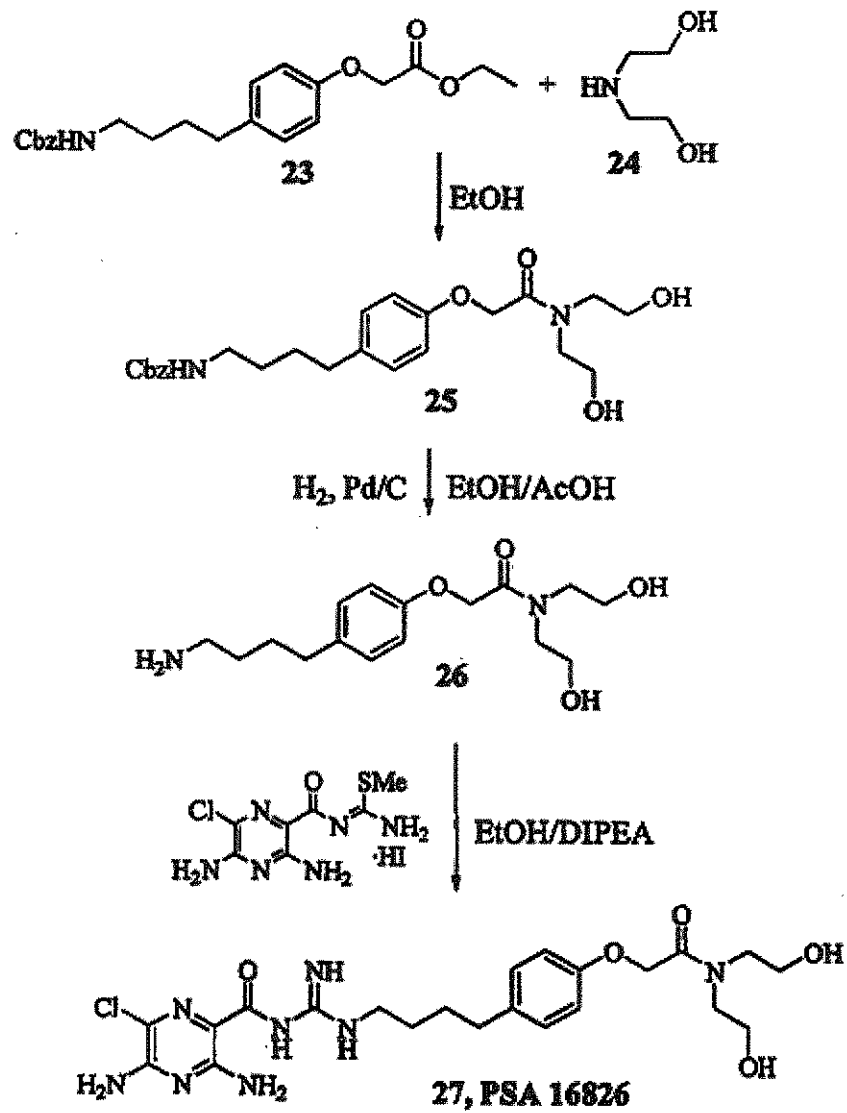
Esquema 4. Síntesis de PSA 17482



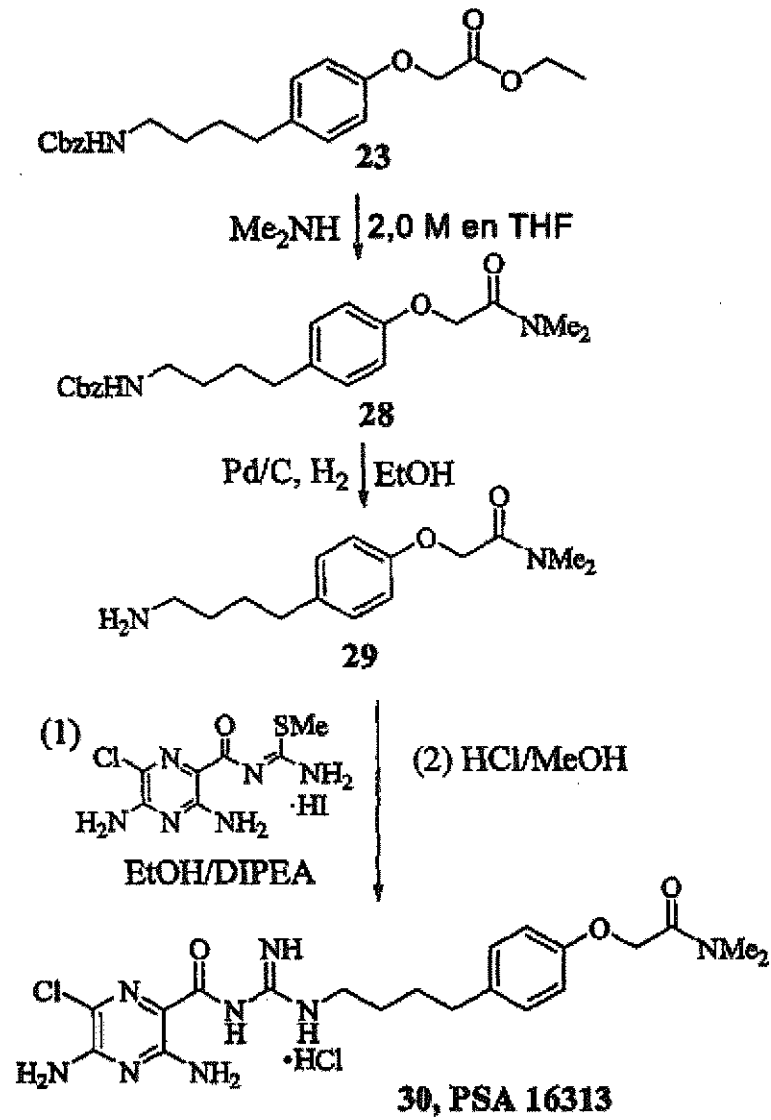
Esquema 5. Síntesis de PSA 23022



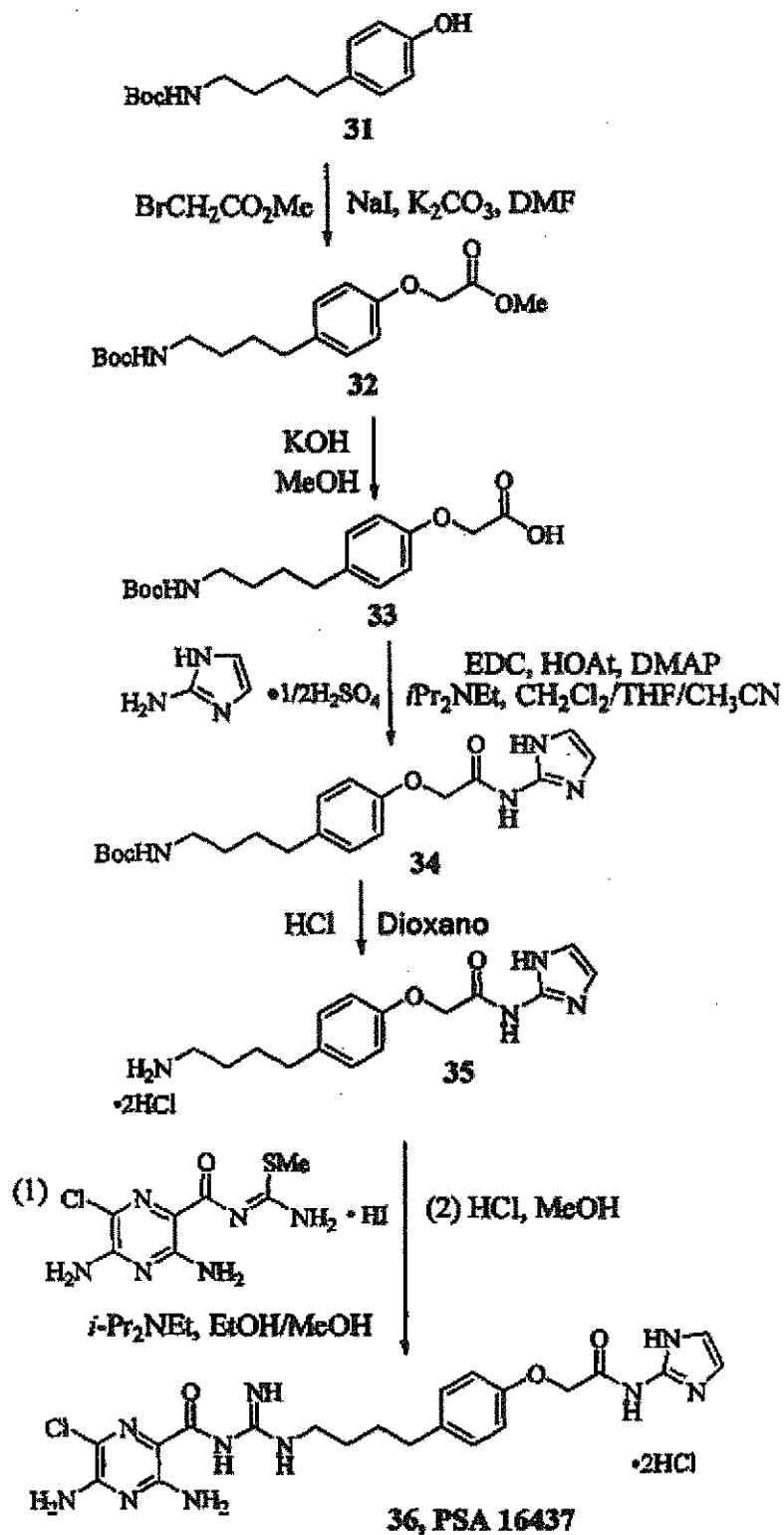
Esquema 6. Síntesis de PSA 16826



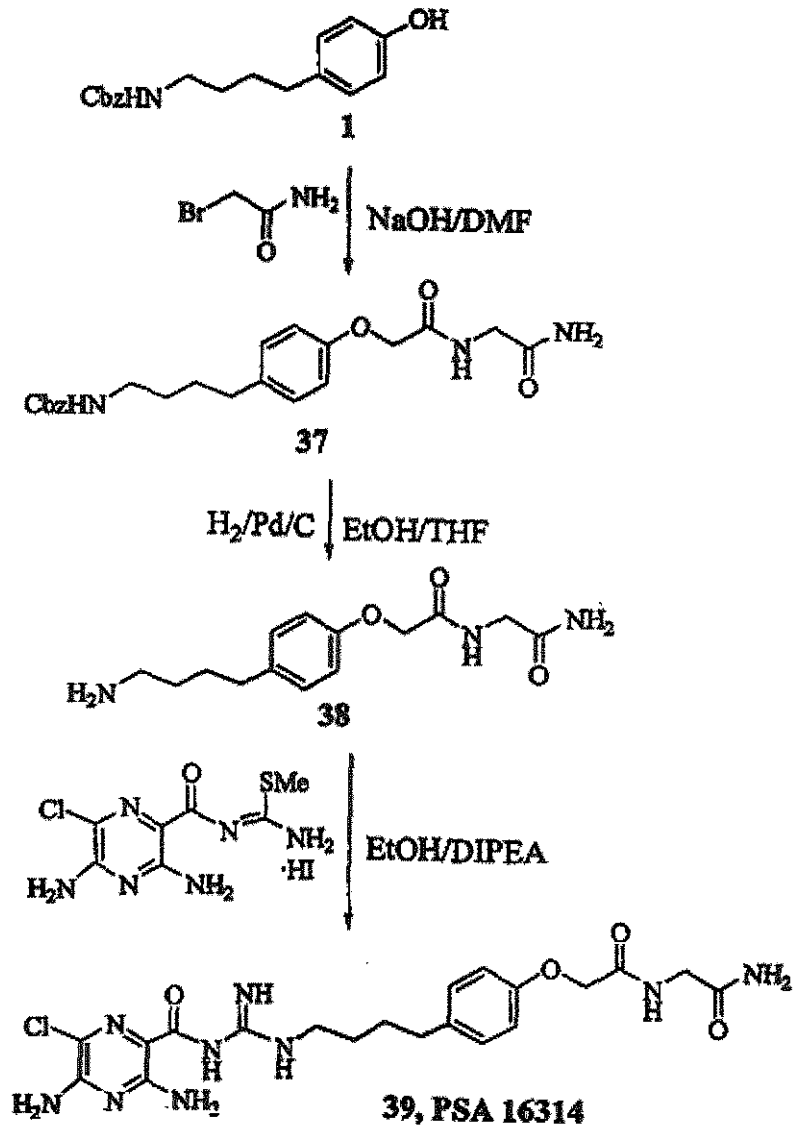
Esquema 7. Síntesis de PSA 16313



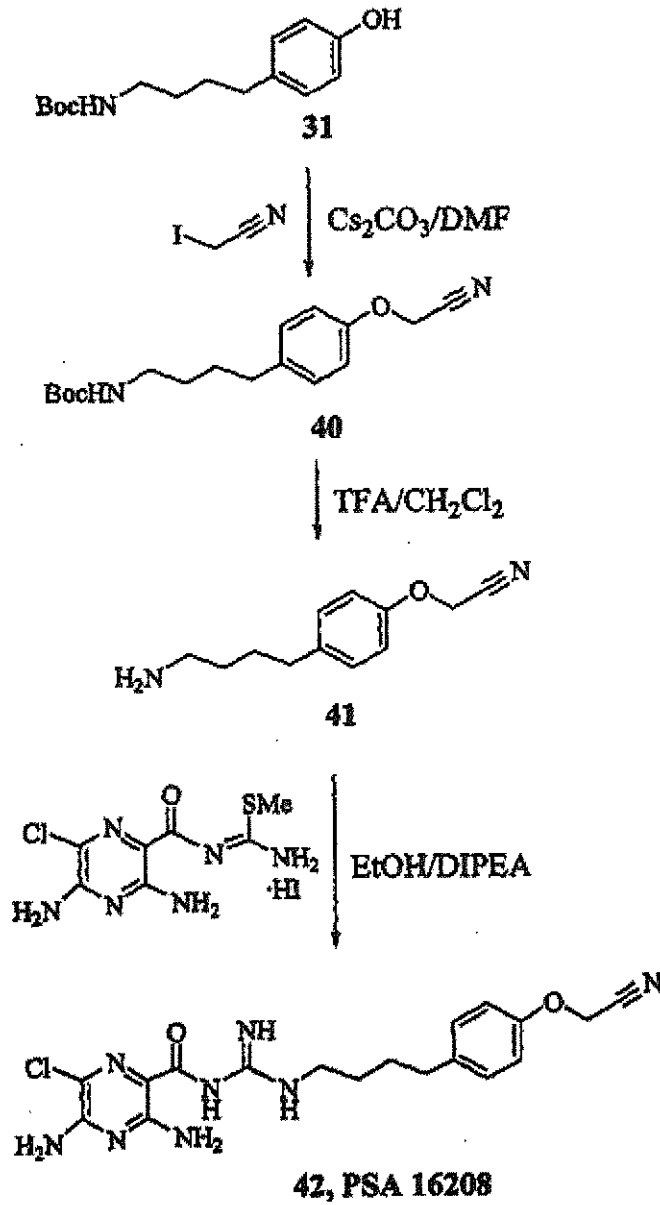
Esquema 8. Síntesis de PSA 16437



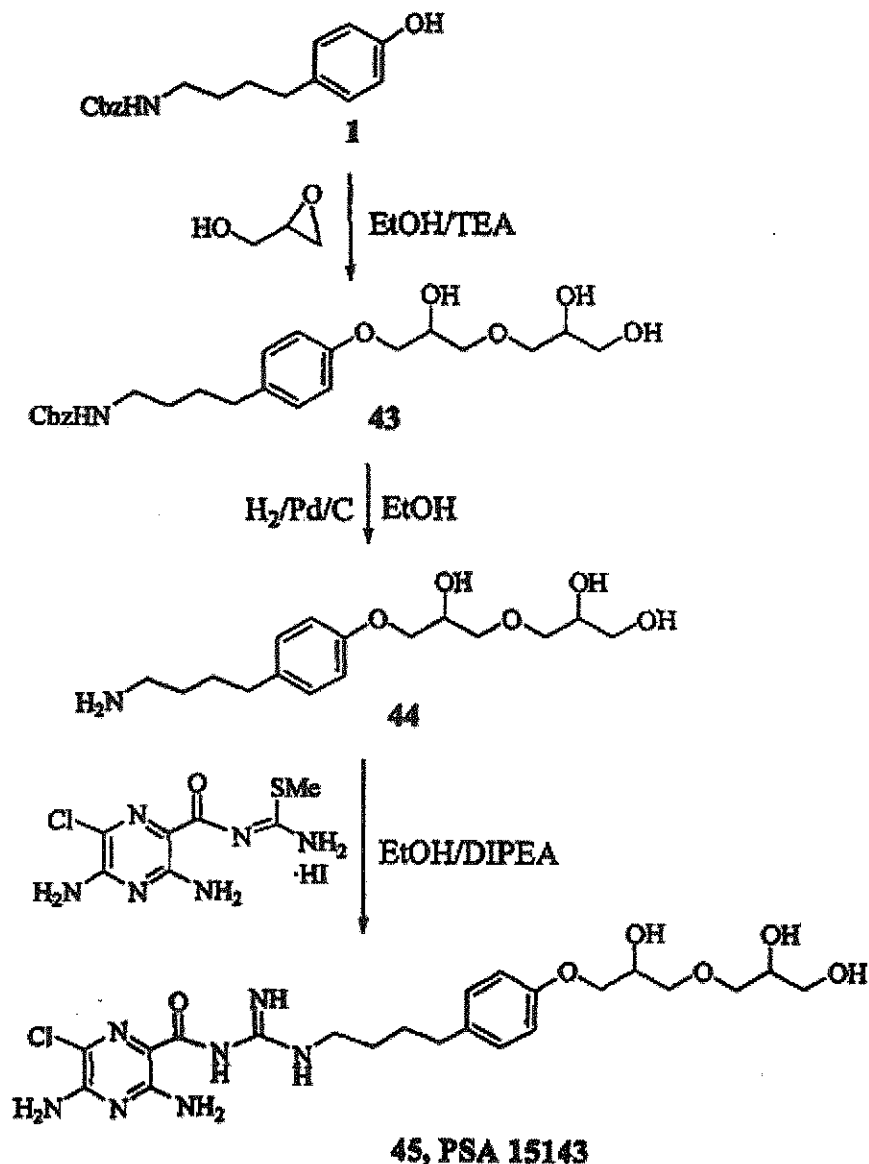
Esquema 9. Síntesis de PSA 16314



Esquema 10. Síntesis de PSA 16208



Esquema 11. Síntesis de PSA 15143



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

Medición in vitro de la actividad de cierre de canales de sodio y reversibilidad

Un ensayo usado para evaluar el mecanismo de acción y/o la potencia 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 cortocircuito (I_{sc}), usando monocapas epiteliales de las vías respiratorias montadas en cámaras Ussing. Las células obtenidas de vías respiratorias humanas, de perro, oveja o roedor recién extirpadas se siembran en insertos Snapwell™ porosos de 0,4 μm (CoStar), 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) en cámaras Ussing. Todas las adiciones de fármaco de ensayo son en el baño luminal con protocolos de adición de dosis semilogarítmicas (de 1×10^{-11} M a 6×10^{-5} M), y se registra el cambio acumulativo I_{sc} (inhibición). Todos los fármacos se preparan en dimetilsulfóxido como

disoluciones madre con una concentración de aproximadamente 1×10^{-2} M y se almacenan a -20°C . Típicamente se experimentan 8 preparaciones en paralelo; 2 preparaciones por experimento incorporan amilorida y/o benzamilo como controles positivos. Después de administrar la concentración máxima (5×10^{-5} M), se cambia tres veces el baño luminal por disolución de KBR exenta de fármaco recién preparada, y se mide la I_{SC} resultante después de cada lavado durante aproximadamente 5 min de duración. La reversibilidad se define como el porcentaje de retorno al valor base para la corriente de sodio después del tercer lavado. 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 dosis-efecto para todos los compuestos mediante el programa Prism versión 3.00. Los valores de CI_{50} , concentraciones eficaces máximas y reversibilidad, se calculan y comparan con los controles positivos de amilorida y benzamilo.

Ensayos farmacológicos de absorción

15 (1) Ensayo de desaparición apical

Se siembran células bronquiales (células de perro, ser humano, oveja o roedor) con una densidad de $0,25 \times 10^6/\text{cm}^2$ sobre una membrana recubierta de colágeno porosa Transwell-Col con una superficie de crecimiento de $1,13 \text{ cm}^2$ en una interfase aire-líquido en medio definido con hormonas que promueve un epitelio polarizado. De 12 a 20 días después del desarrollo en una interfase aire-líquido (ALI) se espera que los cultivos sean $>90\%$ ciliados, y las mucinas se acumularán en las células. Para asegurar la integridad de las preparaciones de células epiteliales de las vías respiratorias, se miden la resistencia transepitelial (R_t) y las diferencias de potencial transepiteliales (PD), que son indicadores de la integridad de la naturaleza polarizada del cultivo. Se prefieren sistemas de células humanas para los estudios de tasas de absorción de superficies apicales. El ensayo de desaparición se lleva a cabo en condiciones que imitan las películas "finas" in vivo ($-25 \mu\text{l}$) y se inicia por la adición de bloqueadores de canales de sodio experimentales o controles positivos (amilorida, benzamilo, fenamilo) a la superficie apical con una concentración inicial de $10 \mu\text{M}$. Se recogen una serie de muestras ($5 \mu\text{l}$ de volumen por muestra) en diferentes tiempos de medición, que incluyen 0, 5, 20, 40, 90 y 240 min. Las concentraciones se determinan midiendo la fluorescencia intrínseca de cada bloqueador de canal de sodio usando un fluorómetro Fluorocount Microplate o HPLC. El análisis cuantitativo usa una curva patrón generada a partir de materiales de referencia auténticos de concentración y pureza conocidos. El análisis de datos de la tasa de desaparición se lleva a cabo usando el decrecimiento exponencial de una fase, de regresión no lineal (Prism V 3.0).

35 2. Ensayo de microscopía confocal de absorción del congénere amilorida

Prácticamente todas las moléculas de tipo amilorida fluorescen en el intervalo de ultravioleta. Esta propiedad de estas moléculas se puede usar para medir directamente la actualización celular usando microscopía confocal x-z. Se ponen concentraciones equimolares de compuestos experimentales y controles positivos que incluyen amilorida, y compuestos que demuestran una rápida absorción en el compartimento celular (benzamilo y fenamilo), en la superficie apical de los cultivos de vías respiratorias en la plataforma del microscopio confocal. Se obtienen imágenes x-z seriadas y se cuantifica el tiempo y la magnitud de la fluorescencia que se acumulan en el compartimento celular, y se representan gráficamente como cambio en la fluorescencia frente al tiempo.

45 3. Ensayos in vitro del metabolismo de los compuestos

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 realiza una serie de ensayos para caracterizar el metabolismo del compuesto 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.

55 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 el sistema de inserto T-Col. Para la mayoría de los compuestos, se ensaya el metabolismo (generación de nuevas especies) usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) para resolver las especies químicas y las propiedades de fluorescencia endógena 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 (25 µl de KBR, que contiene compuesto de ensayo 10 µM) en la superficie luminal epitelial. Se obtienen muestras secuenciales de 5 a 10 µl de los compartimentos luminal y seroso 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. En los casos en los que las propiedades de fluorescencia de la molécula de ensayo no son adecuadas para dichas caracterizaciones, se usan compuestos radiomarcados para estos ensayos. A partir de los datos de HPLC, se cuantifica la velocidad de desaparición 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. 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 dividió en una parte alícuota de esputo "solo" y una parte alícuota sometida a ultracentrifugación, de modo que se obtuvo 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 nuevos y movilidades de HPLC de metabolitos nuevos.

4. Efectos farmacológicos y mecanismo de acción del fármaco en animales

El efecto de los compuestos para potenciar el eliminación mucociliar (MCC) se puede medir usando un modelo in vivo descrito por Sabater y col., *Journal of Applied Physiology*, 1999, pp. 2191-2196.

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 solo con fines de ilustración y no se pretende que sean limitantes salvo que se especifique lo contrario.

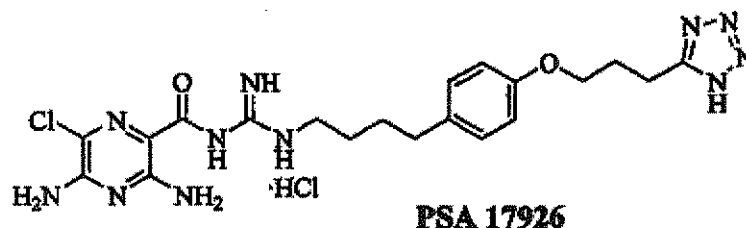
35 Preparación de bloqueadores de canales de sodio

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 ¹³C a 90 MHz) o un aparato Bruker AC 300 (RMN de ¹H a 300 MHz y RMN de ¹³C a 75 MHz). La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un sistema Flash Elute™ 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 un 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 A, 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

55 Síntesis de hidrocloreto de N-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]fenil]butil)guanidina (PSA 17926)



Éster bencilico del ácido {4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]butil}carbámico (2).

5 Una mezcla de éster bencilico del ácido [4-(4-hidroxifenil)butil]carbámico 1 (2,00 g, 6,70 mmol), 4-bromobutironitrilo (0,70 ml, 6,70 mmol), y carbonato potásico (1,00 g, 7,4 mmol) en DMF (10 ml), se agitó a 65°C durante 16 h. Se separó el disolvente por evaporación en rotavapor y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/CH₂Cl₂ (1:9, v/v) para dar el producto deseado 2 en forma de un sólido blanco (1,80 g, 75% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,70 (s ancho, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,30 (m, 5H). *m/z* (ESI): 367 [C₂₂H₂₆N₂O₃ + H]⁺.

15 Éster bencilico del ácido (4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]fenil}butil)carbámico (3).

Una mezcla de éster bencilico del ácido {4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]butil}carbámico 2 (0,90 g, 2,5 mmol), azida sódica (0,50 g, 7,5 mmol), y cloruro amónico (0,40 g, 7,5 mmol) en DMF (7 ml), se agitó a 120°C durante 16 h. Los productos inorgánicos se separaron por filtración a vacío. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo (5 ml) y se diluyó con hexanos (10 ml). Los precipitados sólidos se recogieron por filtración con succión y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con metanol/diclorometano (1:50, v/v) para dar el producto deseado 3 en forma de un sólido blanco (0,78 g, 76% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,51 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,30 (m, 5H). *m/z* (ESI): 410 [C₂₂H₂₇N₅O₃ + H]⁺.

25 4-{4-[3-(1H-Tetrazol-5-il)propoxi]fenil}butilamina (4).

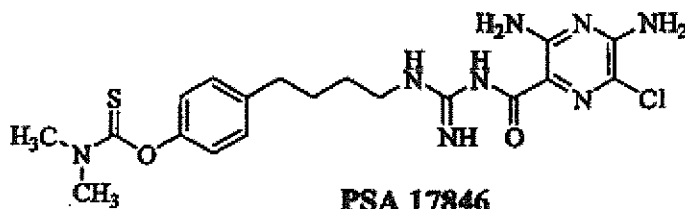
Una disolución de éster bencilico del ácido (4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]fenil}butil)carbámico 3 (0,30 g, 0,73 mmol) en metanol (20 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbón al 10% (0,1 g, 50% húmedo). El catalizador se separó por filtración con succión y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto deseado 4 en forma de un sólido blanco (200 mg, 99% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. *m/z* (ESI): 276 [C₁₄H₂₁N₅O + H]⁺.

35 Hidrocloruro de *N*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-*N'*-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propoxi]fenil}butil)guanidina (5, PSA 17926).

Una disolución de 4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]fenil}butilamina 4 (100 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 0,39 mmol) en etanol absoluto (2 ml) se agitó a 60°C durante 5 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (150 mg, 0,39 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se lavó con agua y se filtró. La torta de filtración se lavó más con diclorometano. El sólido amarillo oscuro (140 mg, 80% de rendimiento) así obtenido se suspendió en una mezcla de metanol y diclorometano (5/95, v/v). El sólido se recogió por filtración con succión, y 40 mg de dicho sólido se mezclaron con HCl acuoso al 3% (4 ml). La mezcla se trató con ultrasonidos, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se filtró. La torta de filtración se secó con alto vacío para dar el hidrocloruro de la *N*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-*N'*-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]fenil}butil)guanidina (5, PSA 17926) en forma de un sólido amarillo. P.f. 125-127°C (descomposición). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,70 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,09 (d, 2H). *m/z* (ESI): 488 [C₂₀H₂₆ClN₁₁O₂ + H]⁺.

50 Ejemplo 2

Síntesis del éster de O-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenilo) del ácido dimetiltiocarbámico (PSA 17846)



5

2-[4-(4-Hidroxifenil)butil]isoindol-1,3-diona (8).

Una mezcla de hidrobromuro de 4-(4-aminobutil)fenol **6** (8,2 g, 33,5 mmol), anhídrido ftálico **7** (5,0 g, 33,8 mmol), y
 10 trietilamina (4,6 ml, 33,5 mmol) en cloroformo (50 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h, se enfrió a
 temperatura ambiente y se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se disolvió en ácido acético (50 ml) y
 se agitó a 100°C durante 3 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc/hexanos (8:1:1, v/v) para dar el producto deseado
8 en forma de un polvo blanco (4,1 g, 41% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,57 (m, 4H), 2,46 (m,
 15 2H), 3,58 (m, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,82 (m, 4H), 9,12 (s, 1H). *m/z* (ESI): 296 [C₁₈H₁₇NO₃ + H]⁺.

Éster de O-[4-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]-fenilo} del ácido dimetiltiocarbámico (9).

Una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,44 g, 0,11 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se enfrió a
 20 0°C y se añadió a una disolución de 2-[4-(4-hidroxifenil)-butil]isoindol-1,3-diona **8** (2,95 g, 10 mmol) en DMF (15 ml).
 La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Después se
 añadió una disolución de cloruro del ácido dimetiltiocarbámico (1,35 g, 11 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de
 reacción se agitó primero a temperatura ambiente durante 16 h y después a 50°C durante 1 h, se volvió a enfriar a
 temperatura ambiente y se inactivó con metanol (10 ml). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por
 25 cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/hexanos/EtOAc (10:1:0,2, v/v) para dar
 el producto deseado **9** en forma de un sólido amarillento (2,27 g, 59% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ
 1,72 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,84 (m,
 2H). *m/z* (ESI): 383 [C₂₁H₂₂N₂O₃S + H]⁺.

30 Éster de O-[4-(4-aminobutil)fenilo] del ácido dimetiltiocarbámico (10).

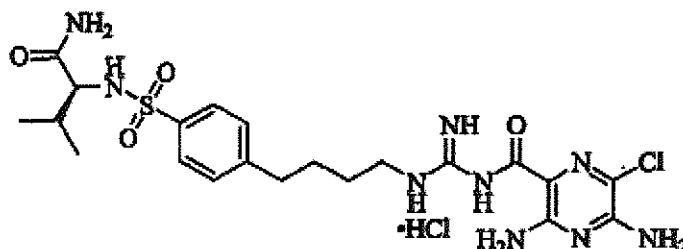
Una mezcla de éster de O-[4-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butil]fenilo} del ácido dimetiltiocarbámico **9** (0,30
 g, 0,80 mmol) y metilamina (2 M en metanol, 10 ml, 20 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se
 separó el disolvente por evaporación en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
 35 sílice ultrarrápida (Biotage) eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (10:1:0,1, v/v) para dar
 el éster de O-[4-(4-aminobutil)fenilo] del ácido dimetiltiocarbámico (**10**) en forma de un aceite incoloro (118 mg, 46%
 de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,70 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 6,96 (d, 2H),
 7,20 (d, 2H). *m/z* (ESI): 253 [C₁₃H₂₀N₂OS + H]⁺.

40 Éster de O-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenilo) del ácido dimetiltiocarbámico (11,
 PSA 17846).

Una disolución de éster de O-[4-(4-aminobutil)fenilo] del ácido dimetiltiocarbámico **10** (115 mg, 0,45 mmol),
 trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol), e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiourea (175
 45 mg, 0,45 mmol) en THF anhidro (6 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h y después se enfrió a
 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se
 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (Biotage) eluyendo con
 cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (15:1:0,1, v/v) para dar el producto deseado **11** en forma de un
 sólido amarillo (180 mg, 86% de rendimiento). P.f. 102-105°C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,70 (m, 4H), 2,65 (m,
 50 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,20 (d, 2H). *m/z* (ESI): 465 [C₁₉H₂₅ClN₈O₂S + H]⁺.

Ejemplo 3

Síntesis de (2S)-4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}bencenosulfonilamino}-3-metilbutiramida (PSA 19008).



PSA 19008

5

Cloruro de 4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]bencenosulfonilo (13).

Se añadió 2-(4-fenilbutil)isoindol-1,3-diona **12** (1,9 g, 6,8 mmol) a ácido clorosulfónico (10 ml, 138 mmol) a 0°C y la
 10 mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después de almacenar en el refrigerador a -5°C durante la noche, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado (100 g) y los precipitados se recogieron por una filtración con succión y se secaron para dar el producto deseado **13** (2,48 g, 99% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,70 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 7,40 (d, 2H) 7,70 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

15 (2S)-[4-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]bencenosulfonilamino]-3-metilbutiramida (14).

Se disolvió cloruro de 4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]bencenosulfonilo **13** (0,45 g, 1,19 mmol) en DMF
 seca (5 ml), y se añadió a una disolución de N-metilmorfolina (3 ml) y (2S)-amino-3-metilbutiramida (0,18 g, 1,19
 20 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (15:1:0,1, v/v) para dar el producto deseado **14** en forma de un polvo blanco (0,41 g, 73% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 0,72 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (d, 2H) 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,82 (m, 4H).

25

(2S)-[4-(4-Aminobutil)bencenosulfonilamino]-3-metilbutiramida (15).

Una mezcla de (2S)-[4-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butil]bencenosulfonilamino]-3-metilbutiramida **14** (0,40 g,
 0,87 mmol) y metilamina (2 M en metanol, 20 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El
 30 disolvente se separó por evaporación en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (3:1:0,1, v/v) para dar la (2S)-[4-(4-aminobutil)bencenosulfonilamino]-3-metil-butiramida (**15**) en forma de un polvo blanco (156 mg, 54% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 3,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H) 7,75 (d, 2H). *m/z* (ESI): 328 [C₁₅H₂₅N₃O₃S + H]⁺.

35

(2S)-4-{4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}bencenosulfonilamino}-3-metilbutiramida (**16**, PSA 19008).

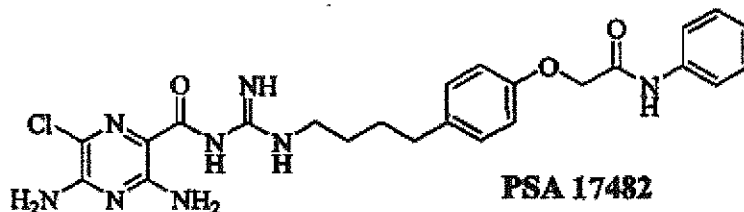
Una disolución de (2S)-[4-(4-aminobutil)bencenosulfonilamino]-3-metilbutiramida **15** (156 mg, 0,47 mmol),
 40 diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,0 mmol), e hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (230 mg, 0,61 mmol) en etanol absoluto (8 ml) se agitó a 70°C durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se lavó con agua, se filtró y el producto sólido bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (5:1:0,1, v/v) para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (137 mg, 54% de rendimiento). Parte del sólido (86 mg) se purificó más por HPLC semipreparativa (acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%) para dar la muestra analítica pura que después se coevaporó con HCl acuoso al 5% para dar la sal de hidrocioruro **16**. P.f. 154-156°C (descomposición). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H). *m/z* (ESI): 540 [C₂₁H₃₀ClN₉O₄S + H]⁺. [α]_D²⁵ +5,2° (c 0,50, MeOH).

45

Ejemplo 4

Síntesis de 2-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N-fenilacetamida (PSA 17482)

5



Éster bencílico del ácido [4-(4-fenilcarbamoilmetoxifenil)butil]carbámico (18).

- 10 Una mezcla de ácido [4-(4-benciloxicarbonilaminobutil)fenoxi]acético (300 mg, 0,84 mmol), anilina (0,15 ml, 1,70 mmol), DMAP (60 mg, 0,50 mmol) y EDC·HCl (320 mg, 1,70 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ (1:99, v/v) para dar la amida deseada **18** en forma de un sólido blanco (360 mg, 99% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 4H), 2,60 (m, 2H),
 15 3,20 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,70 (s ancho, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,35 (m, 7H), 7,58 (d, 2H), 8,25 (s, 1H). *m/z* (ESI): 433 [C₂₆H₂₈N₂O₄ + H]⁺.

2-[4-(4-Aminobutil)fenoxi]-N-fenilacetamida (19).

- 20 Una disolución de éster bencílico del ácido [4-(4-fenilcarbamoilmetoxifenil)butil]carbámico **18** (0,30 g, 0,69 mmol) en etanol (10 ml), THF (6 ml), y ácido acético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de hidrógeno en presencia de catalizador de Pd/C al 10% (0,2 g, 50% húmedo). El catalizador se separó por filtración con succión y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/metanol/hidróxido amónico concentrado (30:1:0, 30:1:0,3, v/v) para dar la amina
 25 deseada **19** en forma de un sólido blanco (200 mg, 97% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,60 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,25 (s, 1H). *m/z* (ESI): 299 [C₁₈H₂₂N₂O₂ + H]⁺.

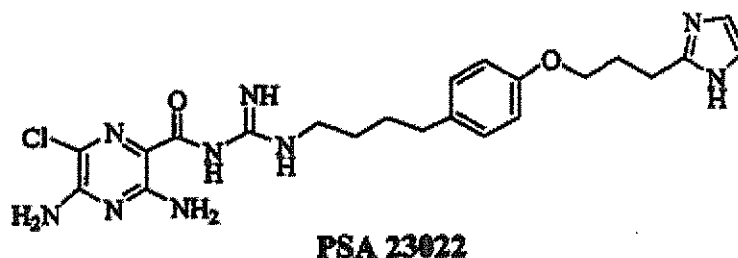
2-(4-{4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N-fenilacetamida (20, PSA 17482).

30

- Una disolución de 2-[4-(4-aminobutil)fenoxi]-N-fenilacetamida **19** (100 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) en etanol absoluto (2 ml) se agitó a 60°C durante 30 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (140 mg, 0,37 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró por evaporación en
 35 rotavapor. El residuo bruto se trituró con agua y se filtró. La torta de filtración se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado (500:10:0, 500:10:1, 200:10:1, v/v) para dar la 2-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N-fenilacetamida (**20**, **PSA 17482**) en forma de un sólido amarillo (120 mg, 67% de rendimiento). P.f. 168-170°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,55 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,60 (s ancho, 2H), 6,90 (d, 2H),
 40 7,08 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,60 (d, 2H), 9,00 (s ancho, 1H), 10,00 (s ancho, 1H). *m/z* (ESI): 511 [C₂₄H₂₇ClN₈O₃ + H]⁺.

Ejemplo 5

- 45 Síntesis de N-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-(4-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)propoxi]fenil}butil)guanidine (PSA 23022)



4-(4-[3-(1H-imidazol-2-yl)propoxi]fenil)butilamina (21).

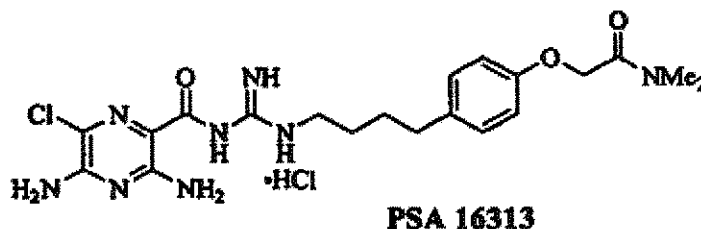
- 5 Se disolvió el compuesto **2** (0,156 g, 0,425 mmol) en etanol anhidro (10 ml). Se burbujeó en la disolución HCl anhidro gaseoso durante 3 min. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, y después se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol anhidro (5 ml). A la disolución recién formada se añadió 2,2-dimetoxietilamina (0,097 ml, 0,891 mmol) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la temperatura se subió a temperatura de reflujo que se mantuvo durante otras 3 h antes de enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a vacío y el residuo se trató con disolución acuosa de HCl 1,2 N a 80°C durante 2 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente otra vez y se neutralizó a pH ~9 con K₂CO₃ en polvo. Se separó completamente el agua a vacío y el residuo se disolvió en metanol. La disolución de metanol se cargó en gel de sílice, y el producto se eluyó con una mezcla de hidróxido amónico concentrado/MeOH/CH₂Cl₂ (1,8:18:81,2, v/v), dando el producto **21** (27 mg, 23% de rendimiento global) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,60 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,08 (d, 2H). *m/z* (A-PCI): 274 [C₁₆H₂₃N₃O + H]⁺.

20 N-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-(4-[3-(1H-imidazol-2-yl)propoxi]fenil)butil)guanidina (**22**, PSA 23022).

- Se disolvió el compuesto **21** (23 mg, 0,084 mmol) en una mezcla de etanol (3 ml) y base de Hunig (0,074 ml, 0,421 mmol) a 65°C a lo largo de 15 min. Se añadió a la disolución hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (43 mg, 0,109 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura anterior durante 3 h adicionales antes de separar el líquido a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hidróxido amónico concentrado/metanol/diclorometano (1,5:15:63,5, v/v), para dar el producto deseado **22** (34 mg, 83% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. P.f. 123-126°C (descomposición), RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,21(t, 2H), 3,94(t, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,06 (d, 2H). *m/z* (APCI): 486 [C₂₂H₂₈ClN₉O₂ + H]⁺.

30 Ejemplo 7

Síntesis de hidrocloreto de 2-(4-[4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]-butil]fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (PSA 16313)



35

Éster bencílico del ácido [4-(4-dimetilcarbamoilmetoxifenil)butil]carbámico (**28**).

- 40 Una mezcla de éster etílico del ácido [4-(4-benciloxycarbonilaminobutil)fenoxi]acético **23** (0,50 g, 1,3 mmol) y dimetilamina (2,0 M in THF, 10 ml, 20 mmol) en un tubo sellado se calentó a 55°C durante 48 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/CH₂Cl₂, 1:4, 1:3, v/v) para dar el éster bencílico del ácido [4-(4-dimetilcarbamoilmetoxifenil)butil]carbámico **28** (0,26 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,90 (s, 3H),

3,05 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,35 (m, 5H).

2-[4-(4-Aminobutil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida (29).

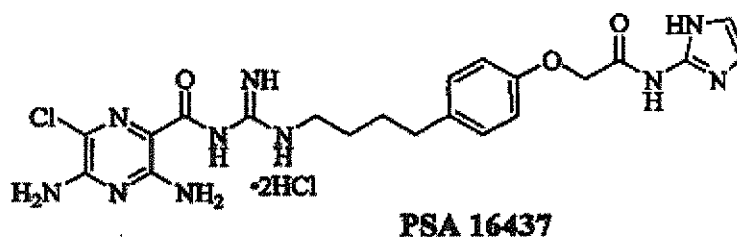
5 A una disolución desgasificada del éster bencílico del ácido [4-(4-dimetilcarbamoilmetoxifenil)butil]carbámico (28) (0,26 g, 0,68 mmol) en etanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbón activado al 10% (0,1 g, 50% húmedo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado, 100:5:1, v/v) para proporcionar la 2-[4-(4-aminobutil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida 29 (100 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 2H). *m/z* (ESI): 251 [C₁₄H₂₂N₂O₂ + H]⁺.

15 Hidrocloruro de 2-(4-{4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (30, PSA 16313).

Una disolución de 2-[4-(4-aminobutil)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida 29 (67 mg, 0,27 mmol) en etanol absoluto (1 ml) se agitó a 65°C durante 30 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (110 mg, 0,29 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se trituró con agua y se filtró. La torta de filtración se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado (200:10:0, 200:10:1, v/v) para dar la 2-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}-fenoxi)-N,N-dimetilacetamida en forma de un sólido amarillo (35 mg, 28% de rendimiento). Este sólido se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió a HCl acuoso 4 N (4 gotas). La concentración a vacío dio el hidrocloruro de 2-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (30, PSA 16313). P.f. 130-132°C (descomposición). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,69 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10 (d, 2H). *m/z* (ESI): 463 [C₂₀H₂₇ClN₈O₃ + H]⁺.

30 Ejemplo 8

Síntesis de dihidrocloruro de 2-(4-{4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-N-(1H-imidazol-2-il)acetamida (PSA 16437)



35

Éster metílico del ácido [4-(4-*tert*-butoxicarbonilaminobutil)fenoxi]acético (32).

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [4-(4-hidroxifenil)butil]carbámico 31 (1,00 g, 3,78 mmol), carbonato potásico (0,627 g, 4,54 mmol), yoduro sódico (0,567 g, 3,78 mmol), y bromoacetato de metilo (0,40 ml, 4,21 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y hexanos (20 ml), se lavó con agua (20 ml x 4) y salmuera (30 ml), y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado 32 en forma de un aceite amarillo (1,28 g, 100% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,41-1,65 (m, 4H), 2,49-2,60 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,45 (s ancho, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,05 (d, 2H). *m/z* (ESI): 338 [C₁₈H₂₇NO₅ + H]⁺.

Ácido [4-(4-*tec*-butoxicarbonilaminobutil)fenoxi]acético (33).

50 A una disolución de éster metílico del ácido [4-(4-*tert*-butoxicarbonilaminobutil)fenoxi]acético 32 (1,28 g, 3,78 mmol) en metanol (80 ml) se añadió hidróxido potásico triturado (2,50 g, 85%, 37,8 mmol) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se recogió en agua y se acidificó a pH ~1 con HCl acuoso 6 N, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta sequedad completa para dar el producto deseado **33** en forma de un sólido blanco (1,19 g, 97% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,41 (s, 9H), 1,42-1,70 (m, 4H), 2,45-2,60 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,08 (d, 2H). *m/z* (ESI): 322 [C₁₇H₂₅NO₅ - H]⁺.

Éster de *terc*-butilo del ácido (4-{4-[(1H-imidazol-2-il-carbamoil)metoxi]fenil}butil)carbámico (34).

10 Se disolvió el ácido [4-(4-*terc*-butoxicarbonilaminobutil)fenoxi]acético **33** (1,19 g, 3,68 mmol) en THF anhidro (10 ml), CH₂Cl₂ (10 ml) y CH₃CN (5 ml). Se añadieron secuencialmente a la disolución HOAt (200 mg, 1,47 mmol), DMAP (135 mg, 1,10 mmol), y diisopropiletilamina (3,2 ml, 18,40 mmol), seguido de la adición de EDC·HCl (1,03 g, 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió sulfato de aminoimidazol (583 mg, 4,41 mmol) y se continuó agitando durante 48 h. Los disolventes se separaron por evaporación en rotavapor. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (250 ml), se lavó con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con metanol/diclorometano (1:30, 1:20, v/v) dio la amida deseada en forma de un sólido blanco (0,95 g, 66% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (s, 9H), 1,42-1,70 (m, 4H), 2,48-2,60 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 4H), 7,10 (d, 2H). *m/z* (ESI): 389 [C₂₀H₂₈N₄O₄ + H]⁺.

20 Dihidrocloreuro de 2-[4-(4-aminobutil)fenoxi]-*N*-(1H-imidazol-2-il)acetamida (35).

El éster *terc*-butílico del ácido (4-{4-[(1H-imidazol-2-il-carbamoil)metoxi]fenil}butil)carbámico **34** (950 mg, 2,45 mmol) se trató con HCl (4 M en dioxano, 24 ml, 96 mmol) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se coevaporó más con diclorometano y metanol, y se secó con alto vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (779 mg, 98%) y se usó directamente sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,59-1,74 (m, 4H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,85-2,98 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,19 (s, 2H). *m/z* (ESI): 289 [C₁₅H₂₀N₄O₂ + H]⁺.

30 Dihidrocloreuro de 2-(4-{4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-*N*-(1H-imidazol-2-il)acetamida (36, PSA 16437).

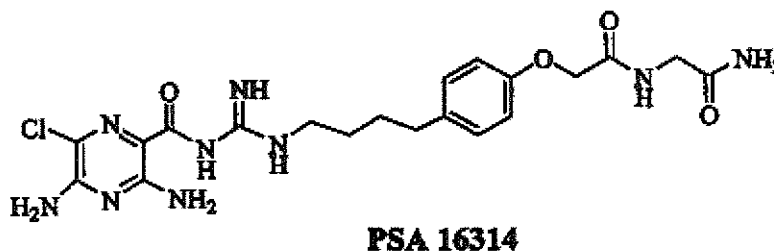
Una disolución de dihidrocloreuro de 2-[4-(4-aminobutil)fenoxi]-*N*-(1H-imidazol-2-il)acetamida **35** (99 mg, 0,27 mmol) y diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,53 mmol) en etanol absoluto (4 ml) y metanol anhidro (3 ml) se agitó a 70°C durante 30 min, después de lo cual se añadió hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiourea (130 mg, 0,34 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Los productos insolubles amarillos se separaron por filtración con succión y el filtrado líquido se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado (200:10:0, 200:10:1, 150:10:1, y 100:10:1, v/v) para dar la 2-(4-{4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)-*N*-(1H-imidazol-2-il)-acetamida en forma de un sólido amarillo (44 mg, 29% de rendimiento). La base libre así obtenida se disolvió en metanol y se trató con 4 gotas de HCl acuoso 4 N. La disolución se concentró a presión reducida y se secó más a vacío para dar el compuesto final **36**. P.f. 172-174°C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,61-1,77 (m, 4H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20 (s, 2H). *m/z* [ESI]: 501 [C₂₁H₂₅ClN₁₀O₃ + H]⁺.

45

Ejemplo 9

Síntesis de N-carbamoilmetil-2-(4-{4-[*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidino]butil}fenoxi)acetamida (PSA 16314)

50



Éster bencílico del ácido (4-(4-[(carbamoilmetilcarbamoil)metoxi]fenil)butil)carbámico (37).

5 El compuesto 1 (0,50 g, 1,77 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió a la disolución NaOH triturado (0,107 g, 2,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-bromoacetamida (0,367 g, 2,66 mmol). La reacción se agitó más a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua (2 ml) y se repartió entre agua y diclorometano (50 ml de cada). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol/diclorometano (7:93, v/v), para dar el producto deseado **37** (0,131 g, 18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,04 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,75 (ancho, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,43 (ancho, 1H), 5,80 (ancho, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36 (m, 5H). *m/z* (APCI): 414 [C₂₂H₂₇N₃O₅ + H]⁺.

15 2-[4-(4-Aminobutil)fenoxi]-N-carbamoilmetilacetamida (38)

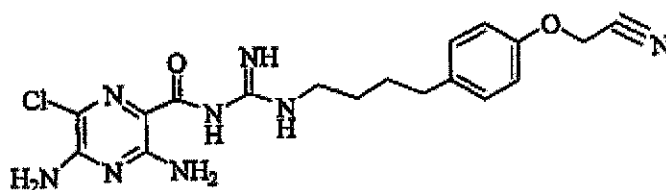
El compuesto **37** (130 mg, 0,314 mmol) se disolvió en EtOH y THF (14 ml, relación 1/1). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno tanto antes como después de añadir el catalizador (100 mg, Pd/C al 10%, 50% húmedo). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. Después de purgar con nitrógeno, el catalizador se filtró a vacío y se lavó con etanol (3 x 5 ml). Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hidróxido amónico concentrado/metanol/diclorometano (2:20:88, v/v), para dar el producto deseado **38** (80 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,14 (d, 2H).

25 N-Carbamoilmetil-2-(4-(4-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-guanidino]butil)fenoxi)acetamida (39, PSA 16314).

El compuesto **38** (79 mg, 0,283 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol absoluto (5 ml) y base de Hunig (0,25 ml, 1,41 mmol) a 65°C a lo largo de 10 min. Se añadió a la disolución hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (132 mg, 0,34 mmol) en una porción. La nueva mezcla de reacción resultante se agitó continuamente durante 2 h adicionales antes de enfriarla a temperatura ambiente y posteriormente concentrarla a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía eluyendo con metanol/diclorometano/hidróxido amónico concentrado (10/2/88, v/v) para dar la base libre (93 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. La sal de HCl se hizo usando el siguiente procedimiento: se suspendieron 45 mg de la base libre en etanol (2 ml) y se trató con HCl concentrado (12 N, 0,5 ml) durante 10 min. Después se separó completamente todo el líquido a vacío para dar el compuesto **39** (47 mg). P.f. 178-180°C (descomposición). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,08 (ancho, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,36 (ancho, 1H), 7,44 (ancho, 2H), 8,17 (t, 1H), 8,74 (ancho, 1H), 8,90 (ancho, 2H), 9,18 (t, 1H), 10,48 (ancho, 1H). *m/z* (APCI): 492 [C₂₀H₂₆ClN₉O₄ + H]⁺.

Ejemplo 10

45 Síntesis de N-[4-(4-cianometoxifenil)butil]-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)guanidina (PSA 16208)

**PSA 16208**

Éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-cianometoxifenil)butil]carbámico (40).

5 Una mezcla del éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-hidroxifenil)butil]carbámico **31** (0,365 g, 1,37 mmol) y Cs_2CO_3 (0,672 g, 2,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se calentó a 65°C durante 30 min. Después se añadió yodoacetoniitrilo (0,276 g, 1,651 mmol) a la mezcla en una porción. La mezcla se agitó a 65°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y el filtrado se repartió entre agua y diclorometano (50 ml de cada). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter dietílico/diclorometano (6:94, v/v), para dar el producto deseado **40** (0,109 g, 38% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 1,57 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,49 (ancho, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

15 [4-(4-Aminobutil)fenoxi]acetoniitrilo (41).

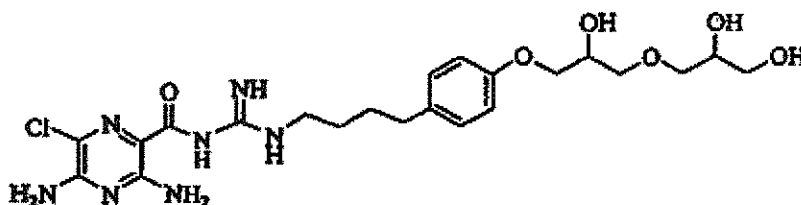
El compuesto **40** (0,105 g, 0,345 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo bruto se usó directamente sin más purificación. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,60-1,75 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,20 (d, 2H). m/z (APCI): 205 [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$.

N-[4-(4-Cianometoxifenil)butil]-*N'*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)guanidina (42, PSA 16208).

Una mezcla del compuesto **41** (0,070 g, 0,345 mmol) y base de Hunig (0,3 ml, 1,72 mmol) en etanol anhidro se calentó a 65°C durante 20 min. Se añadió a la disolución hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (0,148 g, 0,379 mmol) en una porción. Se continuó calentando durante otras 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se cromatografió por cromatografía en columna ultrarrápida y se purificó más por TLC preparativa, eluyendo con metanol/diclorometano/hidróxido amónico concentrado (10/1/89, v/v), para dar el producto deseado **42** (0,031 g, 22%) en forma de un sólido amarillo. P.f. 129-132°C. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,72 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,22 (d, 2H); m/z (APCI): 417 [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo de referencia 11

35 Síntesis de *N*-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-*N'*-(4-{4-[3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-hidroxiopropoxi]fenil}butil)guanidina (PSA 15143)

**PSA 15143**

40 Éster bencilico del ácido (4-{4-[3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-hidroxiopropoxi]fenil}butil)carbámico (43).

Una disolución que contenía el compuesto **1** (2,0 g, 6,68 mmol), trietilamina (0,093 ml, 0,668 mmol) y etanol anhidro (2,2 ml) se calentó a 70°C durante 1 h. Se añadió oxiranilmetanol (0,5 ml, 6,68 mmol) cada hora durante un total de 4 h (la cantidad total de oxiranilmetanol añadido era 2,0 ml, 26,72 mmol). La reacción se concentró a vacío. El

residuo se cromatografió en gel de sílice con elución con una mezcla de metanol/diclorometano (3:97, v/v) para proporcionar 168 mg (4,6% de rendimiento) del producto deseado **43**. m/z (APCI): 448 [C₂₄H₃₃NO₇ + H]⁺.

3-{3-[4-(4-Aminobutilfenoxi)-2-hidroxiopropoxi]propano-1,2-diol} (44).

5

Una disolución que contenía el compuesto **43** (0,15 g, 0,34 mmol) en etanol (1,5 ml) se purgó con nitrógeno antes y después de añadir el catalizador (0,15 g, Pd/C al 10%, 50% húmedo). La mezcla de reacción se puso en atmósfera de hidrogenación durante 45 min. El catalizador se filtró a vacío a través de tierra de diatomeas y se lavó con etanol (3 x 2 ml). Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano/amoniaco concentrado (25/2,5/73,5, v/v), para dar el producto deseado **44** (0,053 g, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,52 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,61 (m, 10H), 6,85 (d, 2H), 7,09 (d, 2H). m/z (APCI): 314 [C₁₆H₂₇NO₅ + H]⁺.

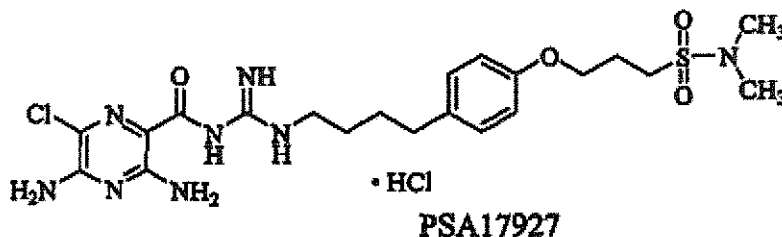
N-(3,5-Diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-N'-(4-{4-[3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-hidroxiopropoxi]fenil}butil)guanidina (45, PSA 15143).

El compuesto **44** (50 mg, 0,159 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol absoluto (0,5 ml) y trietilamina (0,076 ml, 0,541 mmol) a 65°C a lo largo de 15 min. Se añadió a la disolución hidroyoduro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-2-metilisotiurea (74 mg, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura anterior durante 50 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano/hidróxido amónico concentrado (10/1/40, v/v) para dar el producto deseado **45** (53 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. P.f. 73-82°C (descomposición). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,70 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,65 (m, 7H), 3,98 (m, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,08 (d, 2H). m/z (APCI): 526 [C₂₂H₃₂ClN₇O₆ + H]⁺.

25

Ejemplo 12

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

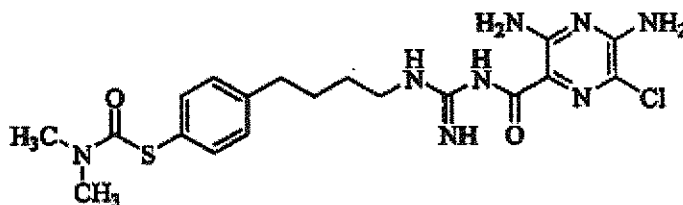


30

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación:	
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (DMSO-d ₆)	Acorde
Punto de fusión	108-110°C desc.
Análisis de HPLC	96,5% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos:	
Espectro de masas ESI	m/z 527 [C ₂₁ H ₃₁ ClN ₈ O ₄ S + H] ⁺

Ejemplo 13

35 Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

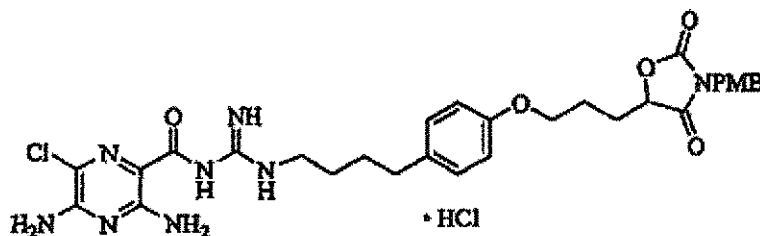
**PSA18211**

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ^1H 300 MHz (DMSO- d_6)	Acorde
Punto de fusión	153-155°C desc.
Análisis de HPLC	96,3% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	m/z 465 [$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$

Ejemplo 14

5

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

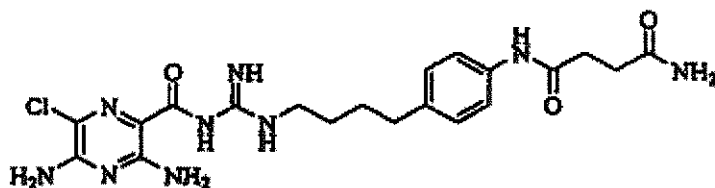
**PSA18212**

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ^1H 500 MHz (CD_3OD)	Acorde
Punto de fusión	115-116°C
Análisis de HPLC	97,1% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	m/z 639 [$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_6 + \text{H}$] $^+$

10

Ejemplo 15

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada



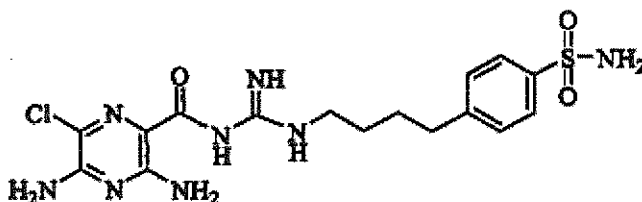
PSA18229

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Punto de fusión	190-192°C
Análisis de HPLC	97,9% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	<i>m/z</i> 476 [C ₂₀ H ₂₆ ClN ₉ O ₃ + H] ⁺

Ejemplo 16

5

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada



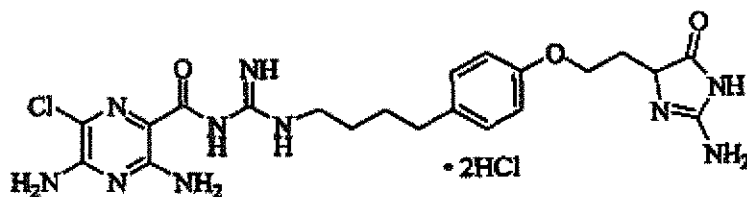
PSA18361

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Punto de fusión	124-126°C desc.
Análisis de HPLC	95,2% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	<i>m/z</i> 441 [C ₁₆ H ₂₁ ClN ₈ O ₃ S + H] ⁺

10

Ejemplo 17

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada



PSA18592

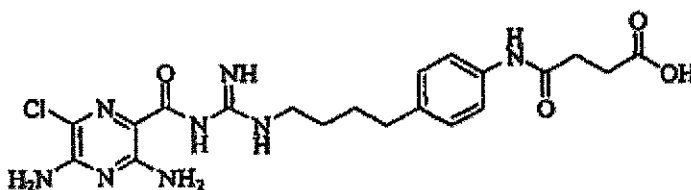
15

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ¹ H 500 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Punto de fusión	189°C desc.
Análisis de HPLC	95,0% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	<i>m/z</i> 503 [C ₂₁ H ₂₇ ClN ₁₀ O ₃ + H] ⁺

Ejemplo de referencia 18

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

5

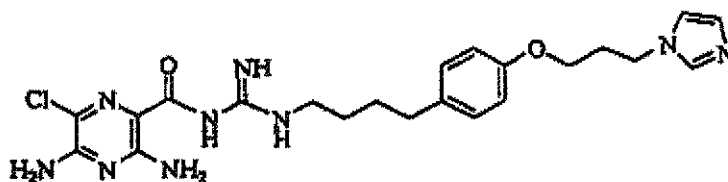
**PSA 18593**

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo pálido
Identificación: Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Punto de fusión	195-197°C
Análisis de HPLC	97,45% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	<i>m/z</i> 477 [C ₂₀ H ₂₅ ClN ₈ O ₄ + H] ⁺

Ejemplo 19

10

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

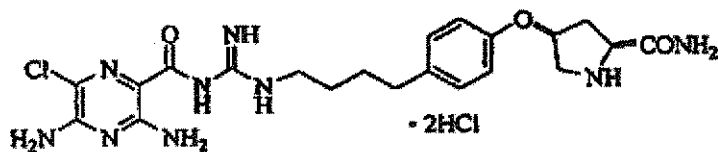
**PSA 19007**

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Punto de fusión	210-212°C desc.
Análisis de HPLC	95,5% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	<i>m/z</i> 486 [C ₂₂ H ₂₈ ClN ₉ O ₂ + H] ⁺

15

Ejemplo 20

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada



PSA 19912

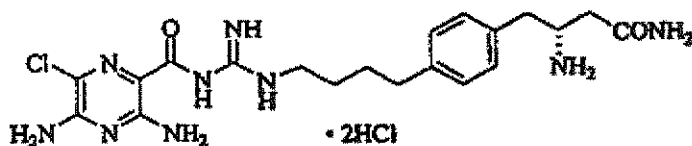
5

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ^1H 300 MHz (CD_3OD)	Acorde
Rotación óptica	$[\alpha]_{25}^D -7,8^\circ$ (c 0,46, Metanol)
Punto de fusión	178-180°C
Análisis de HPLC	97,0% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	m/z 490 $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_3 + \text{H}]^+$

Ejemplo de referencia 21

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada

10



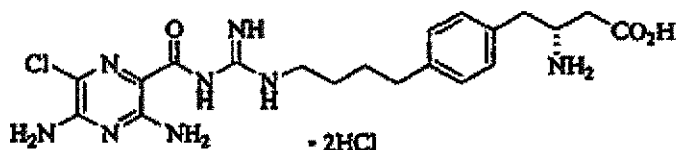
PSA 24406

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación: Espectro de RMN ^1H 300 MHz (CD_3OD)	Acorde
Rotación óptica	$[\alpha]_{25}^D +0,5^\circ$ (c 0,35, Metanol)
Punto de fusión	215°C desc.
Análisis de HPLC	96,1% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos: Espectro de masas ESI	m/z 462 $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_2 + \text{H}]^+$

Ejemplo de referencia 22

15

Usando los procedimientos expuestos antes, se preparó la siguiente pirazinoilguanidina rematada



PSA 24407

ENSAYO	RESULTADO/REFERENCIA
Descripción	Sólido amarillo
Identificación:	
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz (CD ₃ OD)	Acorde
Rotación óptica	[α] ₂₅ ^D +4,1° (c 0,30, Metanol)
Punto de fusión	230°C desc.
Análisis de HPLC	95,3% (porcentaje de área), columna Polarity dC18, Detector a 220 nm
Ensayos diversos:	
Espectro de masas ESI	m/z 463 [C ₂₀ H ₂₇ ClN ₈ O ₃ + H] ⁺

Ejemplo 23

5 Actividad de bloqueo de canales de sodio de pirazinoilguanidinas rematadas seleccionadas

PSA	CE ₅₀ (nM)	n° de veces amilorida** (PSA 4022=100)
15143	7±3 (n=3)	107±11 (n=3)
16208	11±4 (n=6)	52±21 (n=6)
16314	13±2 (n=4)	41±6 (n=4)
16313	15±4 (n=4)	41±7 (n=4)
16437	13±7 (n=7)	77±53 (n=7)
17482	16±4 (n=3)	39±6 (n=3)
17846	11±6 (n=4)	104±49 (n=4)
17926	25±9 (n=6)	29±12 (n=6)
17927	13±4 (n=3)	83±26 (n=3)
18211	10±4 (n=3)	112±52 (n=2)
18212	27±17 (n=4)	32±16 (n=4)
18229	15±6 (n=3)	49±15 (n=3)
18361	11±4 (n=3)	76±25 (n=3)
18592	8±4 (n=2)	136±58 (n=2)
18593	48±16 (n=6)	13±4 (n=4)
19007	18±13 (n=4)	42±17 (n=4)
19008	9±1 (n=4)	54±6 (n=4)
19912	26±8 (n=4)	32±10 (n=4)
23022	12±3 (n=4)	79±15 (n=4)
24406	8±3 (n=6)	107±38 (n=6)
24407	32±11 (n=10)	23±4 (n=10)
24851	28±13 (n=8)	25±10 (n=8)

**Potencia relativa para PSA 4022=100 usando CE₅₀ de PSA 4022 en el mismo experimento

Procedimientos

- 10 *Preparación de los animales:* Ovejas adultas (en el intervalo de peso de 25 a 35 kg) se sujetaron en posición erguida en un arnés de cuerpo especializado adaptado a un carro de la compra modificado. Las cabezas de los animales se inmovilizaron y se indujo anestesia local de las fosas nasales con lidocaína al 2%. Después se intubó a los animales por vía nasal 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.
- 15 *Administración de radioaerosol:* Se generaron aerosoles de ^{99m}Tc-albúmina de suero humano (3,1 mg/ml, que contenían aproximadamente 20 mCi) usando 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, uno de cuyos extremos se conectó al tubo endotraqueal y el otro se conectó 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
- 20

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.

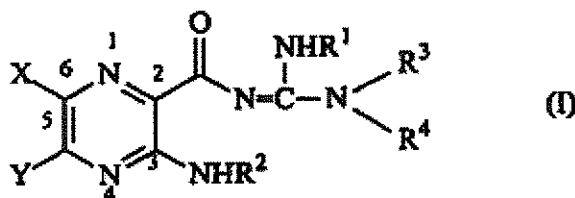
Protocolo de tratamiento (Evaluación de la actividad en t 4 h): La siguiente variación del protocolo estándar se usó para evaluar la durabilidad de la respuesta después de una sola exposición al vehículo control (agua destilada), compuestos control positivo (amilorida o benzamilo) o agentes en investigación. 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 aerolizada (3,1 mg/ml; que contenía aproximadamente 20 mCi) de un nebulizador Raindrop. Los animales se extubaron inmediatamente después 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 4 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.

Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede practicar de otra forma distinta a la descrita específicamente en el presente documento.

REIVINDICACIONES

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



5

en la que

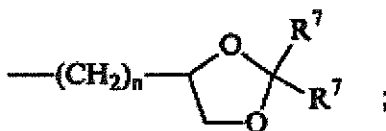
X es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₇, fenilo no sustituido o sustituido con halógenos, alquiltio C₁-C₇, fenil-(alquilo C₁-C₇)-tio, alquil-sulfonilo C₁-C₇, o fenil-(alquilo C₁-C₇)-sulfonilo;

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

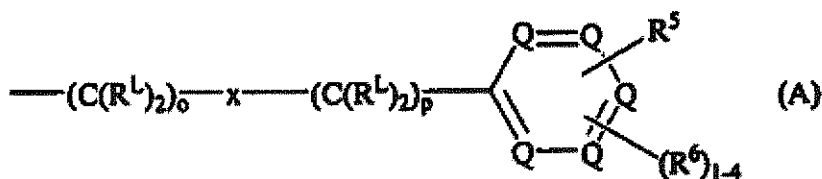
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

cada R² es, independientemente, -R⁷, -(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Z₉-R⁷, -(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂

- 15 (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, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenil-(alquilo C₁-C₇), (halogenofenil)-(alquilo C₁-C₇), (alquilfenilalquilo) C₁-C₇, (alcoxilfenil C₁-C₇)-(alquilo C₁-C₇), naftil-(alquilo C₁-C₇), o pirdil-(alquilo C₁-C₇), con la condición de que al menos uno de R³ y R⁴ es un grupo representado por la fórmula (A):

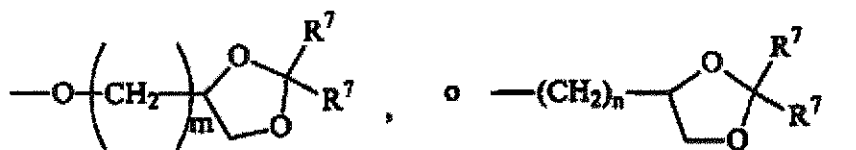


25

en la que

R^L 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)_p-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -O-(CH₂CH₂O)_p-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-Z₉-R⁷, -O-(CH₂)_m-Z₉-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-glucuronido, -O-glucosa,

- 30



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

cada x es, independientemente, O, NR¹⁰, C(=O), CHOH, C(=N-R¹⁰), CHNR⁷R¹⁰, o representa un enlace sencillo;

en el que cada R⁵ es, independientemente, Conector-(CH₂)_n-Remate, Conector-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-Remate,

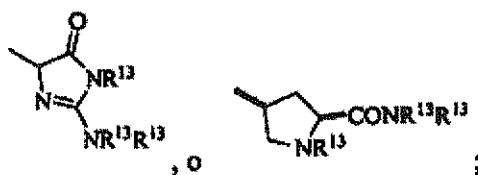
Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-Remate, Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-Remate, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-Remate,

- 5 Conector-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-Remate, Conector-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-Remate, Conector-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-Remate, Conector-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-Remate, Conector-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-C(=O)NR¹⁰R¹⁰, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-Remate, Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹¹R¹¹, Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-Remate, Conector-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-Remate;

- 10 cada Conector es, independientemente, -O-, -(CH₂)_n-, -O(CH₂)_m-, -NR¹³-C(=O)-NR¹³, -NR¹³-C(=O)-(CH₂)_m-, -C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-Z_g-(CH₂)_n-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR⁷-, -SO₂NR¹⁰-, o -Het-;

cada Remate es, independientemente, tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, heteroaril-W, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un amino-azúcar u oligosacárido cíclico,

15

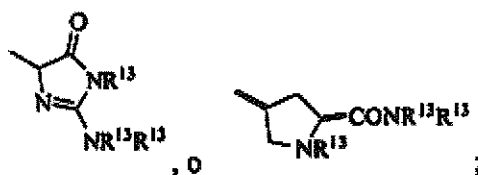


cada Ar es, independientemente, fenilo, fenilo sustituido con halógenos, en el que los sustituyentes del fenilo sustituido con halógenos son 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH,

- 20 OCH₃, NR¹³R¹³, Cl, F, y CH₃, o heteroarilo;

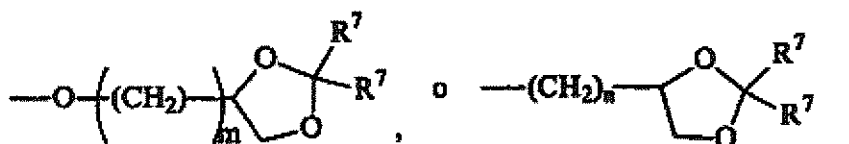
cada W es independientemente tiazolidinadiona, oxazolidinadiona, heteroaril-C(=O)NR¹³R¹³, -CN, -O-C(=S)NR¹³R¹³, -Z_gR¹³, -CR¹⁰(Z_gR¹³)(Z_gR¹³), -C(=O)OAr, -C(=O)NR¹³Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazolamida, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, un azúcar u oligosacárido cíclico, un amino-azúcar u oligosacárido cíclico,

25



cada R⁶ es, independientemente, -R⁷, -OR⁷-OR¹¹, -N(R⁷)₂, -(CH₂)_m-OR⁸, -O-(CH₂)_mOR⁸, -(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, -(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-NR¹⁰CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, -O-(CH₂)_m-CO₂R⁷, -OSO₃H, -O-glucurónido, -O-glucosa,

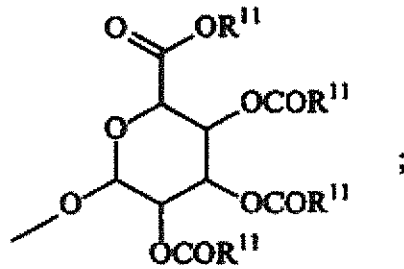
- 30



- 35 en la que cuando dos R⁶ son -OR¹¹ y están localizados adyacentes entre sí en un anillo de fenilo, los restos alquilo de los dos R⁶ pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi;

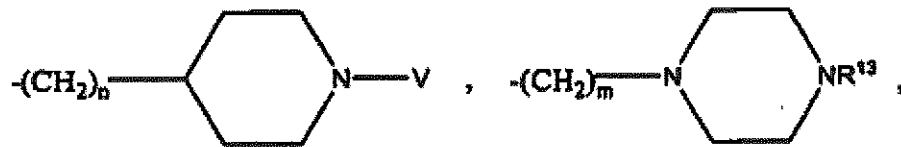
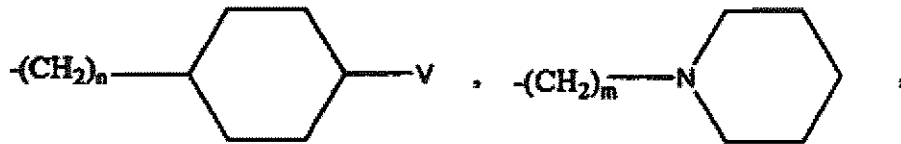
cada R⁷ es, independientemente, hidrógeno alquilo C₁-C₇, fenilo, o fenilo sustituido con halógenos;

cada R⁸ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -C(=O)-R¹¹, glucurónido, 2-tetrahidropiraniolo, o

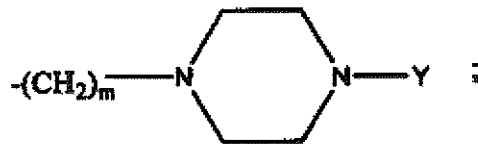


- cada R⁹ es, independientemente, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -SO₂CH₂R¹³, o -C(=O)R¹³;
 cada R¹⁰ es, independientemente, -H, -SO₂CH₃, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹³, -C(=O)R¹³, o -(CH₂)_m-(CHOH)_n-CH₂OH;
 5 cada Z es, independientemente, CHOH, C(=O), -(CH₂)_n, CHNR¹³R¹³, C=NR¹³, o NR¹³;
 cada R¹¹ es, independientemente, alquilo C₁-C₇;
 cada R¹² es independientemente, -SO₂CH₃, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹³, -C(=O)R¹³, o -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH;
 cada R¹³ es, independientemente, hidrógeno, R⁷, R¹⁰, -(CH₂)_m-NR¹³R¹³, -(CH₂)_m-N⁺R¹³R¹³R¹³, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-
 (CH₂)_mNR¹³R¹³, -(CH₂)_m-NR¹⁰R¹⁰, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mN⁺R¹³R¹³R¹³,

10

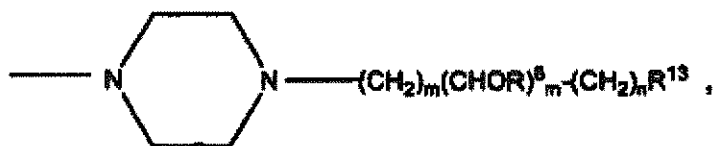


o

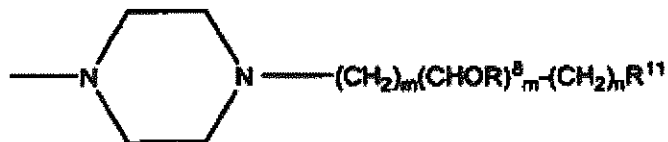


- 15 con la condición de que NR¹³R¹³ puede estar unido consigo mismo para formar un anillo que comprende uno de los siguientes:

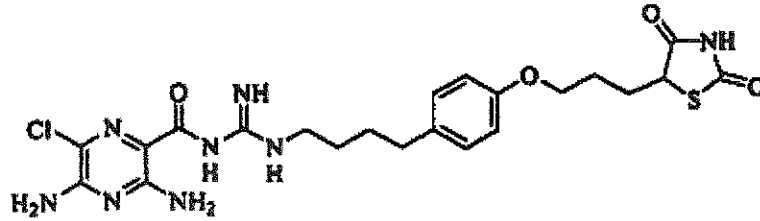




o

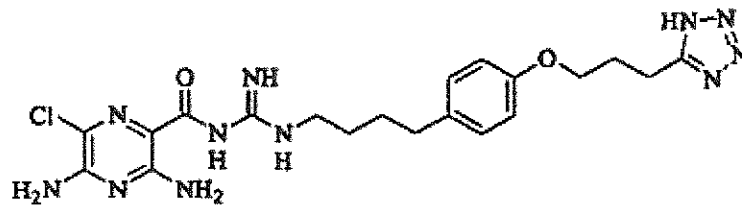


- 5 cada Het es independientemente, -NR¹³, -S-, -SO-, o -SO₂-; -O-, -SO₂NR¹³, -NHSO₂-, -NR¹³CO-, o -CONR¹³-;
 cada g es, independientemente, un número entero de 1 a 6;
 cada m es, independientemente, un número entero de 1 a 7;
 cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 7;
 cada Q es, independientemente, C-R⁵, C-R⁶, o un átomo de nitrógeno, en el que como máximo tres Q en un anillo
 10 son átomos de nitrógeno;
 cada V es, independientemente, -(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_m-NR⁷R⁷, -(CH₂)_m-N⁺R¹¹R¹¹R¹¹, -(CH₂)_n-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_m-
 NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-NR¹⁰R¹⁰, -(CH₂)_n-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR⁷R⁷, -(CH₂)_m-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mN⁺R¹¹R¹¹R¹¹, con la condición
 de que cuando V está unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V también puede ser,
 independientemente, R⁷, R¹⁰ o (R¹¹)₂;
 15 con la condición de que, cuando cualesquiera dos grupos -CH₂OR⁸ están localizados 1,2- o 1,3- uno con respecto a
 otro, los grupos R⁸ pueden estar unidos para formar un ciclo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano mono o disustituido;
 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, e
 incluidos todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas de los mismos.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -NH₂.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R² es hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R¹ es hidrógeno.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es cloro.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R³ es hidrógeno.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que cada R¹ es hidrógeno.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que o es 4.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que p es 0.
- 35 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que x representa un enlace sencillo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que cada R⁶ es hidrógeno.
- 40 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que como máximo 1 Q es un átomo de nitrógeno.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que ningún Q es un átomo de nitrógeno.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n-Remate.
- 45 15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es tiazolidinadiona.
16. El compuesto de la reivindicación 15, que está representado por la fórmula:



17. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es tetrazol.

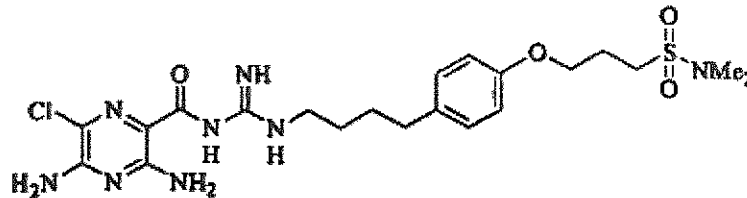
5 18. El compuesto de la reivindicación 17, que está representado por la fórmula:



19. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es N,N-dimetilsulfonamida.

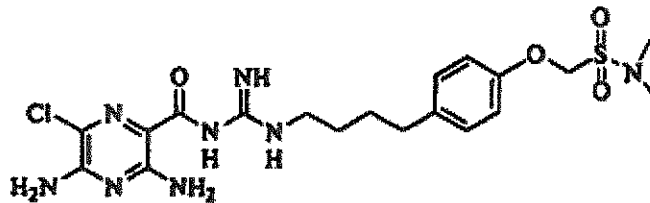
10

20. El compuesto de la reivindicación 19, que está representado por la fórmula:



15 21.

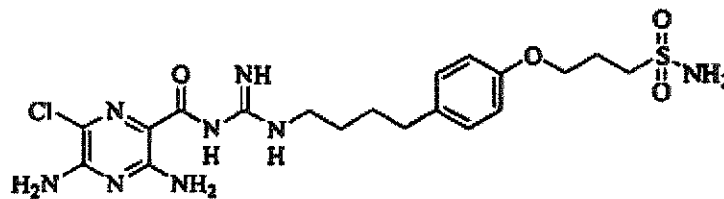
El compuesto de la reivindicación 19, que está representado por la fórmula:



22. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es sulfonamida.

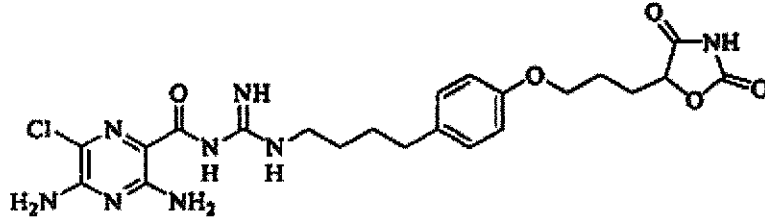
20

23. El compuesto de la reivindicación 22, que está representado por la fórmula:



24. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es oxazolidinadiona.

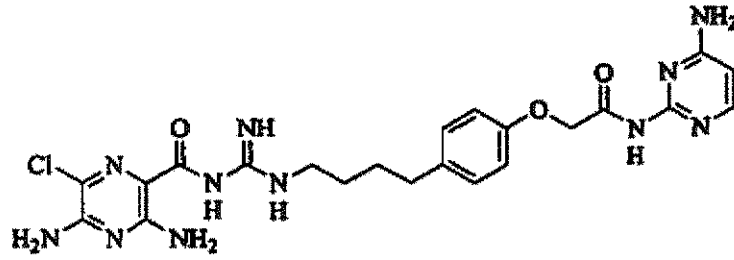
25. El compuesto de la reivindicación 24, que está representado por la fórmula:



26. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es -C(=O)N-R¹⁰Ar.

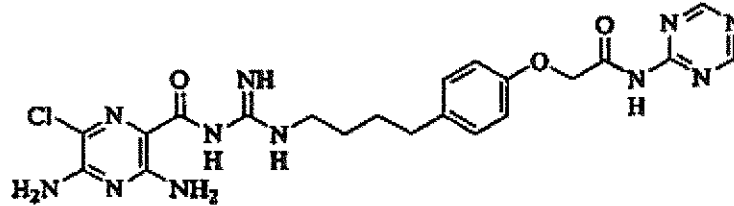
27. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:

10



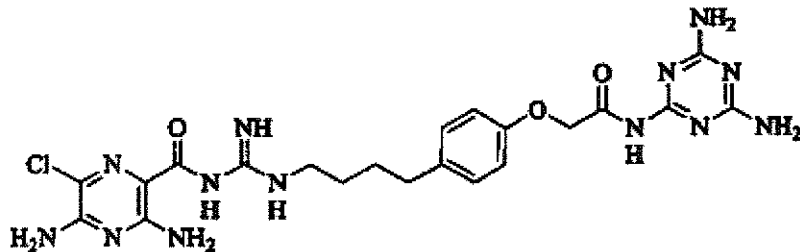
28. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:

15

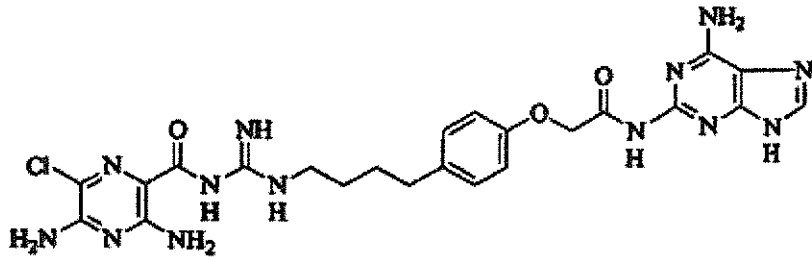


29. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:

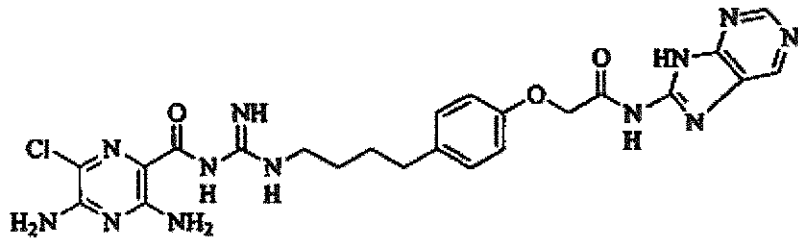
20



30. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:

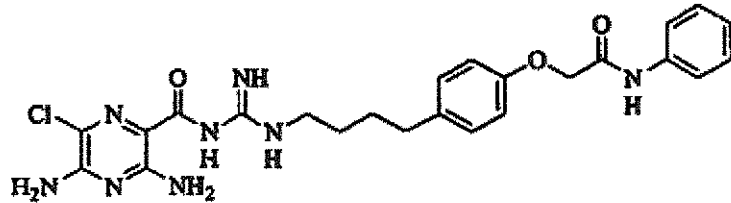


31. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:



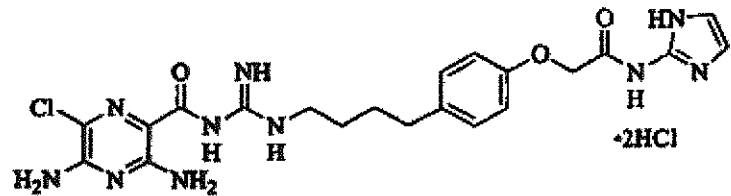
5

32. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:



10

33. El compuesto de la reivindicación 26, que está representado por la fórmula:

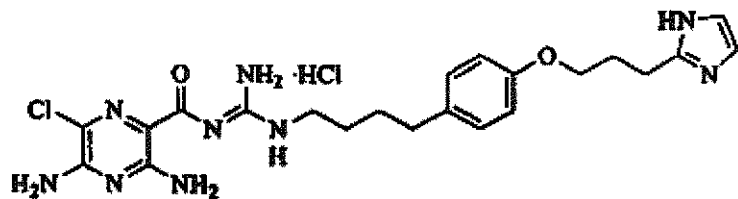


15 34.

El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es imidazol.

35.

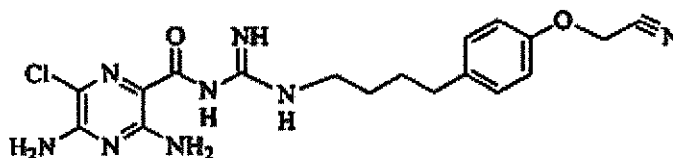
El compuesto de la reivindicación 34, que está representado por la fórmula:



20

36. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Conector es -O- y Remate es ciano.

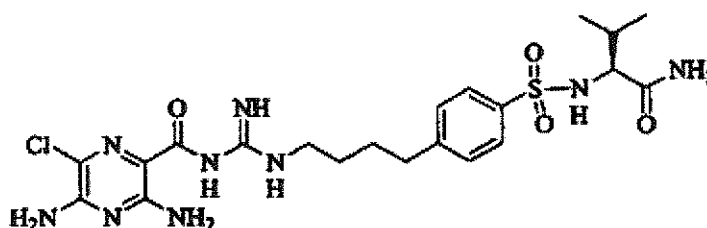
37. El compuesto de la reivindicación 36, que está representado por la fórmula:



5

38. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el Conector es $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CR}^7\text{R}^{10}-\text{Z}_g-\text{R}^7$.

39. El compuesto de la reivindicación 38 que está representado por la fórmula:



10

40. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n$ -Remate.

41. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2$ -Remate.

15

42. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Remate.

43. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g$ -Remate.

20

44. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m$ -Remate.

45. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n$ -Remate.

25

46. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOR}^8)_m\text{CH}_2-\text{NR}^{10}-(\text{Z})_g$ -Remate,

47. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{CH}_2\text{NR}^{10}-(\text{Z})_g$ -Remate.

30

48. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m$ -Remate.

49. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$ -Remate.

35

50. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$.

51. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_m$ -Remate.

40

52. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$.

53. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g$ -Remate.

54. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n$ -Remate.

45

55. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es Conector- $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n$ -Remate.

56. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-Remate.
57. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es Conector-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂- Remate.
58. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-Remate.
59. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-Remate.
60. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-Remate.
61. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹⁰-(Z)_g-Remate.
62. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_nNR¹⁰-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹⁰-(Z)_g- Remate.
63. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-Remate.
64. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-Remate.
65. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹⁰-(CH₂)_m-C(=O)NR¹⁰R¹⁰.
66. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_m-C(=O)NR¹⁰-(CH₂)_m-Remate.
67. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_mC(=O)NR¹¹R¹¹.
68. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es Conector-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-Remate.
69. El compuesto de la reivindicación 1, en el que x es un enlace sencillo.
70. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el heteroarilo es un piridilo, pirazilo, tinazilo, furilo, furfurilo, tienilo, tetrazilo, tiazolidinadionilo e imidazoilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, quinolilo, indolilo, adenilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, indolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, 1,2,3-triazilo, 1,2,4-triazilo, 1,3,5- triazilo, cinófilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo o pteridilo.
71. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la suma de o y p es de 2 a 6.
72. El compuesto de la reivindicación 1, que está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
73. Una composición, que comprende:
- el compuesto de la reivindicación 1; y
un agonista del receptor P2Y2.
74. Una composición, que comprende:
- el compuesto de la reivindicación 1; y
un broncodilatador.
75. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
76. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en una superficie mucosa de un sujeto, para usar para promover la hidratación de superficies mucosas.
77. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en una superficie mucosa de un sujeto que lo

necesite, para usar para restaurar las defensas de las mucosas.

78. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la bronquitis crónica.
- 5 79. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la fibrosis quística.
80. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para 10 tratar la sinusitis.
81. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en el tracto vaginal de un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la sequedad vaginal.
- 15 82. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en el ojo de un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el ojo seco.
83. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en el ojo de un sujeto, para promover la 20 hidratación ocular.
84. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en el ojo de un sujeto, para usar para promover la hidratación de la córnea.
85. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en una superficie mucosa de un sujeto, para 25 usar para promover la eliminación de moco en las superficies mucosas.
86. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la enfermedad de Sjorgen.
- 30 87. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el síndrome de obstrucción intestinal distal.
88. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en la piel de un sujeto que lo necesite, para usar 35 para tratar la piel seca.
89. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la esofagitis.
90. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en la boca de un sujeto que lo necesite, para 40 usar para tratar la boca seca (xerostomía).
91. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar en las fosas nasales de un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la deshidratación nasal.
- 45 92. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 91, en el que la deshidratación nasal se produce por la administración de oxígeno seco al sujeto.
93. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto con respirador, para usar para 50 prevenir la neumonía inducida por el respirador.
94. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el asma.
95. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para 55 tratar la disquinesia ciliar primaria.
96. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la otitis media.

97. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para inducir el esputo destinado al diagnóstico.
98. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para 5 tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
99. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el enfisema.
- 10 100. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la neumonía.
101. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el estreñimiento.
- 15 102. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 101, en el que la composición es una composición oral, un supositorio o un enema.
103. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para 20 tratar la diverticulitis crónica.
104. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la rinosinusitis.
- 25 105. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar la hipertensión.
106. Un compuesto de la reivindicación 1, para preparar una composición farmacéutica para administrar a un sujeto que lo necesite para usar para reducir la presión arterial.
- 30 107. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para tratar el edema.
108. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para 35 promover la diuresis.
109. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para promover la natriuresis.
- 40 110. Un compuesto de la reivindicación 1, para administrar a un sujeto que lo necesite, para usar para promover la saluresis.