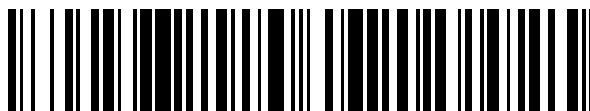


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 642**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009 E 09747034 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2257296**

54 Título: **Bloqueantes poli-aromáticos de los canales de sodio**

30 Prioridad:

**26.02.2008 US 31466 P**

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

**14.08.2014**

73 Titular/es:

**PARION SCIENCES, INC. (100.0%)**  
**2525 Meridian Parkway Suite 260**  
**Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, MICHAEL R.**

74 Agente/Representante:

**POLO FLORES, Carlos**

**ES 2 485 642 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

Bloqueantes poli-aromáticos de los canales de sodio

5 CONTINUACIÓN DE LOS DATOS DE SOLICITUD

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos N° de serie 61/031.466 presentada el 26 de febrero de 2008.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

La presente invención se refiere a bloqueantes de los canales de sodio. La presente invención también incluye una  
15 variedad de métodos de tratamiento que usan estos bloqueantes de los canales de sodio de la invención.

Descripción de los antecedentes

Las superficies de la mucosa en la interfaz entre el entorno y el cuerpo han desarrollado una serie de "defensas  
20 innatas", es decir, mecanismos de protección. Una forma principal de dichas defensas innatas es limpiar estas superficies con líquido. Normalmente, la cantidad de la capa líquida sobre la superficie de la mucosa refleja el equilibrio entre la secreción de líquido epitelial, que con frecuencia refleja la secreción de aniones ( $\text{Cl}^-$  y/o  $\text{HCO}_3^-$ ) junto con agua (y un contraión catiónico), y la absorción de líquido epitelial, que con frecuencia refleja la absorción de  $\text{Na}^+$  (junto con agua y un contraanión ( $\text{Cl}^-$  y/o  $\text{HCO}_3^-$ )). Muchas enfermedades de las superficies de la mucosa son  
25 provocadas por un líquido demasiado poco protector sobre esas mucosas, generado por un desequilibrio entre la secreción (demasiado escasa) y la absorción (relativamente elevada). Los procesos defectuosos del transporte salino que caracterizan estas disfunciones de la mucosa se encuentran en la capa epitelial de la superficie de la mucosa.

Un enfoque para restablecer la capa de líquido protectora sobre las superficies de la mucosa es "reequilibrar" el  
30 sistema bloqueando los canales de  $\text{Na}^+$  y la absorción de líquido. La proteína epitelial que media la etapa limitante de la velocidad de absorción de  $\text{Na}^+$  y de líquido es el canal de  $\text{Na}^+$  epitelial (ENaC). El ENaC está situado en la superficie apical del epitelio, es decir, en la interfaz superficie de la mucosa-entorno. Por tanto, para inhibir los ENaC mediados por la absorción de  $\text{Na}^+$  y de líquido, se debe suministrar un bloqueante de ENaC de tipo amilorida (que  
35 bloquea desde el dominio extracelular de los ENaC) en la superficie de la mucosa y, lo más importante, se debe mantener en este sitio, para conseguir una utilidad terapéutica. La presente invención describe enfermedades caracterizadas por demasiado poco líquido sobre las superficies de la mucosa y bloqueantes de los canales de sodio "tópicos" diseñados para presentar una mayor potencia, una menor absorción de la mucosa, y una disociación lenta ("desunión" o separación) de los ENaC necesarios para el tratamiento de estas enfermedades.  
40

Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas se caracterizan por la deshidratación de las superficies de las  
vías respiratorias y la retención de secreciones mucosas en los pulmones. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen fibrosis quística, bronquitis crónica, y discinesia ciliar primaria o secundaria. Dichas enfermedades afectan  
45 aproximadamente a 15 millones de pacientes en Estados Unidos, y son la sexta causa de muerte. Otras enfermedades pulmonares o de las vías respiratorias caracterizadas por la acumulación de secreciones retenidas de moco incluyen la sinusitis (una inflamación de los senos paranasales asociada a infección respiratoria superior) y la neumonía.

La bronquitis crónica (BC), que incluye la forma genética letal más común de la bronquitis crónica, la fibrosis quística  
50 (FQ), son enfermedades que reflejan la incapacidad del cuerpo para eliminar la mucosidad, normalmente, de los pulmones, que en última instancia produce la infección crónica de las vías respiratorias. En el pulmón normal, la defensa principal contra la infección crónica de las vías respiratorias intrapulmonares (bronquitis crónica) está mediada por la eliminación continua de la mucosidad de las superficies de las vías respiratorias bronquiales. Esta función en sujetos sanos elimina eficazmente del pulmón toxinas y patógenos potencialmente nocivos. Datos  
55 recientes indican que el problema inicial, es decir, el "defecto básico", tanto en BC como en FQ es la incapacidad a la hora de eliminar la mucosidad de las superficies de las vías respiratorias. La incapacidad a la hora de eliminar la mucosidad se refleja en un desequilibrio entre la cantidad de líquido y de mucina en las superficies de las vías respiratorias. Este "líquido de la superficie de las vías respiratorias" (LSVR) está constituido principalmente de sales y agua en proporciones similares al plasma (es decir, isotónico). Las macromoléculas de mucina se organizan en

una "capa de mucosidad" bien definida que normalmente atrapa las bacterias inhaladas y es transportada fuera del pulmón mediante la acción de los cilios que se agitan en una solución acuosa de baja viscosidad denominada "líquido periciliar" (LPC). En estado patológico, existe un desequilibrio en las cantidades de mucosidad en forma de LSVR sobre las superficies de las vías respiratorias. Esto produce una reducción relativa en el LSVR que da lugar a la concentración de mucosidad, la reducción en la actividad lubricante del LPC, y la incapacidad a la hora de eliminar la mucosidad mediante la actividad ciliar hacia la boca. La reducción en la eliminación mecánica de la mucosidad procedente de los pulmones da lugar a la colonización bacteriana crónica de la mucosidad adherida a las superficies de las vías respiratorias. Esta retención crónica de las bacterias, la incapacidad de las sustancias antimicrobianas locales para matar las bacterias atrapadas en la mucosidad de forma crónica, y la posterior respuesta inflamatoria crónica del cuerpo a este tipo de infección superficial son las que dan lugar a los síndromes de BC y FQ.

La población afectada actualmente en Estados Unidos es de 12.000.000 de pacientes con la forma adquirida (principalmente por exposición al humo del tabaco) de bronquitis crónica y aproximadamente 30.000 pacientes con la forma genética, la fibrosis quística. En Europa se dan números aproximadamente iguales de ambas poblaciones. En Asia hay poca FQ, pero la incidencia de la BC es alta y, al igual que en el resto del mundo, va en aumento.

Actualmente existe una gran necesidad médica no satisfecha de productos que traten específicamente la BC y la FQ a nivel del defecto básico que provoca estas enfermedades. Los tratamientos actuales para la bronquitis crónica y la fibrosis quística se centran en el tratamiento de los síntomas y/o de los efectos tardíos de estas enfermedades. Así, para la bronquitis crónica, están en desarrollo  $\beta$ -agonistas, esteroides inhalados, agentes anticolinérgicos, y teofilinas orales e inhibidores de la fosfodiesterasa. No obstante, ninguno de estos fármacos trata eficazmente el problema fundamental de la incapacidad a la hora de eliminar la mucosidad del pulmón. De forma similar, en la fibrosis quística, se usa el mismo espectro de agentes farmacológicos. Estas estrategias se han complementado con estrategias más recientes diseñadas para eliminar la FQ pulmonar del ADN ("Pulmozyme"; Genentech) que se ha depositado en el pulmón por medio de neutrófilos que han intentado inútilmente matar las bacterias que crecen en las masas de mucosidad adherente y mediante el uso de antibióticos inhalados ("TOBI") diseñados para aumentar los mecanismos de defensa de los propios pulmones para deshacerse de las placas de mucosidad adherente de bacterias. Un principio general del cuerpo es que si la lesión iniciadora no se trata, en este caso la retención/obstrucción de mucosidad, las infecciones bacterianas se convierten en crónicas y cada vez más refractarias al tratamiento antimicrobiano. Así, una necesidad terapéutica importante no satisfecha para las enfermedades pulmonares BC y FQ es un medio eficaz de rehidratar la mucosidad de las vías respiratorias (es decir, restaurar/expandir el volumen del LSVR) y promover su eliminación, con las bacterias, del pulmón.

R.C. Boucher, en la patente de Estados Unidos 6.264.975 describe el uso de bloqueantes de los canales de sodio de pirazinoilguanidina para la hidratación de las superficies de la mucosa. Estos compuestos, caracterizados por los diuréticos bien conocidos amilorida, benzamil, y fenamil, son eficaces. No obstante, estos compuestos adolecen de las desventajas significativas de que son (1) relativamente poco potentes, que es importante debido a que la masa de fármaco que se puede inhalar en el pulmón es limitada; (2) se absorben rápidamente, lo que limita la semi-vida del fármaco sobre la superficie de la mucosa; y (3) se pueden disociar libremente en los ENaC. La suma de estas desventajas materializada en estos diuréticos muy conocidos produce compuestos con una potencia y/o una semi-vida eficaz sobre las superficies de la mucosa insuficientes para que tengan un beneficio terapéutico con el fin de rehidratar las superficies de la mucosa.

R.C. Boucher, en la patente de Estados Unidos 6.926.911 sugiere el uso de bloqueantes de los canales de sodio relativamente poco potentes, tales como la amilorida, con osmolitos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Esta combinación no proporciona ninguna ventaja práctica sobre el tratamiento solo y tampoco es clínicamente útil, véase, Donaldson y col., N Eng J Med., 2006; 353:241-250. Se comprobó que la amilorida bloquea la permeabilidad al agua de las vías respiratorias y deniega el beneficio potencial del uso simultáneo de solución salina hipertónica y amilorida.

La patente de Estados Unidos Nº 5.817.028 de Anderson describe un método para provocar el estrechamiento del paso de aire (para evaluar la susceptibilidad al asma) y/o la inducción de esputo en sujetos mediante la inhalación de manitol. Se sugiere que esa misma técnica se puede usar para inducir el esputo y promover la eliminación mucociliar. Las sustancias sugeridas incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol y dextrosa.

El documento WO 2007/146869 describe compuestos de pirazinoilguanidina sustituidos con fenilo que tienen una doble actividad, tanto como bloqueantes de los canales de sodio como  $\beta$ -agonistas.

El documento WO 2005/034847 describe métodos de tratamiento profilácticos para la protección de individuos y/o

poblaciones frente a infecciones de patógenos transmitidos por vía aérea mediante la administración de otro tipo de bloqueantes de los canales de sodio de pirazinoilguanidina.

5 El documento WO 2007/071400 describe una clase de derivados de 2-acilguanidina-piracina sustituidos sobre el resto guanidina con un grupo que contiene carbociclos aromáticos de 6 a 15 miembros o un heterociclo de 4 a 14 miembros para el tratamiento de dolencias mediadas por el bloqueo de un canal de sodio epitelial, en particular de una dolencia inflamatoria o alérgica.

10 El documento WO 2007/018640 desvela otro tipo de derivados de pirazinoilguanidina sustituidos con fenilo para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y la rehidratación de las superficies de la mucosa.

Claramente, se necesitan fármacos que sean más eficaces a la hora de restaurar la eliminación de la mucosidad de los pulmones de pacientes con BC/FQ. El valor de estos nuevos tratamientos se reflejará en mejoras en la calidad de vida y su duración tanto en poblaciones con FQ como con BC.

15 Otras superficies de la mucosa en y sobre el cuerpo presentan diferencias sutiles en la fisiología normal de los líquidos protectores superficiales sobre sus superficies, pero la patofisiología de la enfermedad refleja un tema común, es decir, demasiado poco líquido protector superficial. Por ejemplo, en la xerostomía (boca seca) la cavidad oral esta falta de líquido debido a la incapacidad de las glándulas parótidas sublinguales y submandibulares a la hora de segregar líquido a pesar de la absorción del líquido mediada por el transporte continuado de Na<sup>+</sup> (ENaC) en la cavidad oral. De forma similar, la queratoconjuntivitis sira (ojo seco) está provocada por la incapacidad de las glándulas lacrimales a la hora de segregar líquido en vista de la absorción del líquido continuada dependiente de Na<sup>+</sup> sobre las superficies conjuntivas. En la rinosinusitis, existe un desequilibrio, como en la BC, entre la secreción de mucina y la reducción relativa de LSVR. Por último, en el tracto gastrointestinal, la incapacidad a la hora de secretar Cl<sup>-</sup> (y líquido) en el intestino delgado proximal, combinado con el incremento de la absorción de Na<sup>+</sup> (y líquido) en el íleon terminal da lugar al síndrome de obstrucción del intestino distal (SOID). En pacientes de mayor edad la absorción excesiva de Na<sup>+</sup> (y volumen) en el colon descendente produce estreñimiento y diverticulitis.

30 Cincuenta millones de estadounidenses y cientos de millones en todo el mundo padecen de presión arterial elevada y sus consiguientes secuelas, que dan lugar a insuficiencia cardíaca congestiva e incremento de la mortalidad. Es la primera causa de muerte en occidente y existe una necesidad de nuevos medicamentos para tratar estas enfermedades. Así, además, algunos de los nuevos bloqueantes de los canales de sodio de esta invención se pueden diseñar para que sean selectivos para el riñón y, como tales, se pueden usar como diuréticos para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y otras enfermedades cardiovasculares. Estos nuevos agentes se pueden usar solos o en combinación con β-bloqueantes, inhibidores de la ACE, inhibidores de la HMGCoA reductasa, bloqueantes de los canales de calcio y otros agentes cardiovasculares.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

40 Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean más potentes y/o se absorban menos rápidamente de las superficies de la mucosa, y/o sean menos reversibles en comparación con los compuestos conocidos.

45 Es otro aspecto de la presente invención proporcionar compuestos que sean más potentes y/o se absorban menos rápidamente y/o presenten una menor reversibilidad, en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamillo, y fenamillo. Por tanto, los compuestos proporcionarán una semi-vida farmacodinámica prolongada sobre las superficies de la mucosa en comparación con los compuestos conocidos.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos que (1) se absorban menos rápidamente de las superficies de la mucosa, en particular de las superficies de las vías respiratorias, en comparación con compuestos conocidos y; (2) cuando se absorban en las superficies de la mucosa tras su administración en las superficies de la mucosa, se conviertan *in vivo* en sus derivados metabólicos que tienen una eficacia reducida para bloquear los canales de sodio en comparación con el compuesto parental administrado.

55 Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean más potentes y/o se absorban menos rápidamente y/o presenten una menor reversibilidad, en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamillo y fenamillo. Por tanto, dichos compuestos proporcionarán una semi-vida farmacodinámica prolongada sobre las superficies de la mucosa en comparación con compuestos previos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean selectivos para el riñón para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

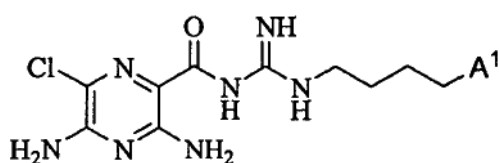
También se describen métodos de tratamiento que aprovechan las propiedades farmacocinéticas de los compuestos 5 descritos anteriormente.

En particular, se describen métodos de tratamiento que se basan en la rehidratación de las superficies de la mucosa.

En particular, se describen métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

10

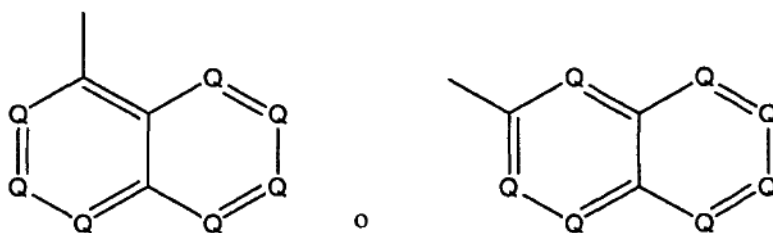
Los objetos de la presente invención se pueden conseguir con un tipo de pirazinoilguanidina representada por un compuesto de fórmula (II)



15

fórmula II

en la que A<sup>1</sup> está representada por la fórmula:



20

y en la que

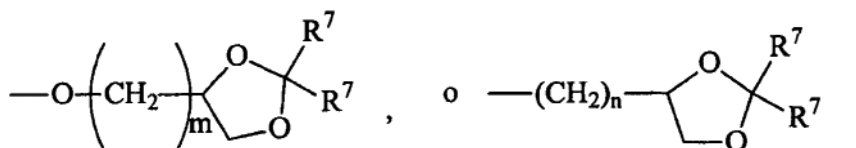
25 cada Q es, independientemente, C-H, C-R<sup>5</sup>, o C-R<sup>6</sup>, con la condición de que al menos un Q sea C-R<sup>5</sup>;

25

cada R<sup>5</sup> es, independientemente, OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CAP, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-CAP, o Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Z)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CAP;

30

cada R<sup>6</sup> es, independientemente, R<sup>5</sup>, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OSO<sub>3</sub>H, -O-glucurónido, -O-glucosa,



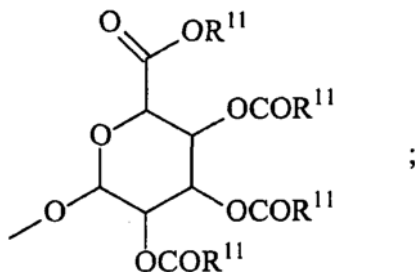
35

en la que cuando dos R<sup>6</sup> son -OR<sup>11</sup> y están localizados adyacentes entre sí sobre el carbociclo aromático o el heterociclo aromático, los dos OR<sup>11</sup> pueden formar un grupo metilendioxi;

40

cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, o fenilo sustituido;

cada R<sup>8</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(=O)-R<sup>11</sup>, glucurónido, 2-tetrahidropiraniolo, o



5 cada R<sup>9</sup> es, independientemente, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CON(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, o -C(=O)R<sup>13</sup>;

cada R<sup>10</sup> es, independientemente, -H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>7</sup>, o -CH<sub>2</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OH;

10 cada Z es, independientemente, -(CHOH)-, -C(=O)-, -(CHNR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>)-, -(C=NR<sup>10</sup>)-, -NR<sup>10</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CHNR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>)-, -(C=NR<sup>13</sup>)-, o -NR<sup>13</sup>-;

cada R<sup>11</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido;

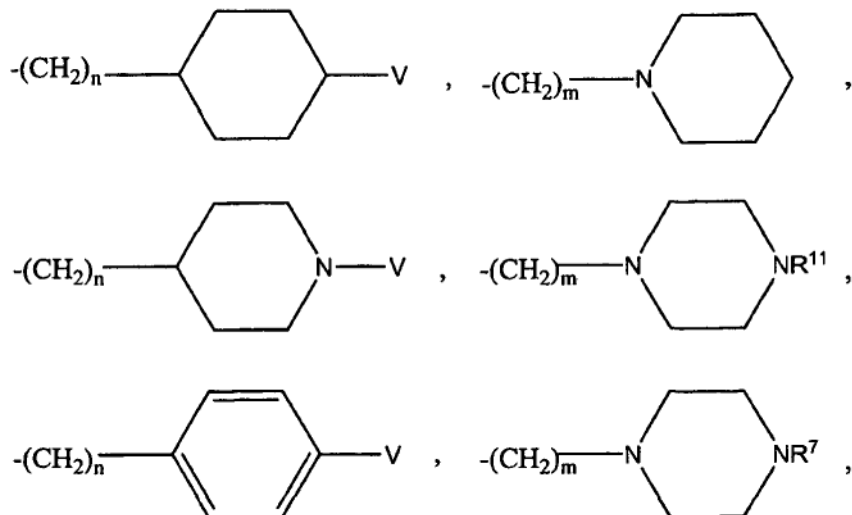
15 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>,

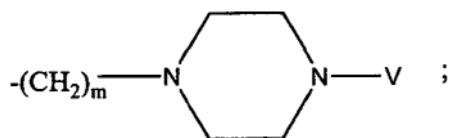
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)<sup>+</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>,

20

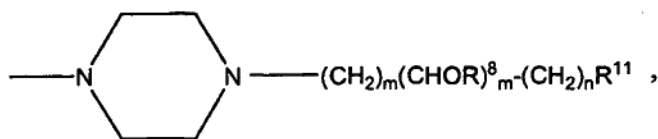
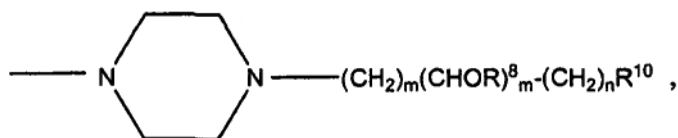
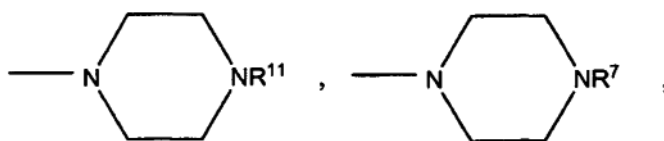
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)<sup>+</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>,



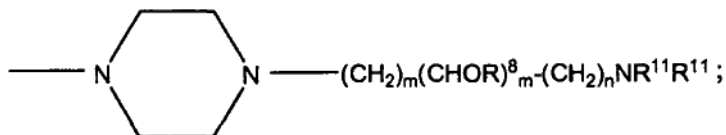


con la condición de que en el resto  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ , los dos  $\text{R}^{13}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos puedan formar, opcionalmente, un anillo seleccionado entre:

5



o



10

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

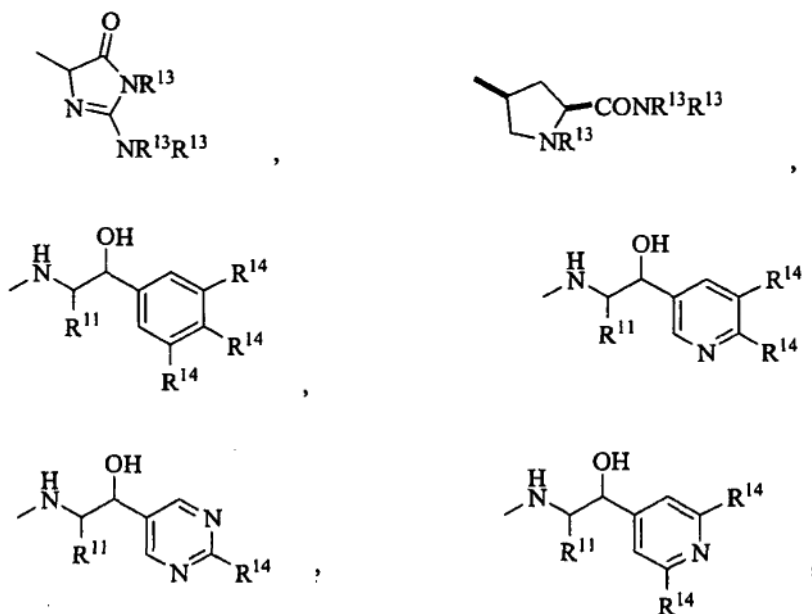
con la condición de que cuando V esté unido directamente a un átomo de nitrógeno, entonces V también puede ser, independientemente,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{10}$ , o  $(\text{R}^{11})_2$ ;

15

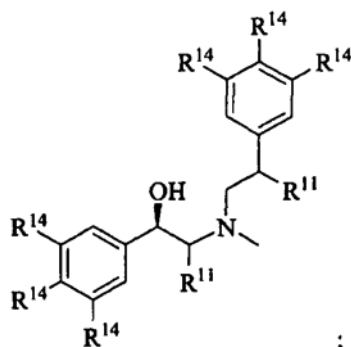
cada Link es, independientemente,  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{---C(=O)---NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{---C(=O)---}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{C(=O)}_n\text{R}^{13}$ ,  $(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{---}(\text{Z})_g\text{---}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ ,  $o\text{---SO}_2\text{NR}^{10}-$ ;

20

cada CAP es, independientemente, tiazolidindiona, oxazolidindiona, -heteroaril- $\text{C(=O)}_n\text{R}^{13}\text{R}^{13}$ , heteroaril-W, -CN,  $-\text{O---C(=S)}_n\text{R}^{13}\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{Z})_g\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CR}^{10}((\text{Z})_g\text{R}^{13})((\text{Z})_g\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C(=O)OAr}$ ,  $-\text{C(=O)}_n\text{R}^{13}\text{Ar}$ , imidazolina, tetrazol, tetrazol amida,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH---C(R}^{13}\text{R}^{13})\text{---}(\text{Z})_g\text{---R}^{13}$ , un azúcar cíclico o un oligosacárido, un amino azúcar cíclico, un oligosacárido,  $-\text{CR}^{10}(\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}^9)(\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}^9)$ ,  $-\text{N}(\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}^9)(\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}^9)$ ,  $-\text{NR}^{13}(\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CO}_2\text{R}^{13})$ ,



0

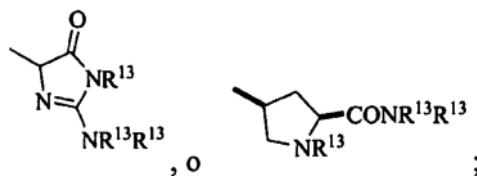


5

cada Ar es, independientemente, fenilo, fenilo sustituido, en los que los sustituyentes del fenilo sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OCH<sub>3</sub>, NR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, Cl, F, y CH<sub>3</sub>, o heteroarilo; y

10

cada W es, independientemente, tiazolidindiona, oxazolidindiona, heteroaril-C(=O)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, -CN, -O-C(=S)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, -(Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>, -CR<sup>10</sup>((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>)((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>), -C(=O)OAr, -C(=O)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazol amida, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NH-C(R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>)-(Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>, un azúcar cíclico o un oligosacárido, un amino azúcar cíclico, un oligosacárido,



15

con la condición de que cuando cualquiera de los grupos -CHOR<sup>8</sup>- o -CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup> esté localizado en posición 1,2- o 1,3- el uno con respecto al otro, los grupos R<sup>8</sup> se pueden tomar juntos, opcionalmente, para formar un 1,3-dioxano o un 1,3-dioxolano cíclico mono- o disustituido;



cada  $R^{14}$  es, independientemente, H,  $R^{12}$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2R^{13}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)_nR^{13}R^{13}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)R^{13}$ ,  $-(CH_2)_n-(CHOH)_n-CH_2OH$ ,  $-NH-(CH_2)_n-SO_2CH_3$ ,  $NH-(CH_2)_n-C(=O)R^{11}$ ,  $NH-C(=O)-NH-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)_nR^{13}R^{13}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-NH-(CH_2)_n-R^{10}$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-I$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $-NHR^{13}$ ,  $-NH-C(=O)-NR^{13}R^{13}$ ,  $-(CH_2)_n-NHR^{13}$ , o  $-NH-(CH_2)_n-C(=O)-R^{13}$ .

5 cada  $R^{12}$  es, independientemente,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(=O)_nR^7R^9$ ,  $-C(=O)R^7$ ,  $-CH_2(CHOH)_n-CH_2OH$ ,  $-CO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)_nR^{13}R^{13}$ , o  $-C(=O)R^{13}$ .

cada g es, independientemente, un número entero entre 1 y 6;

10 cada m es, independientemente, un número entero entre 1 y 7;

cada n es, independientemente, un número entero entre 0 y 7.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento.

También se describe un método para promover la hidratación de las superficies de la mucosa, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en la superficie de la mucosa de un sujeto.

También se describe un método para restaurar la defensa de las mucosas, que comprende: la administración por vía tópica de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en la superficie de la mucosa de un sujeto que lo necesite.

25 También se describe un método para bloquear los ENaC, que comprende: la puesta en contacto de los canales de sodio con una cantidad eficaz de un compuesto representado descrito en el presente documento.

También se describe un método para promover la eliminación de moco en las superficies de la mucosa, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto representado descrito en el presente documento en la superficie de la mucosa de un sujeto.

También se describe un método para tratar la bronquitis crónica, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

35 También se describe un método para tratar la fibrosis quística, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la rinosinusitis, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la deshidratación nasal, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en los conductos nasales de un sujeto que lo necesite.

45 En una forma de realización específica, la deshidratación nasal está provocada por la administración de oxígeno seco al sujeto.

También se describe un método para tratar la sinusitis, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la neumonía, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

55 También se describe un método para tratar la neumonía inducida por respirador, que comprende: la administración de un compuesto eficaz descrito en el presente documento a un sujeto por medio de un respirador.

También se describe un método para tratar el asma, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la discinesia ciliar primaria, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

- 5 También se describe un método para tratar la otitis media, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para inducir el esputo con fines diagnósticos, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

10

También se describe un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

- 15 También se describe un método para tratar el enfisema, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar el ojo seco, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en el ojo de un sujeto que lo necesite.

20

También se describe un método para promover la hidratación ocular, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en el ojo de un sujeto.

- 25 También se describe un método para promover la hidratación de la córnea, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en el ojo de un sujeto.

También se describe un método para tratar la enfermedad de Sjögren, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

- 30 También se describe un método para tratar la sequedad vaginal, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en el tracto vaginal de un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la piel seca, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en la piel de un sujeto que lo necesite.

35

También se describe un método para tratar la boca seca (xerostomía), que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en la boca de un sujeto que lo necesite.

- 40 También se describe un método para tratar el síndrome de obstrucción intestinal distal, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar la esofagitis, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

45

También se describe un método para tratar bronquiectasias, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

- 50 También se describe un método para tratar el estreñimiento, que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En una forma de realización de este método, el compuesto se administra por vía oral o mediante un supositorio o enema.

También se describe un método para la tratar la diverticulitis crónica que comprende: la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

55

También se describe un método para tratar la hipertensión, que comprende la administración del compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para reducir la presión sanguínea, que comprende la administración del compuesto

descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar un edema, que comprende la administración del compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

5

También se describe un método para promover la diuresis, que comprende la administración del compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

10 También se describe un método para promover la natriuresis, que comprende la administración del compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para promover la saluresis, que comprende la administración del compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

15 También se describen tratamientos que comprenden el uso de osmolitos junto con bloqueantes de los canales de sodio de fórmula (II) que son más potentes, más específicos, y/o se absorben menos rápidamente de las superficies de la mucosa, y/o son menos reversibles en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamilo, y fenamilo.

20 También se describen tratamientos que usan bloqueantes de los canales de sodio de fórmula (II) que son más potentes y/o se absorben menos rápidamente y/o presentan una menor reversibilidad, en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamilo, y fenamilo cuando se administran con un potenciador osmótico. Por tanto, dichos bloqueantes de los canales de sodio, cuando se usan junto con osmolitos, proporcionan una semi-vida farmacodinámica prolongada sobre las superficies de la mucosa en comparación con cualquiera de los compuestos usados individualmente.

También se describen tratamientos que usan bloqueantes de los canales de sodio de fórmula (II) y osmolitos, junto con los cuales se absorben menos rápidamente de las superficies de la mucosa, en particular de las superficies de las vías respiratorias, en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamilo y fenamilo.

30

Es otro objeto de la invención proporcionar composiciones que contienen bloqueantes de los canales de sodio de fórmula (II) y osmolitos.

35 También se describe un método para tratar una enfermedad que mejora mediante el incremento de la eliminación mucociliar y la hidratación de la mucosa que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) como se define en el presente documento y un osmolito a un sujeto que necesite el incremento de la eliminación mucociliar y la hidratación de la mucosa.

40 También se describe un método para inducir el esputo con fines diagnósticos, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) como se define en el presente documento y un osmolito a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar el ántrax, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) como se define en el presente documento y un osmolito a un sujeto que lo necesite.

45

También se describe un método de tratamiento profiláctico, profiláctico tras exposición, preventivo o terapéutico frente a enfermedades o dolencias provocadas por patógenos, en particular patógenos que puedan ser usados en bioterrorismo, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) a un sujeto que lo necesite.

50

Los objetos de la invención también se pueden conseguir con una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) como se define en el presente documento y un compuesto osmótico activo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos de fórmula (II) son más potentes y/o se absorben menos rápidamente de las superficies de la mucosa, en particular de las superficies de las vías respiratorias, y/o menos reversibles por interacciones con los ENaC en comparación con compuestos tales como la amilorida, benzamilo y fenamilo. Por tanto, los compuestos de fórmula (II) tienen una semi-vida más prolongada

sobre las superficies de la mucosa en comparación con estos compuestos.

La presente invención también se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos englobados por la fórmula (II) se convierten *in vivo* en sus derivados metabólicos que tienen una eficacia reducida para bloquear los canales de sodio en comparación con el compuesto parental administrado, después de que se absorban en las superficies de la mucosa tras su administración. Esta propiedad importante significa que los compuestos tendrán una menor tendencia a provocar efectos secundarios no deseables al bloquear los canales de sodio situados en localizaciones no selectivas en el cuerpo del receptor, por ejemplo, en los riñones.

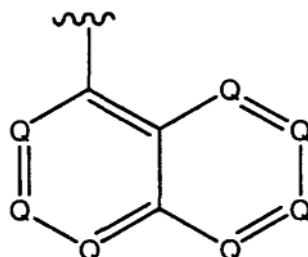
10 La presente invención también se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos englobados por la fórmula (II) son selectivos para los riñones y así se pueden usar como agentes cardiovasculares.

Ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El cloro y el bromo son los halógenos preferidos. El cloro es particularmente preferido. Esta descripción se puede aplicar al término "halógeno" como se usa a lo largo de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "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 subintervalos entre medias, tales como: 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono. El término "alquilo" engloba todos los tipos de dichos grupos, por ejemplo, grupos alquilo lineales, ramificados, y cíclicos. Esta descripción se puede aplicar al término "alquilo inferior" como se usa a lo largo de la presente divulgación. Ejemplos de grupos alquilo inferiores adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, etc.

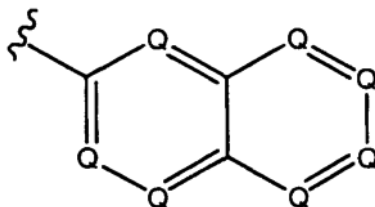
Los sustituyentes para el grupo fenilo incluyen halógenos. Sustituyentes halógeno particularmente preferidos son el cloro y el bromo.

En una forma de realización preferida, A<sup>1</sup> es



30 en la que cada Q es, independientemente, C-H, C-R<sup>5</sup>, o C-R<sup>6</sup>, con la condición de que al menos un Q sea C-R<sup>5</sup>. Por tanto, Q puede ser 1, 2, 3, 4, 5, o 6 C-H. Por tanto, Q puede ser 1, 2, 3, 4, 5, o 6 C-R<sup>6</sup>. En una forma de realización particularmente preferida, cada R<sup>6</sup> es H.

35 En otra forma de realización preferida, A<sup>1</sup> es

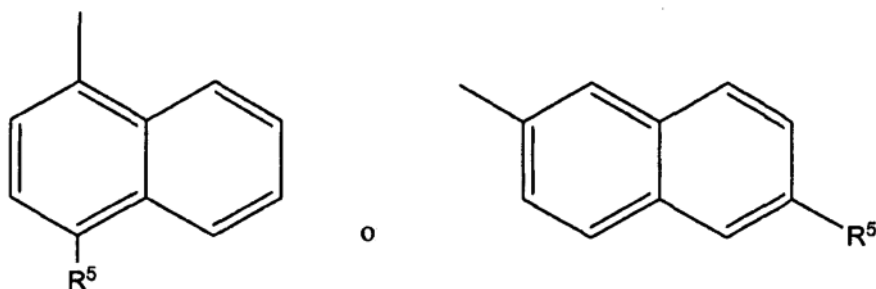


40 en la que cada Q es, independientemente, C-H, C-R<sup>5</sup>, C-R<sup>6</sup>, con la condición de que al menos un Q sea C-R<sup>5</sup>. Por tanto, Q puede ser 1, 2, 3, 4, 5, o 6 C-H.

Por tanto, Q puede ser 1, 2, 3, 4, 5, o 6 C-R<sup>6</sup>. En una forma de realización particularmente preferida, cada R<sup>6</sup> es H.

En una forma de realización preferida un Q es C-R<sup>5</sup> y los Q restantes son C-H.

En otra forma de realización preferida A<sup>1</sup> está representada por la fórmula:

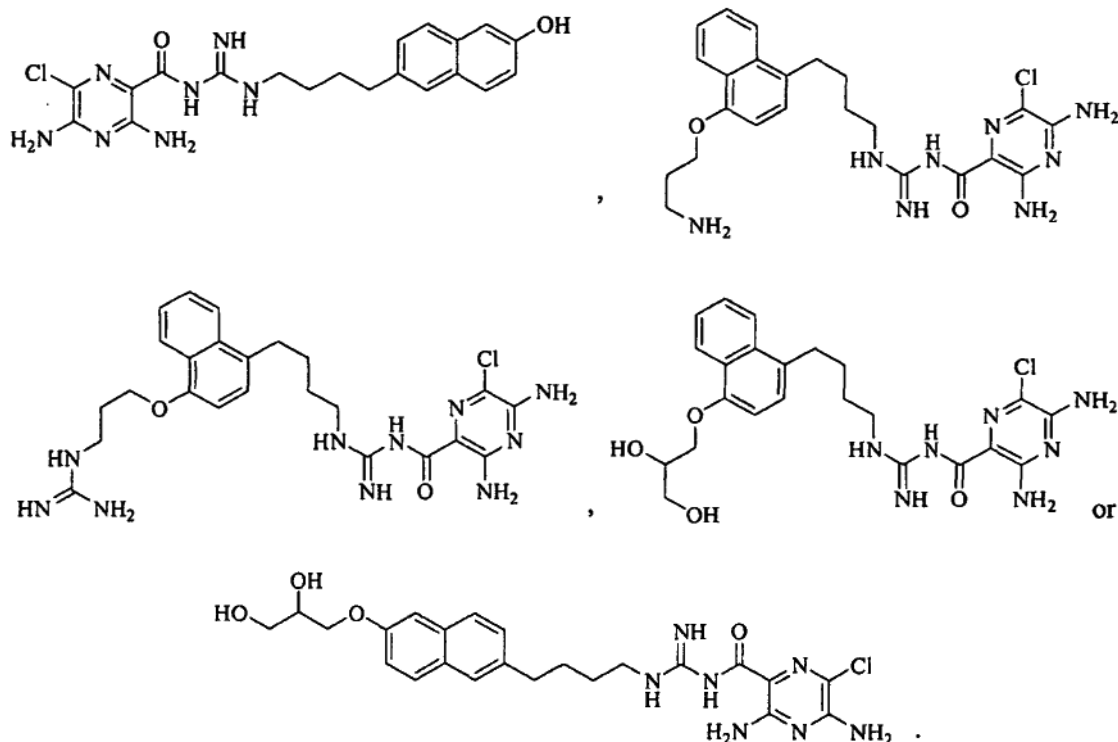


5

En otra forma de realización preferida R<sup>5</sup> es Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CAP, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-CAP, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(Z)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CAP, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>.

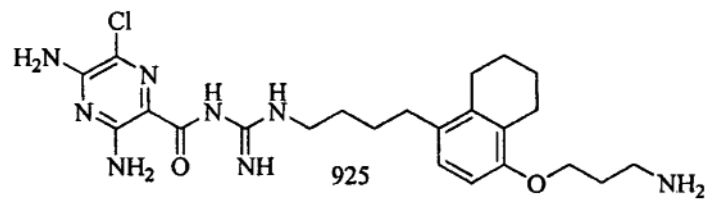
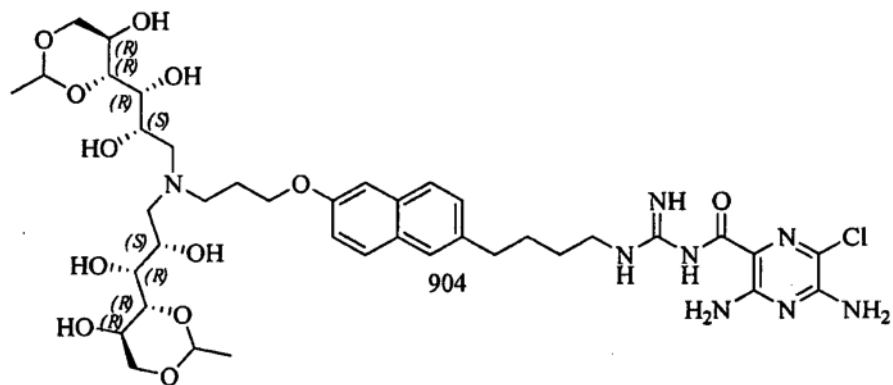
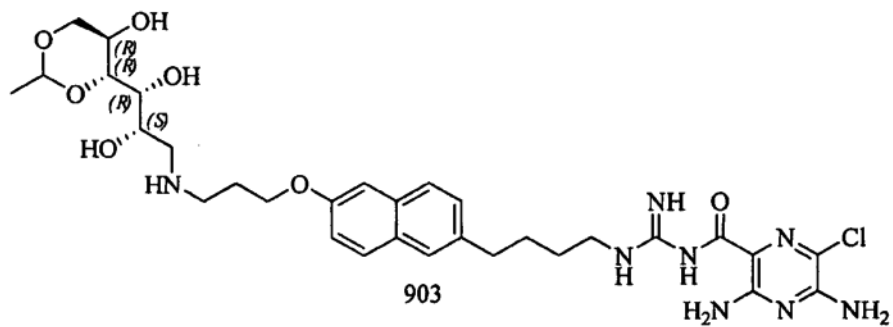
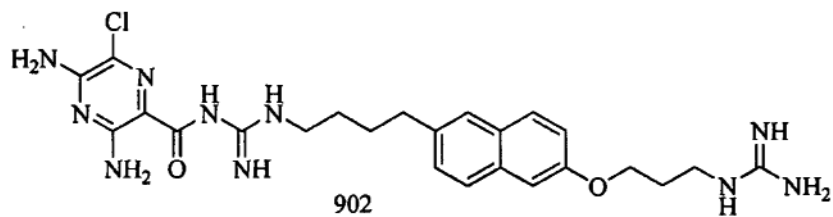
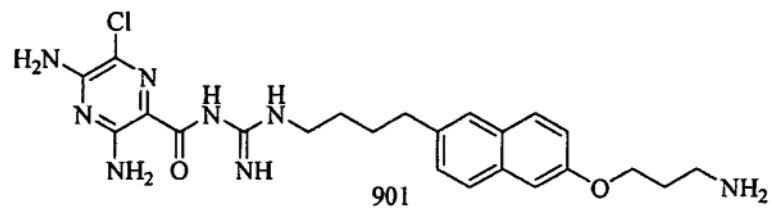
10 En otra forma de realización preferida CAP es -(Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>, o -CR<sup>10</sup>((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>)((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>).

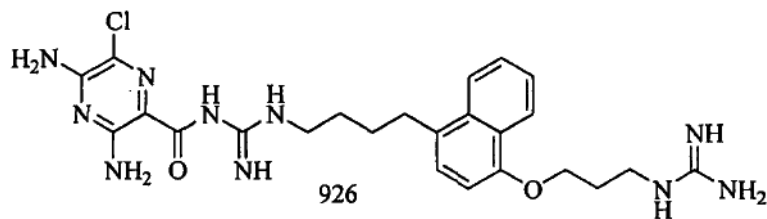
Compuestos preferidos de fórmula (II) son:



15

Compuestos preferidos adicionales de fórmula (II) son:





Sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos de la invención están presentes en grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente se puede referir a otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, en teoría, en cualquier forma de realización determinada puede haber presentes un gran número de compuestos. Por ejemplo,  $R^9$  contiene un sustituyente  $R^{13}$ .  $R^{13}$  puede contener un sustituyente  $R^{10}$  y  $R^{10}$  puede contener un sustituyente  $R^9$ . El experto en materia de química médica entiende que el número total de dichos sustituyentes está limitado de forma razonable por las propiedades deseadas del compuesto previsto. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o el log de P, propiedades de aplicación tales como su actividad frente a la diana prevista, y propiedades prácticas tales como su facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no de limitación,  $R^9$ ,  $R^{13}$  y  $R^{10}$  son sustituyentes recursivos en ciertas formas de realización. Normalmente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0 veces, en una forma de realización determinada. Más habitualmente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 12 o un menor número de veces en una forma de realización determinada. Más habitualmente todavía,  $R^9$  aparecerá de 0 a 8 veces en una forma de realización determinada,  $R^{13}$  aparecerá de 0 a 6 veces en una forma de realización determinada y  $R^{10}$  aparecerá de 0 a 6 veces en una forma de realización determinada. Incluso más habitualmente todavía,  $R^9$  aparecerá de 0 a 6 veces en una forma de realización determinada,  $R^{13}$  aparecerá de 0 a 4 veces en una forma de realización determinada y  $R^{10}$  aparecerá de 0 a 4 veces en una forma de realización determinada.

Los sustituyentes recursivos están incluidos en un aspecto previsto de la invención. El experto en materia de química médica entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una forma de realización de la invención, su número total se determinará como se ha expuesto anteriormente.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar y usar en forma de base libre. De manera alternativa, los compuestos se pueden preparar y usar en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen o mejoran la actividad biológica deseada del compuesto parental y no confieren efectos toxicológicos no deseados. Ejemplos de dichas sales son (a) sales de adición ácida con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo, y yodo.

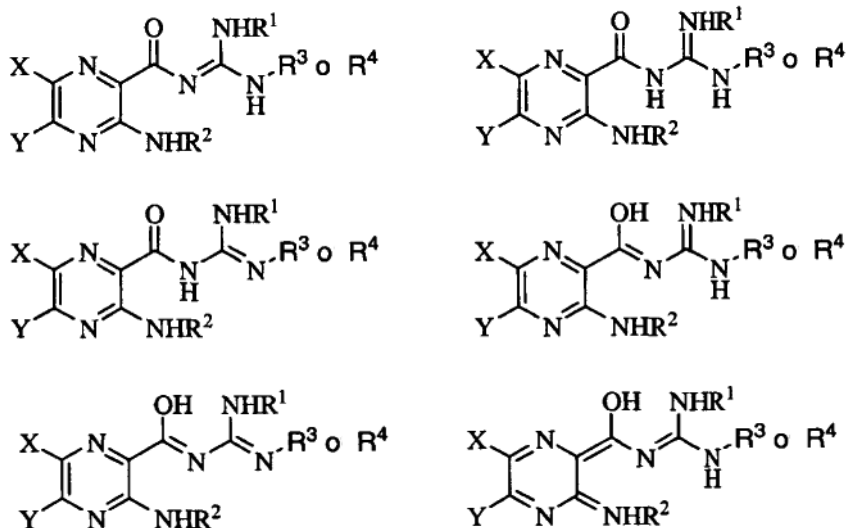
Cabe señalar que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos dentro del alcance de la fórmula II están englobados por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se usa en el presente documento, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir con diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre conformeros diferentes de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa

en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o un solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre conformeros diferentes de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de fórmula II y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe orden a gran escala de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de 2 nm o inferior. Se pueden usar aditivos, incluidos disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de fórmula II y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de fórmula II pueden existir en diferentes formas tautoméricas. El experto en la materia reconoce que las amidinas, amidas, guanidinas, ureas, tioureas, heterociclos y similares pueden existir en formas tautoméricas. A modo de ejemplo y no de limitación, los compuestos de fórmula II pueden existir en diversas formas tautoméricas como se muestra a continuación.



20

Todas las posibles formas tautoméricas de las amidinas, amidas, guanidinas, ureas, tioureas, heterociclos y similares de todas las formas de realización de la fórmula II están dentro del alcance de la presente invención.

25 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento en general siguen el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para representar la configuración absoluta de la molécula en torno a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada por el compuesto, con S, (-), o l que significa que el compuesto es levógiro mientras que un compuesto con los prefijos R, (+), o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos excepto por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, o una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no haya estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químicos. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies

40



enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante la resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando  
 5 agentes de resolución ópticamente activos ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y su separación mediante cristalización fraccionada u otros  
 10 métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros esencialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión,  
 15 puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades diferentes. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

Sin querer estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de fórmula II funcionan *in vivo* como bloqueantes de los canales de sodio. Al bloquear los canales de sodio epiteliales presentes en las superficies  
 20 de la mucosa, los compuestos de fórmula II reducen la absorción de agua por parte de las superficies de la mucosa. Este efecto incrementa el volumen de líquidos protectores sobre las superficies de la mucosa, reequilibra el sistema, y de esta forma trata la enfermedad.

También se describen métodos de tratamiento que aprovechan las propiedades de los compuestos descritos en el  
 25 presente documento como se ha mencionado anteriormente. Así, los sujetos que se pueden tratar mediante los métodos incluyen, pero no están limitados a, pacientes afectados por fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pacientes con ventilación artificial, pacientes con neumonía aguda, etc. La presente invención se puede usar para obtener una muestra de esputo de un paciente mediante la administración de los compuestos activos en al menos un pulmón de un paciente, y a  
 30 continuación induciendo o recogiendo una muestra de esputo de ese paciente. Normalmente, la invención se administrará en las superficies mucosas respiratorias mediante aerosol (povos secos o líquidos) o lavado.

Los sujetos que se pueden tratar mediante el método también incluyen pacientes a los que se les administra oxígeno suplementario por vía nasal (un régimen que tiende a secar las superficies de las vías respiratorias); pacientes  
 35 afectados con una enfermedad o una respuesta alérgica (por ejemplo, una respuesta alérgica al polen, polvo, pelo de animal o partículas, insectos o partículas de insectos, etc.) que afecta a las superficies de las vías respiratorias nasales; pacientes afectados por 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;  
 40 pacientes afectados por una enfermedad inflamatoria que afecta a las superficies de las vías respiratorias nasales; o pacientes afectados por sinusitis (en los que el agente o agentes activos se administran para promover el drenaje de las secreciones mucosas congestionadas en los senos paranasales mediante la administración de una cantidad eficaz para promover el drenaje del fluido congestionado en los senos paranasales), o rinosinusitis combinada. La invención se puede administrar a las superficies rino-sinusales mediante administración por vía tópica, incluyendo  
 45 aerosoles y gotas.

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

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de una variedad de funciones relacionadas con el sistema cardiovascular. Así, los compuestos de la presente invención son útiles para su uso  
 55 como agentes antihipertensivos. Los compuestos también se pueden usar para reducir la presión sanguínea y tratar edemas. 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  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la ACE, inhibidores de la HMGCoA reductasa, bloqueantes de los canales de calcio y otros agentes cardiovasculares para tratar la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y reducir la mortalidad cardiovascular.

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

5 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos usados para preparar las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de base libre farmacéuticamente aceptable. Debido a que la base libre del compuesto por lo general es menos soluble en soluciones acuosas que la sal, las composiciones de base libre se emplean para proporcionar una liberación más prolongada del agente activo en los pulmones. Un agente activo presente en los pulmones en forma particulada que no se haya disuelto en una solución no es capaz de inducir una  
10 respuesta fisiológica, pero sirve como depósito de fármaco biodisponible que se disuelve gradualmente en solución.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula II en un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una solución portadora acuosa). En general, el compuesto de fórmula II está incluido en la composición en una cantidad eficaz para inhibir la reabsorción de agua  
15 por las superficies de la mucosa.

Sin querer estar limitados a ninguna teoría particular, se cree que los bloqueantes de los canales de sodio de la presente invención bloquean los canales de sodio epiteliales presentes en las superficies de la mucosa. Los bloqueantes de los canales de sodio, descritos en el presente documento, reducen la absorción de sal y agua por las  
20 superficies de la mucosa. Este efecto incrementa el volumen de líquidos protectores sobre las superficies de la mucosa, reequilibra el sistema, y de esta forma trata la enfermedad. Este efecto se potencia cuando se usa en combinación con osmolitos.

Los compuestos de fórmula II también se pueden usar junto con osmolitos, reduciendo así la dosis de compuesto  
25 necesaria para rehidratar las superficies de la mucosa. Esta propiedad importante significa que el compuesto tendrá una menor tendencia a provocar efectos secundarios no deseables al bloquear los canales de sodio situados en localizaciones no selectivas en el cuerpo del receptor, por ejemplo, en los riñones cuando se usa en combinación con un osmolito.

30 Los osmolitos activos de la presente invención son moléculas o compuestos osmóticamente activos (es decir, son "osmolitos"). Los compuestos "osmóticamente activos" de la presente invención son impermeables a membranas (es decir, esencialmente no absorbibles) sobre la superficie epitelial de las vías respiratorias o pulmonares. Los términos "superficie de las vías respiratorias" y "superficie pulmonar", como se usan en el presente documento, incluyen superficies de las vías respiratorias pulmonares tales como los bronquios y bronquiolos, superficies alveolares, y  
35 superficies nasales y sinusales. Los compuestos activos de la presente invención pueden ser osmolitos iónicos (es decir, sales), o pueden ser osmolitos no iónicos (es decir, azúcares, alcoholes de azúcares, y osmolitos orgánicos). Específicamente está previsto que estén incluidas ambas formas racémicas de los compuestos activos, que son racémicos en la naturaleza, dentro del grupo de compuestos activos que son útiles en la presente invención. Cabe señalar que todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos y pseudopolimorfos y  
40 mezclas racémicas de los compuestos osmóticamente activos están englobados por la presente invención.

Los osmolitos activos útiles en la presente invención que son osmolitos iónicos incluyen cualquier sal de un anión farmacéuticamente aceptable y un catión farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, cualquiera (o ambos) del anión y del catión son no absorbibles (es decir, osmóticamente activos y no sometidos a transporte activo rápido) en  
45 relación con las superficies de las vías respiratorias en las que se administran. Dichos compuestos incluyen, pero no están limitados a, aniones y cationes que están contenidos en las sales aprobadas para su comercialización por la FDA, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg. 1457 (19<sup>a</sup> Ed. 1995), y que se pueden usar en cualquier combinación incluyendo sus combinaciones convencionales.

50 Los aniones osmóticamente activos y farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para llevar a cabo la presente invención incluyen, pero no están limitados a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato (alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (1,2-etanodisulfonato), fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato (p-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-  
55 di(deshidroabietil)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, nitrito, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato o difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), trietoduro, bicarbonato, etc. Aniones particularmente preferidos incluyen cloruro, sulfato, nitrato, gluconato, yoduro, bicarbonato, bromuro, y fosfato.

- Los cationes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para llevar a cabo la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cationes orgánicos tales como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil D-glucamina), procaína, D-lisina, L-lisina, D-arginina, L-arginina, trietilamonio, N-metil D-glicerol, y similares. Cationes orgánicos particularmente preferidos son cationes orgánicos de 3 carbonos, 4 carbonos, 5 carbonos y 6 carbonos. Cationes metálicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen pero no están limitados a aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, hierro, amonio, y similares. Cationes particularmente preferidos incluyen sodio, potasio, colina, litio, meglumina, D-lisina, amonio, magnesio, y calcio.
- 10 Ejemplos específicos de sales osmóticamente activas que se pueden usar con los bloqueantes de canales de sodio descritos en el presente documento para llevar a cabo la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de colina, yoduro de colina, cloruro de litio, cloruro de meglumina, cloruro de L-lisina, cloruro de D-lisina, cloruro de amonio, sulfato de potasio, nitrato de potasio, gluconato de potasio, yoduro de potasio, cloruro férrico, cloruro ferroso, bromuro de potasio, etc. Para llevar a cabo la presente invención se puede usar cualquiera de una única sal o de una combinación de sales diferentes osmóticamente activas. Se prefieren combinaciones de sales diferentes. Cuando se usan sales diferentes, uno del anión o del catión pueden ser iguales entre las diferentes sales.
- 15 20 Los compuestos osmóticamente activos de la presente invención también incluyen osmolitos no iónicos tales como azúcares, alcoholes de azúcares, y osmolitos orgánicos. Los azúcares y alcoholes de azúcares útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, azúcares de 3 carbonos (por ejemplo, glicerol, dihidroxiacetona); azúcares de 4 carbonos (por ejemplo, tanto las formas D como L de la eritrosa, treosa, y eritrolulosa); azúcares de 5 carbonos (por ejemplo, tanto las formas D como L de la ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, psicosa, fructosa, sorbosa, y tagatosa); y azúcares de 6 carbonos (por ejemplo, tanto las formas D como L de la altosa, alosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, y talosa, y las formas D y L de la alo-heptulosa, alo-hepulosa, gluco-heptulosa, mano-heptulosa, gulo-heptulosa, ido-heptulosa, galacto-heptulosa, talo-heptulosa). Azúcares adicionales útiles en la práctica de la presente invención incluyen la rafinosa, oligosacáridos de la serie de la rafinosa, y la estaquiosa. Las formas D y L de la forma reducida de cada azúcar/alcohol de azúcar útiles en la presente invención también son compuestos activos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la glucosa, cuando se reduce, se convierte en sorbitol; dentro del alcance de la invención, el sorbitol y otras formas reducidas de los azúcares/alcoholes de azúcares (por ejemplo, manitol, dulcitol, arabitol) son por consiguiente compuestos activos de la presente invención.
- 30 35 Compuestos osmóticamente activos de la presente invención incluyen además la familia de osmolitos no iónicos denominada "osmolitos orgánicos". El término "osmolitos orgánicos" se utiliza generalmente para referirse a moléculas que se usan para controlar la osmolalidad intracelular en el riñón. Véase, por ejemplo, J.S. Handler y col., Comp. Biochem. Physiol, 117, 301-306 (1997); M. Burg, Am. J. Physiol. 268, F983-F996 (1995). Aunque el inventor no quiere limitarse a ninguna teoría particular de la invención, parece que estos osmolitos orgánicos son útiles para controlar el volumen extracelular sobre las superficies de las vías respiratorias/pulmonares. Los osmolitos orgánicos útiles como compuestos activos en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, tres clases de compuestos principales: polioles (alcoholes polihídricos), metilaminas, y aminoácidos. Los osmolitos orgánicos de tipo poliol considerados útiles en la práctica de esta invención incluyen, pero no están limitados a, inositol, mio-inositol y sorbitol. Los osmolitos orgánicos de tipo metilamina útiles en la práctica de la invención incluyen, pero no están limitados a, colina, betaína, carnitina (las formas L-, D- y DL), fosforilcolina, lisofosforilcolina, glicerofosforilcolina, creatina y fosfato de creatina. Los osmolitos orgánicos de tipo aminoácido de la invención incluyen, pero no están limitados a, las formas D- y L- de la glicina, alanina, glutamina, glutamato, aspartato, prolina y taurina. Osmolitos útiles adicionales en la práctica de la invención incluyen tihulosa y sarcosina. Se prefieren los osmolitos orgánicos de mamíferos, siendo los más preferidos los osmolitos orgánicos humanos. No obstante, ciertos osmolitos orgánicos son de origen bacteriano, de levaduras, y de animales marinos, y estos compuestos también son compuestos activos útiles dentro del alcance de la presente invención.
- 40 45 50
- Bajo ciertas circunstancias se puede administrar un precursor de un osmolito a un sujeto; por consiguiente, estos compuestos también son útiles en la práctica de la invención. El término "precursor de un osmolito" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se convierte en un osmolito mediante una etapa metabólica, ya sea catabólica o anabólica. Los precursores de osmolitos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, glucosa, polímeros de glucosa, glicerol, colina, fosfatidilcolina, liso-fosfatidilcolina y fosfatos inorgánicos, que son precursores de polioles y metilaminas. Los precursores de osmolitos de tipo aminoácido dentro del alcance de esta invención incluyen proteínas, péptidos y poliaminoácidos, que se hidrolizan para dar aminoácidos osmolíticos, y

precursores metabólicos que se pueden convertir en aminoácidos osmolíticos mediante una etapa metabólica tal como transaminación. Por ejemplo, un precursor del aminoácido glutamina es la poli-L-glutamina, y un precursor del glutamato es el ácido poli-L-glutámico.

5 También están previstos dentro del alcance de esta invención los osmolitos o precursores de osmolitos químicamente modificados. Dichas modificaciones químicas incluyen la unión al osmolito (o a su precursor) de un grupo químico adicional que altera o potencia el efecto del osmolito o del precursor del osmolito (por ejemplo, inhibe la degradación de la molécula de osmolito). Dichas modificaciones químicas se han utilizado con fármacos y profármacos y son conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, patentes de Estados Unidos N° 4.479.932 y  
 10 4.540.564; Shek, E. y col., J. Med. Chem. 19:113-117 (1976); Bodor, N. y col., J. Pharm. Sci. 67:1045-1050 (1978); Bodor, N. y col., J. Med. Chem. 26:313-318 (1983); Bodor, N. y col., J. Pharm. Sci. 75:29-35 (1986).

En general, se prefieren compuestos osmóticamente activos de la presente invención (tanto iónicos como no iónicos) que no promuevan, o de hecho impidan o retrasen, el crecimiento bacteriano.

15

Los compuestos de fórmula II descritos en el presente documento y los compuestos osmóticamente activos descritos en el presente documento se pueden administrar en cualquier orden y/o de manera simultánea a las superficies de la mucosa tales como las superficies del ojo, de la nariz, y de las vías respiratorias, incluyendo los conductos nasales, los senos paranasales y los pulmones de un sujeto mediante cualquier medio adecuado conocido en la  
 20 técnica, tal como mediante gotas nasales, nieblas, aerosoles, canulación nasal nocturna continua, etc. En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula II y los compuestos osmóticamente activos de la presente invención se administran simultáneamente mediante lavado transbroncoscópico. En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I), fórmula II, o fórmula III y los compuestos osmóticamente activos de la presente invención se depositan sobre las superficies de las vías respiratorias del pulmón mediante la  
 25 administración por inhalación de partículas respirables de aerosol constituidas de los compuestos de fórmula II y los compuestos osmóticamente activos, en los que los compuestos de fórmula II pueden anteceder o seguir a la administración independiente de un compuesto osmóticamente activo dentro de un período de tiempo suficientemente corto para que sus efectos sean aditivos. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas. Se conocen numerosos inhaladores para la administración de partículas en aerosol en los pulmones de un sujeto.

30 En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula II y los compuestos osmóticamente activos se pueden administrar de forma simultánea como se define en el presente documento.

Los compuestos de fórmula II y compuestos osmóticamente activos de la presente invención se administran secuencialmente (en cualquier orden) o simultáneamente a un sujeto que lo necesite. Como se usa en el presente  
 35 documento, el término "simultáneamente" significa suficientemente próximo en el tiempo para producir un efecto combinado (es decir, simultáneamente puede ser concurrentemente, o pueden ser dos o más acontecimientos que se producen en un corto período de tiempo antes o después el uno del otro). Simultáneamente también engloba la administración de los compuestos de fórmula II y osmolitos como mezcla o solución de los dos componentes así como cuando se administran con dos nebulizadores diferentes. Un ejemplo sería la administración del compuesto 1  
 40 en un nebulizador, y solución salina hipertónica en un segundo nebulizador conectado mediante una pieza en forma de T. Cuando se administra con otros agentes activos, los compuestos activos de la presente invención pueden funcionar como vehículo o portador para el otro agente activo, o simplemente se pueden administrar simultáneamente con el otro agente activo. El compuesto activo de la presente invención se puede usar como vehículo seco o líquido para la administración de los otros principios activos en las superficies de las vías  
 45 respiratorias. Esos otros agentes activos se pueden administrar para tratar la enfermedad o trastorno para los que están destinados, en sus formas y dosificaciones convencionales, en combinación con los compuestos activos de la presente invención, de los que se puede pensar que sirven de vehículo o portador para el otro agente activo. Se puede emplear cualquiera de esos otros principios activos, en particular cuando la hidratación de las superficies de las vías respiratorias (es decir, la actividad de los compuestos osmóticamente activos de la presente invención)  
 50 facilita la actividad del otro principio activo (por ejemplo, al facilitar o mejorar la captación del principio activo, al contribuir al mecanismo de acción del otro principio activo, o mediante cualquier otro mecanismo). En una forma de realización preferida de la invención, cuando el compuesto activo de la presente invención se administra simultáneamente con otro agente activo, el compuesto activo de la presente invención tiene un efecto aditivo con respecto al otro agente activo; es decir, el efecto deseado del otro agente activo se potencia mediante la  
 55 administración simultánea de los compuestos activos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula II de la presente invención también son útiles para tratar infecciones transmitidas por el aire. Ejemplos de infecciones transmitidas por el aire incluyen, por ejemplo, RSV. Los compuestos de fórmula II de la presente invención también son útiles para tratar una infección por ántrax. La presente invención se refiere al uso de

los compuestos de fórmula II de la presente invención para el tratamiento profiláctico, profiláctico tras exposición, preventivo o terapéutico frente a enfermedades o dolencias provocadas por patógenos. En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula II para su uso en el tratamiento profiláctico, profiláctico tras exposición, preventivo o terapéutico frente a enfermedades o dolencias provocadas por patógenos que pueden ser usados en bioterrorismo.

En los últimos años se han puesto en marcha diversos programas de investigación y medidas de defensa frente a agentes biológicos para tratar las preocupaciones acerca del uso de agentes biológicos en actos de terrorismo. Estas medidas están destinadas a abordar las preocupaciones relativas al bioterrorismo o al uso de microorganismos o toxinas biológicas para matar personas, propagar el miedo, y alterar a la sociedad. Por ejemplo, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ha desarrollado un Plan Estratégico para la Investigación de Defensas contra Agentes Biológicos (Strategic Plan for Biodefense Research) en el que se esbozan los planes para abordar las necesidades de investigación en el amplio campo del bioterrorismo y de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. Según el plan, la exposición deliberada de la población civil de los Estados Unidos a esporas de *Bacillus anthracis* puso de manifiesto una falla en la preparación general del país contra el bioterrorismo. Por otra parte, el informe detalla que los ataques ponen al descubierto una necesidad no satisfecha de ensayos de diagnóstico rápido, vacunas e inmunoterapias para prevenir, y fármacos y compuestos biológicos para curar enfermedades provocadas por los agentes de bioterrorismo.

Gran parte de la atención de los diversos esfuerzos de investigación se han centrado en estudiar la biología de los patógenos identificados como potencialmente peligrosos como agentes de bioterrorismo, estudiando la respuesta del hospedador frente a dichos agentes, desarrollando vacunas frente a enfermedades infecciosas, evaluando los tratamientos disponibles actualmente en investigación frente a dichos agentes, y el desarrollo de diagnósticos para identificar los signos y síntomas de estas amenazas. Estos efectos son loables pero, dado el gran número de patógenos que se han identificado como potencialmente disponibles para bioterrorismo, aún no han sido capaces de proporcionar respuestas satisfactorias para todas las posibles amenazas por bioterrorismo. Además, muchos de los patógenos identificados como potencialmente peligrosos como agentes de bioterrorismo no proporcionan incentivos económicos adecuados para el desarrollo de medidas terapéuticas preventivas por parte de la industria. Por otra parte, incluso si hubiera disponibles medidas preventivas tales como vacunas para cada uno de los patógenos que se pueden usar en bioterrorismo, el coste de administrar todas esas vacunas a la población general sería prohibitivo.

Hasta que haya disponibles tratamientos convenientes y eficaces frente a cada amenaza bioterrorista, existe una necesidad de tratamientos preventivos, profilácticos o terapéuticos que puedan impedir o reducir el riesgo de infección por agentes patógenos.

También se describen esos métodos de tratamiento profiláctico. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento profiláctico que comprende la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de los compuestos de fórmula II a un individuo en necesidad de tratamiento profiláctico frente a infección por uno o más patógenos transmitidos por el aire. Un ejemplo particular de un patógeno transmitido por aire es el ántrax.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento profiláctico para reducir el riesgo de infección por un patógeno transmitido por el aire que puede provocar una enfermedad en un ser humano, dicho método que comprende la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula II en los pulmones del ser humano que pueda estar en riesgo de infección por el patógeno transmitido por el aire, pero es asintomático para la enfermedad, en la que la cantidad eficaz de un bloqueante de los canales de sodio y un osmolito es suficiente para reducir el riesgo de infección en el ser humano. Un ejemplo particular de un patógeno transmitido por el aire es el ántrax.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento profiláctico después de la exposición o un método de tratamiento terapéutico para tratar la infección por un patógeno transmitido por el aire que comprende la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula II a los pulmones de un individuo que necesite dicho tratamiento frente a la infección por un patógeno transmitido por el aire. Los patógenos frente a los que se puede proporcionar protección mediante los métodos de tratamiento profiláctico después de la exposición, de rescate o terapéutico de la invención incluyen cualquier patógeno que pueda entrar en el cuerpo a través de la boca, la nariz o las vías respiratorias nasales, pasando así hacia los pulmones. Normalmente, los patógenos serán patógenos transmitidos por el aire, bien naturalmente o por aerosolización. Los patógenos pueden ser de origen natural o se pueden haber introducido intencionadamente en el medio ambiente después de su aerosolización u otro método de introducción de los patógenos en el medio ambiente. Muchos patógenos que no se transmiten naturalmente por el aire se han aerosolizado o se pueden aerosolizar para su uso en bioterrorismo. Los patógenos

- para los cuales puede ser útil el tratamiento incluyen, pero no están limitados a, los patógenos de prioridad de categoría A, B y C como se expone en el NIAID. Estas categorías en general corresponden a las listas compiladas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)). Tal y como disponen los CDC, los agentes de Categoría A son aquellos que se pueden diseminar o transmitir fácilmente de persona a persona, provocan una alta mortalidad, con potencial para un impacto sanitario público importante. Los agentes de Categoría B son los siguientes en prioridad e incluyen aquellos que son moderadamente fáciles de diseminar y provocan una morbilidad moderada y una baja mortalidad. La Categoría C consiste en patógenos emergentes que se podrían manipular genéticamente para su diseminación masiva en el futuro debido a su disponibilidad, facilidad de producción y diseminación, y potencial para una alta morbilidad y mortalidad. Ejemplos particulares de estos patógenos son el ántrax y la peste. Patógenos adicionales frente a los que se puede proporcionar protección o se puede reducir su riesgo de infección incluyen los virus de la gripe, rinovirus, adenovirus y virus sincitiales respiratorios, y similares. Un patógeno frente al cual se podría proporcionar protección es el coronavirus que se cree que provoca el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS).
- 15 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con un agonista del receptor P2Y2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (también denominado a veces en el presente documento como "agente activo"). La composición además puede comprender un agonista del receptor P2Y2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (también denominado a veces en el presente documento como "agente activo"). El agonista del receptor P2Y2 normalmente 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. Agonistas del receptor P2Y2 adecuados se describen en las columnas 9-10 de las patentes de Estados Unidos 6.264.975, 5.656.256 y 5.292.498.

- También se pueden usar broncodilatadores en combinación con los compuestos de la presente invención. Estos broncodilatadores incluyen, pero no están limitados a, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos que incluyen pero no están limitados a epinefrina, isoproterenol, fenoterol, albutereol, terbutalina, pirbuterol, bitolterol, metaproterenol, iosetarina, xinafoato de salmeterol, así como los agentes anticolinérgicos que incluyen pero no están limitados a bromuro de ipratropio, así como compuestos tales como teofilina y aminofilina. Estos compuestos se pueden administrar de acuerdo con técnicas conocidas, antes de o simultáneamente con los compuestos activos descritos en el presente documento.

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

- Los compuestos activos desvelados en el presente documento se pueden administrar a las superficies de la mucosa por cualquier medio adecuado, incluyendo por vía tópica, oral, rectal, vaginal, ocular y dérmica, etc. Por ejemplo, para tratar el estreñimiento, los compuestos activos se pueden administrar por vía oral o rectal en la superficie de la mucosa gastrointestinal. El compuesto activo se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable en cualquier forma adecuada, tal como solución salina estéril fisiológica o diluida o solución tópica, en forma de gota, comprimido o similar para la administración por vía oral, como supositorio para la administración por vía rectal o genito-ureteral, etc. Se pueden incluir excipientes en la formulación para mejorar la solubilidad de los compuestos activos, si así se desea.

- Los compuestos activos desvelados en el presente documento se pueden administrar a las superficies de las vías respiratorias de un paciente por cualquier medio adecuado, que incluye en forma de spray, nieblas, o gotas de los compuestos activos en un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como soluciones salinas fisiológicas o diluidas o agua destilada. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden preparar en forma de formulaciones y se pueden administrar como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.789.391 de Jacobus.

- Los agentes activos particulados sólidos o líquidos preparados para la puesta en práctica de la invención pueden incluir, como se ha indicado anteriormente, partículas de tamaño respirable o no respirable; es decir, para partículas respirables, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para que pasen a través de la boca y la laringe tras su inhalación y hacia los bronquios y alveolos de los pulmones, y para partículas no respirables, partículas suficientemente grandes para que queden retenidas en los conductos de las vías respiratorias nasales en lugar de pasar a través de la laringe y hacia los bronquios y alveolos de los pulmones. En general, las partículas que tienen un tamaño que oscila entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  aproximadamente (más en particular, un tamaño inferior a 4,7  $\mu\text{m}$

aproximadamente) son respirables. Partículas de tamaño no respirable son mayores a 5 µm aproximadamente, hasta el tamaño de gotas visibles. Así, para la administración por vía nasal, para garantizar la retención en la cavidad nasal, se puede usar un tamaño de partícula en el intervalo de 10-500 µm.

- 5 En la fabricación de una formulación de acuerdo con la invención, los agentes activos o las sales fisiológicamente aceptables o sus bases libres normalmente se mezclan con, entre otros, un vehículo aceptable. Naturalmente, el vehículo debe ser compatible con los demás principios de la formulación y no debe ser deletéreo para el paciente. El vehículo debe ser sólido o líquido, o ambos, y preferentemente se formula con el compuesto como formulación de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula, que puede contener del 0,5 % al 99 % en peso del compuesto activo.
- 10 En las formulaciones de la invención se pueden incorporar uno o más compuestos activos, formulaciones que se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas de farmacia muy conocidas que consisten esencialmente en la mezcla de los componentes.

- Se pueden preparar composiciones que contengan partículas secas respirables o no respirables de agente activo micronizado por molienda del agente activo seco con un mortero y una mano, y a continuación pasando la composición micronizada a través de un tamiz de calibre 400 para romper o separar los aglomerados grandes.
- 15

- La composición particulada de agente activo opcionalmente puede contener 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 (por ejemplo, una relación de 1 a 1 en peso).
- 20

- Los compuestos activos desvelados en el presente documento se pueden administrar a las superficies de las vías respiratorias que incluyen los conductos nasales, senos paranasales y pulmones de un sujeto por un medio conocido en la técnica, tales como mediante gotas nasales, nieblas, etc. En una forma de realización de la invención, los compuestos activos de la presente invención se administran mediante lavado transbroncoscópico. En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos activos de la presente invención se depositan sobre las superficies de las vías respiratorias del pulmón mediante la administración de una suspensión en aerosol de partículas respirables constituidas del compuesto activo, que el sujeto inhala. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas. Para la administración de partículas en aerosol a los pulmones se conocen numerosos inhaladores.
- 25
- 30

- Se pueden emplear inhaladores tales como aquellos desarrollados por Inhale Therapeutic Systems, Palo Alto, California, Estados Unidos, incluyendo pero no limitados a los desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 5.740.794; 5.654.007; 5.458.135; 5.775.320; y 5.785.049. El Solicitante tiene la intención específica de que las divulgaciones de todas las referencias de patente citadas en el presente documento se incorporen en su totalidad en el presente documento por referencia. También se pueden emplear inhaladores tales como aquellos desarrollados por Dura Pharmaceuticals, Inc, San Diego, California, Estados Unidos, incluyendo pero no limitados a los desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 5.622.166; 5.577.497; 5.645.051; y 5.492.112. Además, se pueden emplear inhaladores como los desarrollados por Aradigm Corp, Hayward, California, Estados Unidos, incluidos pero no limitados a los desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 5.826.570; 5.813.397; 5.819.726; y 5.655.516. Estos aparatos son particularmente adecuados como inhaladores de partículas secas.
- 35
- 40

- Se pueden producir aerosoles de partículas líquidas que comprenden el compuesto activo por cualquier medio adecuado, tal como con un nebulizador en aerosol impulsado a presión (LC Star) o un nebulizador ultrasónico (Pari eFlow). Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.501.729. Los nebulizadores son dispositivos disponibles en el mercado que transforman soluciones o suspensiones del principio activo en una niebla de aerosol terapéutica por medio de la aceleración de gas comprimido, normalmente aire u oxígeno, a través de un orificio de Venturi estrecho o por medio de agitación ultrasónica. Las formulaciones adecuadas para su uso en nebulizadores consisten en el principio activo en un vehículo líquido, el principio activo que comprende hasta el 40 % en peso/peso de la formulación, pero preferentemente menos del 20 % en peso/peso. El vehículo normalmente es agua (y lo más preferentemente agua estéril libre de hidrógeno) o una solución alcohólica acuosa diluida. También se pueden usar vehículos de perfluorocarbono. Aditivos opcionales incluyen conservantes si la formulación no se prepara estéril, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, agentes aromatizantes, aceites volátiles, agentes tamponantes y tensioactivos.
- 45
- 50

- Los aerosoles de partículas sólidas que comprenden el compuesto activo asimismo se pueden producir con cualquier generador de aerosoles para medicamentos particulados sólidos. Los generadores de aerosoles para la administración de medicamentos particulados sólidos en un sujeto producen partículas que son respirables, como se ha explicado anteriormente, y generan un volumen de aerosol que contiene una dosis medida predeterminada de
- 55

medicamento en una cantidad adecuada para su administración a un ser humano. Un tipo ilustrativo de generador de un aerosol de particulados sólidos es un insuflador. Las formulaciones adecuadas para su administración mediante insuflación incluyen polvos triturados muy finos que se pueden administrar por medio de un insuflador o se pueden poner en la cavidad nasal para su aspiración. En el insuflador, el polvo (por ejemplo, una dosis medida eficaz para llevar a cabo los tratamientos descritos en el presente documento) está contenido en cápsulas o cartuchos, normalmente fabricados de gelatina o plástico, que se perforan o se abren *in situ* y el polvo se administra mediante la extracción con aire a través del dispositivo tras su inhalación o por medio de una bomba accionada manualmente. El polvo empleado en el insuflador consiste únicamente en el principio activo o en una mezcla de polvo que comprende el principio activo, un diluyente en polvo adecuado, tal como lactosa, y un tensioactivo opcional. El principio activo normalmente comprende del 0,1 al 100 % en peso/peso de la formulación. Un segundo tipo de generador de aerosol ilustrativo comprende un inhalador de dosis medida. Los inhaladores de dosis medida son dispensadores de aerosol presurizados, que contienen normalmente una formulación en suspensión o solución de principio activo en un propelente licuado. Durante su uso, estos dispositivos descargan la formulación a través de una válvula adaptada para suministrar un volumen medido, normalmente de 10 a 150  $\mu\text{l}$ , para producir una aerosolización de partículas finas que contienen el principio activo. Los propelentes adecuados incluyen algunos compuestos de clorofluorocarbono, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y sus mezclas. La formulación adicionalmente puede contener uno o más co-disolventes, por ejemplo, etanol, tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, antioxidantes y agentes aromatizantes adecuados.

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

25 La dosificación de los compuestos activos desvelados en el presente documento variará dependiendo de la dolencia a tratar y del estado del sujeto, pero generalmente estará entre 0,01, 0,03, 0,05, 0,1 y 1, 5, 10 o 20 mg aproximadamente del agente farmacéutico, depositados sobre las superficies de las vías respiratorias. La dosificación diaria se puede dividir entre una o múltiples administraciones de dosis unitarias. El objetivo es conseguir una concentración de agentes farmacéuticos sobre las superficies de las vías respiratorias del pulmón de entre  $10^{-9}$ - $10^4$  M.

En otra realización, se administran mediante la administración de una suspensión de aerosol de partículas respirables o no respirables (preferentemente partículas no respirables) constituidas de 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 incluida puede ser una cantidad suficiente para conseguir concentraciones disueltas de agente activo sobre las superficies de las vías respiratorias del sujeto de entre  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ , o  $10^{-7}$  aproximadamente y  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$  moles/litro aproximadamente, y más preferentemente entre  $10^{-9}$  aproximadamente y  $10^{-4}$  moles/litro aproximadamente.

40 La dosificación del compuesto activo variará dependiendo de la dolencia a tratar y del estado del sujeto, pero en general puede ser una cantidad suficiente para conseguir concentraciones disueltas de compuesto activo en las superficies de las vías respiratorias basales del sujeto de entre  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ , o  $10^{-7}$  aproximadamente y  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$  moles/litro aproximadamente, y más preferentemente entre  $10^{-9}$  aproximadamente y  $10^{-4}$  moles/litro aproximadamente. Dependiendo de la solubilidad de la formulación particular de compuesto activo administrado, la dosis diaria se puede dividir entre una o varias administraciones de dosis unitarias. La dosis diaria en peso puede oscilar entre 0,01, 0,03, 0,1, 0,5 o 1,0 y 10 o 20 miligramos de partículas de agente activo para un sujeto humano, dependiendo de la edad y dolencia del paciente. Una dosis unitaria preferida actualmente es de 0,5 mg aproximadamente de agente activo administrada en un régimen de 2-10 administraciones al día. La dosificación se puede suministrar en forma de unidad pre-ensada por cualquier medio adecuado (por ejemplo, encapsulación en una cápsula de gelatina).

En una forma de realización de la invención, la composición del agente activo particulado puede contener tanto una base libre de agente activo como una sal farmacéuticamente aceptable para proporcionar tanto una liberación temprana como una liberación sostenida de agente activo para su disolución en las secreciones de mucosidad de la nariz. Dicha composición sirve para proporcionar tanto un alivio temprano del paciente como un alivio prolongado con el tiempo. El alivio prolongado, al reducir el número de administraciones diarias necesarias, se espera que incremente la aquiescencia del paciente con el transcurso de tratamientos con agente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración en las vías respiratorias incluyen formulaciones



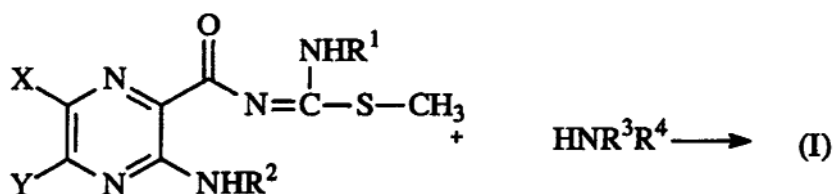
de soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. Véase, en general, J. Nairn, Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, capítulo 86 (19ª ed. 1995). Se pueden preparar formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración por vía nasal como se describe en las patentes de Estados Unidos 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, tales como mediante un simple pulverizador nasal con el agente activo en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina estéril o agua estéril. La administración puede ser con un nebulizador de aerosol impulsado a presión o un nebulizador ultrasónico. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 4.501.729 y 5.656.256. Las formulaciones adecuadas para su uso en una gota nasal o botella de aerosolización o en nebulizadores constan del principio activo en un vehículo líquido, el principio activo que comprende hasta el 40 % en peso/peso de la formulación, pero preferentemente menos del 20 % en peso/peso. Normalmente, el vehículo es agua (y lo más preferentemente agua estéril libre de pirógeno) o una solución alcohólica acuosa diluida, preferentemente preparada en una solución del 0,12 % al 0,8 % de cloruro sódico. Aditivos opcionales incluyen conservantes si la formulación no se prepara estéril, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, agentes aromatizantes, aceites volátiles, agentes tamponantes, agentes osmóticamente activos (por ejemplo, manitol, xilitol, eritritol) y tensioactivos.
- Las composiciones que contienen partículas secas respirables o no respirables de agente activo micronizado se pueden preparar moliendo el agente activo seco con un mortero y una mano, y a continuación pasando la composición micronizada a través de un tamiz de calibre 400 para romper o separar los aglomerados grandes.

La composición particulada opcionalmente puede contener 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 (por ejemplo, una relación de 1 a 1 en peso).

Los compuestos activos de fórmula II se pueden sintetizar según procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento sintético representativo se muestra en el esquema siguiente:

30



Estos procedimientos se describen, por ejemplo, en E.J. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (capítulo 3) en Amiloride and Its Analogs, pp. 25-36. Otros métodos de preparación de los compuestos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 3.313.813. Véase, en particular, los Métodos A, B, C, y D descritos en la patente de Estados Unidos 3.313.813. Métodos adicionales de preparación de los intermedios usados en la preparación de compuestos de la presente invención se desvelan en las patentes de Estados Unidos 7.064.129, Estados Unidos 6.858.615, Estados Unidos 6.903.105, WO 2004/073629, WO 2007/146869, y WO 2007/018640.

Se pueden usar varios ensayos para caracterizar los compuestos de la presente invención. A continuación se describen ensayos representativos. Entre los siguientes compuestos, aquellos que no entren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no formarán parte de la invención.

#### Medición *in vitro* de la actividad y reversibilidad del bloqueo de los canales de sodio

45

Un ensayo usado para evaluar la acción y/o potencia de los compuestos de la presente invención supone la determinación de la inhibición luminal del fármaco de las corrientes de sodio epitelial de las vías respiratorias medida en una corriente de circuito corto ( $I_{sc}$ ) utilizando monocapas epiteliales de las vías respiratorias montadas en cámaras Ussing. Las células recién extirpadas obtenidas de las vías respiratorias de un ser humano, perro, oveja y roedor se siembran en insertos Snapwell™ (Costar) porosos de 0,4  $\mu\text{m}$ , se cultivan en condiciones de interfaz de aire-líquido (IAL) en medio hormonalmente definido, y se someten a ensayo para la actividad del transporte de sodio ( $I_{sc}$ ) mientras se baña en tampón de bicarbonato de Ringer-Krebs (KBR) en cámaras Ussing. Todas las adiciones de fármacos se producen en el baño luminal con protocolos de adición semilogarítmica de la dosis (de  $1 \times 10^{-11}$  M a 3

50

× 10<sup>-5</sup> M), y el registro del cambio acumulado en la I<sub>SC</sub> (inhibición). Todos los fármacos se preparan en dimetilsulfóxido en forma de soluciones madre a una concentración de 1 × 10<sup>-2</sup> M y se almacenan a -20 °C. Normalmente se corren en paralelo ocho preparaciones; dos preparaciones por carrera incorporan amilorida y/o benzamilo como controles positivos. Después de que se administre la concentración máxima (5 × 10<sup>-5</sup> M), el baño lumenal se cambia tres veces con solución fresca KBR libre de fármacos, y se mide la I<sub>SC</sub> resultante después de cada lavado durante un período de 5 minutos aproximadamente. La reversibilidad se define como el porcentaje de retorno al valor basal para la corriente de sodio después del tercer lavado. Todos los datos de las pinzas de tensión se recopilan mediante una interfaz computarizada y se analizan fuera de línea.

10 Se consideraron las relaciones de dosis-efecto para todos los compuestos y se analizaron mediante el programa Prism 3.0. Los valores de CI<sub>50</sub>, concentraciones efectivas máximas, y reversibilidad se calculan y se comparan con la amilorida y el benzamilo como controles positivos. La potencia de la actividad bloqueante de los canales de sodio de compuestos representativos con respecto a la amilorida en células recién escindidas de las vías respiratorias de seres humanos se muestra en la Tabla 1.

15

Tabla 1: Potencia de la actividad bloqueante de los canales de sodio de compuestos en comparación con la amilorida

Número de compuesto	Potencia de bloqueo de los canales de sodio con respecto a la amilorida
26	30
34	63
72	164
76	347

20 La potencia de la actividad bloqueante de los canales de sodio de compuestos representativos en células recién escindidas procedentes de las vías respiratorias de perro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de compuesto	CI <sub>50</sub> (nM)
Amilorida	781
79	23,5
34	18,8
26	25,4
72	6,3
75	4,3
91	6,1
94	9,6
107	8,1
105	23,5
116	2,7
118	3,2

25

Ensayos farmacológicos de absorción

(1) Ensayo de desaparición apical

Células bronquiales (células de perro, ser humano, oveja, o roedor) se sembraron a una densidad de  $0,25 \times 10^6/\text{cm}^2$  sobre una membrana porosa recubierta con colágeno Transwell-Col con un área de crecimiento de  $1,13 \text{ cm}^2$  crecidas en una interfaz aire-líquido en un medio hormonalmente definido que promueve un epitelio polarizado. Entre 12 y 20 días después del desarrollo de una interfaz aire-líquido (IAL) se espera que los cultivos estén ciliados > 90 %, y que las mucinas se acumulen en las células. Para garantizar la integridad de las preparaciones de las células epiteliales de las vías respiratorias primarias, se midieron la resistencia transepitelial ( $R_t$ ) y las diferencias de potencial transepitelial (PD), que son indicadores de la integridad de la naturaleza polarizada del cultivo. Se prefieren sistemas de células humanas para estudios de velocidades de absorción a partir de superficies apicales. El ensayo de desaparición se lleva a cabo en condiciones que mimetizan las películas "delgadas" *in vivo* (-25  $\mu\text{l}$ ) y se inicia añadiendo bloqueantes de los canales de sodio experimentales o controles positivos (amilorida, benzamilo, fenamilo) a la superficie apical a una concentración inicial de 10  $\mu\text{M}$ . Se recogen una serie de muestras (5  $\mu\text{l}$  de volumen por muestra) en varios momentos, incluyendo a los 0, 5, 20, 40, 90 y 240 minutos. Se determinan las concentraciones midiendo la fluorescencia intrínseca de cada bloqueante de los canales de sodio usando un fluorímetro Fluorocount Microplate Fluorometer o HPLC. El análisis cuantitativo utiliza una curva patrón generada a partir de patrones de referencia auténticos de concentración y pureza conocidas. El análisis de los datos de la velocidad de desaparición se lleva a cabo usando regresión no lineal, a una fase de caída exponencial (Prism V 3.0).

20 2. Ensayo de microscopía confocal de captación de congéneres de amilorida

Prácticamente todas las moléculas de tipo amilorida emiten fluorescencia en el espectro ultravioleta. Esta propiedad de estas moléculas se puede usar para medir directamente la captación celular usando microscopía confocal x-z. Se ponen concentraciones equimolares de compuestos experimentales y controles positivos que incluyen amilorida y compuestos que demuestran una captación rápida en el compartimento celular (benzamilo y fenamilo) sobre la superficie apical de cultivos de vías respiratorias sobre la etapa del microscopio confocal. Se obtienen imágenes seriadas x-z con el tiempo, y se cuantifica la magnitud de la fluorescencia que se acumula en el compartimento celular y se representa en forma de variación en la fluorescencia frente al tiempo.

30 3. En ensayos *in vitro* del metabolismo del compuesto

Las células epiteliales de las vías respiratorias tienen la capacidad de metabolizar los fármacos durante el proceso de absorción transepitelial. Además, aunque es menos probable, es posible que los fármacos se puedan metabolizar sobre las superficies epiteliales de las vías respiratorias mediante actividades ectoenzimáticas específicas. Quizá con mayor probabilidad, como acontecimiento ecto-superficial, los compuestos se pueden metabolizar por las secreciones infectadas que ocupan los lúmenes de las vías respiratorias de pacientes con una enfermedad pulmonar, por ejemplo, fibrosis quística. Así, se llevan a cabo una serie de ensayos para caracterizar el metabolismo del compuesto que resulta de la interacción de los compuestos de ensayo con el epitelio de las vías respiratorias humanas y/o los productos lumenales del epitelio de las vías respiratorias humanas.

En la primera serie de ensayos, la interacción de los compuestos de prueba en KBR como estimulante del "LSVR" se aplica a la superficie apical de células epiteliales de las vías respiratorias humanas crecidas en el sistema de inserto T-Col. Para la mayor parte de los compuestos, el metabolismo (generación de nuevas especies) se somete a ensayo usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para resolver las especies químicas y las propiedades de fluorescencia endógenas de estos compuestos y estimar las cantidades relativas de compuesto de prueba y nuevos metabolitos. Para un ensayo típico, una solución de ensayo (25  $\mu\text{l}$  de KBR, que contiene compuesto de ensayo 10  $\mu\text{M}$ ) se dispone sobre la superficie luminal del epitelio. Se obtienen muestras secuenciales de 5 a 10  $\mu\text{l}$  a partir de los compartimentos luminal y serosal para análisis de HPLC de (1) la masa del compuesto de ensayo que permea desde el baño luminal al serosal y (2) la posible formación de metabolitos a partir del compuesto parental. En casos en los que las propiedades de fluorescencia de la molécula de ensayo no sean las 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 nuevos compuestos metabólicos sobre la superficie luminal y la aparición del compuesto de ensayo y/o nuevos metabolitos en la solución basolateral. También se cuantifican los datos relativos a la movilidad cromatográfica de los posibles nuevos metabolitos con respecto al compuesto parental.

Para analizar el metabolismo potencial de compuestos de ensayo mediante el esputo en FQ, se ha recogido una mezcla "representativa" de esputo de FQ expectorado obtenido de 10 pacientes con FQ (con la aprobación de la IRB). El esputo se solubiliza y una alícuota se somete a ultracentrifugación de forma que se obtiene una alícuota

"sobrenadante" (puro = celular; sobrenadante = fase líquida). Los estudios típicos del metabolismo del compuesto mediante esputo de FQ suponen la adición de masas conocidas de compuesto de ensayo a esputo de FQ "puro" y alícuotas de "sobrenadante" de esputo de FQ incubadas a 37 °C, seguido de la toma secuencial de muestras de alícuotas a partir de cada tipo de esputo para la caracterización de la estabilidad/metabolismo del compuesto mediante análisis de HPLC como se ha descrito anteriormente. Al igual que antes, se realiza el análisis de desaparición de compuesto, velocidades de formación de nuevos metabolitos y movi­lidades de HPLC de nuevos metabolitos.

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

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

##### Métodos

*Preparación de los animales:* Ovejas adultas (con un peso que oscila entre 25 y 35 kg) se inmovilizaron en posición vertical en un arnés corporal especializado adaptado a un carro de la compra modificado. Las cabezas de los animales se inmovilizaron y se indujo anestesia local del conducto nasal con lidocaína al 2 %. A continuación los animales fueron intubados por vía nasal con un tubo endotraqueal (TET) con un diámetro interno de 7,5 mm. El límite del TET se situó justo por debajo de las cuerdas vocales y su posición se verificó con un broncoscopio flexible. Después de la intubación, se dejó que los animales se equilibrasen durante 20 minutos aproximadamente antes de iniciar las mediciones de la eliminación mucociliar.

*Administración de radio-aerosol:* Se generaron aerosoles de <sup>99m</sup>Tc-seroalbúmina humana (3,1 mg/ml; que contiene 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 de dosimetría que consta de una válvula solenoide y una fuente de aire comprimido (20 psi). La salida del nebulizador estaba dirigida hacia un convector plástico en T; uno de cuyos extremos estaba conectado al tubo endotraqueal, el otro estaba conectado a un respirador de pistón. El sistema se activó durante un segundo al comienzo del ciclo respiratorio del respirador. El respirador se ajustó a un volumen tidal de 500 ml, una relación de inspiración a espiración de 1:1, y a una velocidad de 20 respiraciones por minuto para maximizar la deposición central de las vías respiratorias. La oveja respiró el aerosol radiomarcado durante 5 minutos. Se usó una cámara gamma para medir la eliminación de <sup>99m</sup>Tc-seroalbúmina humana de las vías respiratorias. La cámara estaba situada por encima del lomo del animal con la oveja en una posición natural vertical apoyada en un carro de forma que el campo de la imagen era perpendicular a la médula espinal del animal. Se colocaron marcadores radiomarcados externos sobre la oveja para garantizar la correcta alineación bajo la cámara gamma. Todas las imágenes se almacenaron en un ordenador integrado en la cámara gamma. Se rastreó sobre la imagen una región de interés correspondiente al pulmón derecho de la oveja y se registró el recuento. El recuento se corrigió para la caída y se expresa como porcentaje de radiactividad presente en la imagen basal inicial. El pulmón izquierdo se excluyó del análisis debido a que su contorno está superpuesto sobre el estómago y los recuentos se pueden tragar y entrar en el estómago en forma de mucosidad radiomarcada.

*Protocolo de tratamiento (Evaluación de la actividad a t-cero):* Se obtuvo una imagen de deposición inicial inmediatamente después de la administración del radio-aerosol. A tiempo cero, después de la obtención de la imagen inicial, se aerosolizaron vehículo control (agua destilada), control positivo (amilorida), o compuestos experimentales a partir de un volumen de 4 ml usando un nebulizador Pari LC JetPlus sobre animales que respiran libremente. El nebulizador estaba impulsado por aire comprimido con un flujo de 8 l por minuto. El tiempo de administración de la solución fue de 10 a 12 minutos. Los animales se extubarón inmediatamente después de la administración de la dosis total con el fin de evitar falsas elevaciones en el recuento provocadas por la aspiración de exceso de radio-trazador del TET. Se obtuvieron imágenes en serie del pulmón a intervalos de 15 minutos durante las primeras 2 horas después de la dosificación y cada hora durante las 6 horas siguientes a la dosificación para un período de observación total de 8 horas. Las sesiones de dosificación con agentes experimentales diferentes se espaciaron por un período de eliminación de al menos 7 días.

*Protocolo de tratamiento (Evaluación de la actividad a t-4 horas):* Se usó la siguiente variación del protocolo estándar para evaluar la durabilidad de la respuesta después de una única exposición a vehículo control (agua destilada), compuestos de control positivo (amilorida o benzamilo), o agentes en investigación. A tiempo cero, el vehículo control (agua destilada), control positivo (amilorida), o compuestos en investigación se pulverizaron a partir de un volumen de 4 ml usando un nebulizador Pari LC JetPlus sobre animales que respiran libremente. El nebulizador estaba impulsado por aire comprimido con un flujo de 8 l por minuto. El tiempo de administración de la solución fue

- de 10 a 12 minutos. Los animales se inmovilizaron en posición vertical en un arnés corporal especializado durante 4 horas. Al final del periodo de 4 horas los animales recibieron una sola dosis de aerosol  $^{99m}\text{Tc}$ -seroalbúmina humana (3,1 mg/ml; que contiene aproximadamente 20 mCi) de un nebulizador Raindrop. Los animales se extubarón inmediatamente después de la administración de la dosis total del radio-trazador. Se obtuvo una imagen de deposición inicial inmediatamente después de la administración del radio-aerosol. Se obtuvieron imágenes en serie del pulmón a intervalos de 15 minutos durante las primeras 2 horas después de la administración de radio-trazador (que representa las horas 4 a 6 después de la administración del fármaco) y cada hora durante las 2 horas siguientes a la dosificación para un período de observación total de 4 horas. Las sesiones de dosificación con agentes experimentales diferentes se espaciaron por un período de eliminación de al menos 7 días.
- 10 Estadísticas: Los datos se analizaron usando SYSTAT para Windows, versión 5. Los datos se analizaron usando un ANOVA repetido de dos vías (para evaluar los efectos generales), seguido de una prueba *t* apareada para identificar las diferencias entre pares específicos. La significación se aceptó cuando *p* era menor o igual a 0,05. Los valores de la pendiente (calculados a partir de los datos recogidos durante los 45 minutos iniciales después de la dosificación en la evaluación t-cero) para las curvas EMC medias se calcularon usando regresión lineal de mínimos cuadrados para evaluar diferencias en las velocidades iniciales durante la fase de eliminación rápida.

### EJEMPLOS

- 20 Habiendo descrito esta invención de forma general, se puede obtener una comprensión más profunda en referencia a ciertos ejemplos específicos que se suministran en el presente documento únicamente con fines ilustrativos y que no se pretende que sean una limitación, a menos que se especifique lo contrario. Entre los siguientes compuestos, aquellos que no entren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no formarán parte de la invención.

#### 25 Preparación de bloqueantes de los canales de sodio

- Materiales y métodos. Todos los reactivos y disolventes se adquirieron en Aldrich Chemical Corp. y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN de protón y de carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 a 300 MHz y 75 MHz, respectivamente. Los espectros de protones están referenciados al tetrametilsilano como patrón interno y los espectros del carbono están referenciados a  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , acetona- $\text{d}_6$  o  $\text{DMSO-d}_6$  (adquiridos en Aldrich o Cambridge Isotope Laboratories, a menos que se especifique lo contrario). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Los espectros de masas ESI se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu LCMS-2010 EV. Los análisis de HPLC se obtuvieron usando una columna analítica Waters Xterra RP C18 detectada a 220 nm (a menos que se especifique lo contrario) sobre un sistema de HPLC Shimadzu Prominence. Con un caudal de 1,0 ml por minuto, se utilizó el siguiente programa de tiempos:

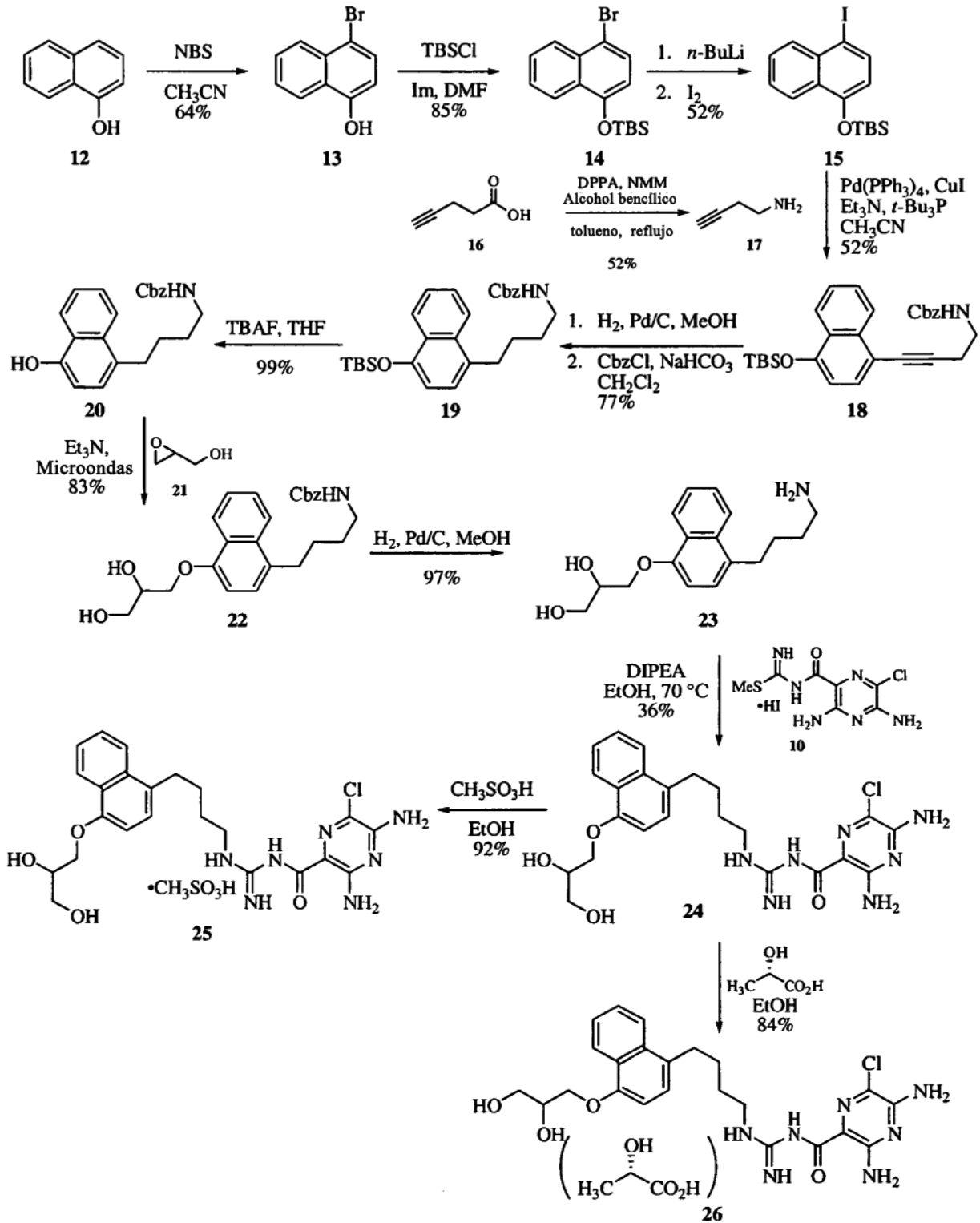
Tiempo	Porcentaje de A ( $\text{H}_2\text{O}$ con 0,05 % de TFA)	Porcentaje de B ( $\text{CH}_3\text{CN}$ con 0,05 % de TFA)
0:00	90	10
20:00	10	90
30:00	10	90
35:00	90	10

A menos que se indique lo contrario, como abreviaturas, se aplicarán las siguientes definiciones.

Abreviatura	Definición
THF	Tetrahidrofurano
Cbz	Benciloxicarbonilo, es decir, $-(\text{CO})\text{O}$ -bencilo
AUC	Área bajo la curva o pico
EtOAc	Acetato de etilo
$R_f$	Factor de retraso

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
t <sub>R</sub>	Tiempo de retención
GC-MS	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
% en peso	Porcentaje en peso
h	Horas
min	Minutos
MHz	Megahertzios
MeOH	Metanol
TFA	Ácido trifluoroacético
UV	Ultravioleta

Esquema 4



**Preparación de 4-bromonaftol (13)**

A una solución de naftol (12, 5,0 g, 35 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (125 ml) a 0 °C se le añadió N-bromosuccinimida (7,9 g, 45 mmol) en varias porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml) y la solución se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos/EtOAc) para producir 4-bromonaftol (13, 5,0 g, 64 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,62-7,26 (m, 3H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H).

**10 Preparación de (4-bromonaftalen-1-iloxi) (terc-butil)dimetilsilano (14)**

A una solución de imidazol (2,3 g, 34 mmol) y 4-bromonaftol (13, 5,0 g, 22 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de t-butildimetilsililo (3,7 g, 24,6 mmol) en varias porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre Et<sub>2</sub>O (500 ml) y agua (300 ml) y la capa acuosa se volvió a extraer con Et<sub>2</sub>O (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos) para dar (4-bromonaftalen-1-iloxi) (terc-butil)dimetilsilano (14, 6,4 g, 85 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21-8,14 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

**Preparación de terc-butil (4-bromonaftalen-1-iloxi)dimetilsilano (15)**

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 6,8 ml) gota a gota a una solución de (4-bromonaftalen-1-iloxi) (terc-butil)dimetilsilano (14, 3,0 g, 9,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió yodo (3,4 g, 14 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (500 ml), se lavó con una solución saturada 1:1 de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (2 × 300 ml) y 1:1 de H<sub>2</sub>O/salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos) para dar terc-butil (4-bromonaftalen-1-iloxi)dimetilsilano (15, 1,8 g, 52 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

**Preparación de 3-butin-1-amina (17)**

A una solución de ácido 4-pentinoico (16, 15 g, 150 mmol), alcohol bencilico (17 ml, 170 mmol) y 4-metil morfolina (17 ml, 150 mmol) en tolueno anhidro (80 ml) se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (33 ml, 150 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La temperatura de reacción se elevó con cuidado hasta 60-70 °C, durante la cual se observó eflorescencia vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h y a continuación a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta una suspensión de color marrón espesa. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y la solución se agitó durante 30 min más. La mezcla se lavó con agua (2 × 300 ml) y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos/EtOAc) para dar la amina 17 (16 g, 52 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,33 (m, 5H), 5,11 (s, 3H), 3,36 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (td, J = 6,4, 2,4 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 2,6 Hz, 4H).

**Preparación de bencil 4-[4-(terc-butildimetilsililoxi)naftalen-1-il]-3-butinilcarbamato (18)**

Una solución de terc-butil (4-bromonaftalen-1-iloxi)dimetilsilano (15, 3,1 g, 8,2 mmol), amina 17 (3,3 g, 16 mmol) y trietilamina (4,5 ml, 33 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (70 ml) enfriada previamente a -78 °C se desgasificó con argón. Se añadió rápidamente tri-terc-butil fosfina (10 % en hexanos, 3,3 g, 1,6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (940 mg, 0,82 mmol), y CuI (78 mg, 0,41 mmol) en una porción a la misma temperatura. La mezcla se calentó a -30 °C y se agitó hasta que se formó una solución homogénea, a continuación se enfrió a -78 °C, y se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos/EtOAc) para dar el carbamato 18 (2,0 g, 52 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24-8,16 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 5H), 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,14 (s ancho, 3H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).



**Preparación de bencil 4-[4-(*terc*-butildimetilsililo)naftalen-1-il]butilcarbamato (19)**

Una solución del carbamato 18 (2,0 g, 4,3 mmol) y Pd al 10 %/C (300 mg) en MeOH (60 ml) se sometió a 5 condiciones de hidrogenación (50 psi) durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH (2 × 20 ml). A continuación, el filtrado se concentró al vacío para dar la amina en bruto (1,4 g) que se disolvió en 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada) (30 ml). Se añadió cloroformiato de bencilo (0,62 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), y la solución se lavó con agua (300 10 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos/EtOAc) para dar el butilcarbamato 19 (1,5 g, 77 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,08 (s ancho, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,22 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,27 15 (s, 6H).

**Preparación de bencil 4-(4-hidroxinaftalen-1-il)butilcarbamato (20)**

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,0 ml) a una solución de bencil 4-[4-(*terc*-butildimetilsililo)naftalen-1-il]butilcarbamato (19, 380 mg, 0,80 mmol) en THF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos/EtOAc) para dar el butilcarbamato 20 (287 mg, 99 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23-8,21 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 5H), 6,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,13 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,87 20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,64-1,47 (m, 4H).

**Preparación de bencil 4-[4-(2,3-dihidroxi)propano-1-il]butilcarbamato (22)**

Una solución de bencil 4-(4-hidroxinaftalen-1-il)butilcarbamato (20, 287 mg, 0,82 mmol), oxiran-2-il-metanol (21, 0,07 30 ml, 1,00 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,05 mmol) en EtOH absoluto (9,28 ml) se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 95:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el butilcarbamato 22 (293 mg, 83 %) como un aceite espeso de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 5H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,71 (s ancho, 1H), 4,29-4,20 (m, 3H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,23 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (d, *J* = 4,5 35 Hz, 1H), 2,06 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,83-1,53 (m, 4H).

**Preparación de 3-[4-(4-aminobutil)naftalen-1-il]propano-1,2-diol (23)**

Una solución de bencil-4-[4-(2,3-dihidroxi)propano-1-il]butilcarbamato (22, 340 mg, 0,80 mmol) y Pd al 10 %/C (50 mg) en MeOH (50 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. A continuación, el filtrado se concentró al vacío para dar el diol 23 (226 mg, 97 %) como un sólido amarillo: MS *m/z* 290 [C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>. El diol 23 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

**Preparación de 2,4-diamino-5-cloro-N-{N-[4-(4-(2,3-dihidroxi)propano-1-il]butil]carbamimidoil}benzamida (24)**

A una solución de 3-[4-(4-aminobutil)naftalen-1-il]propano-1,2-diol (23, 226 mg, 0,78 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidato (10, 455 mg, 1,17 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió diisopropiletamina (0,82 ml, 4,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 7 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la benzamida 24 (140 mg, 36 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53- 50 7,40 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,8-3,3 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 4H).

55

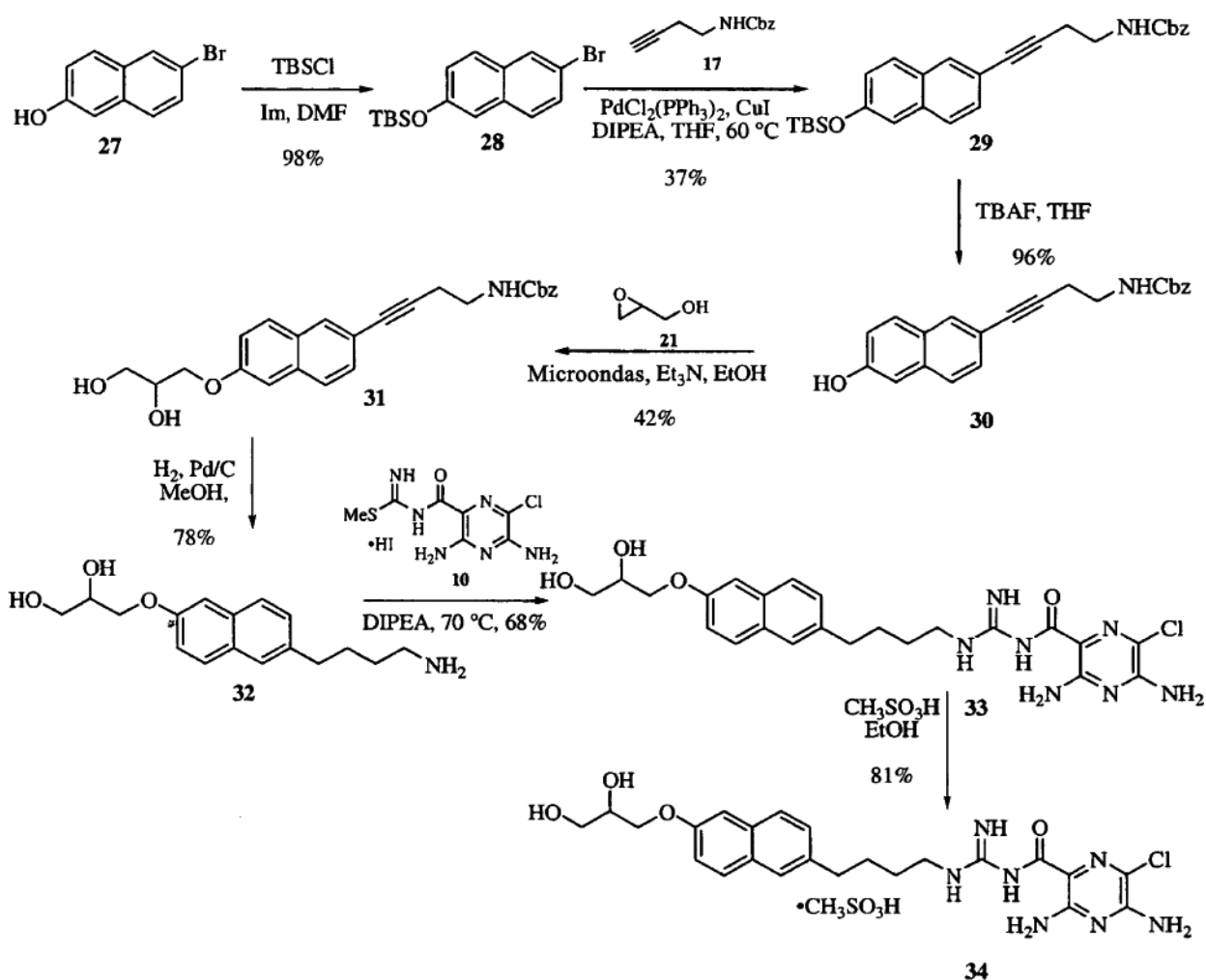
**Preparación de sal del ácido 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-[4-[6-(2,3-dihidroxi)propano-1-il]butil]carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida metanosulfónico (25)**

A una solución de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-{4-[6-(2,3-dihidropoxi)naftalen-2-il]butil}carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida (24, 119 mg, 0,24 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (22,7 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (4 ml) y se liofilizó para dar la sal del ácido metanosulfónico 25 (130 mg, 92 %) como un sólido amarillo: p.f. 129-132 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,86 (s ancho, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,4, 1H), 4,16-3,93 (m, 3H), 3,55 (td, *J* = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 3,16 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,57 (m, 4H); ESI-MS *m/z* 524 [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de la sal del ácido 2,4-diamino-5-cloro-N-(N-{4-[4-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-1-il]butil}carbamimidoil) benzamida L-(+)-láctico (26)**

15 A una solución de 2,4-diamino-5-cloro-N-(N-{4-[4-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-1-il]butil}carbamimidoil)benzamida (24, 28 mg, 0,06 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió ácido L-(+)-láctico (5,20 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (3 ml) y se liofilizó para dar la sal del ácido láctico 26 (28 mg, 84 %) como un sólido amarillo: p.f. 115-118 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,21-4,10 (m, 3H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,0, Hz, 1H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 524 [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.

Esquema 5



5

#### Preparación de (6-bromonaftalen-2-iloxi) (*tert*-butil)dimetilsilano (28)

A una solución de 6-bromonaftalen-2-ol (5,0 g, 22,4 mmol) e imidazol (2,3 g, 33,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5,0 ml) se le añadió cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBDMSCl) (3,7 g, 24,6 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos) para dar (6-bromonaftalen-2-iloxi) (*tert*-butil)dimetilsilano (28, 7,4 g, 98 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

#### Preparación de bencil 4-[6-(*tert*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (29)

Una solución de (6-bromonaftalen-2-iloxi) (*tert*-butildimetilsililo) (28, 3,4 g, 10,0 mmol), bencil but-3-inilcarbamato (17, 2,0 g, 10 mmol) y trietilamina (20 ml) en THF anhidro (60 ml) enfriada previamente a -78 °C se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió rápidamente diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (702 mg, 1 mmol) y CuI (381 mg, 2 mmol) en una porción en atmósfera de argón. La mezcla se

calentó a 60 °C durante 4 h, y a continuación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el filtrado se repartió entre EtOAc (500 ml) y HCl 1 N (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de hexanos/EtOAc) para dar el carbamato 29 (1,24 g, 37 %) como un aceite espeso de color marrón: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 6H), 7,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,46 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

#### 10 Preparación de bencil 4-[6-(6-hidroxi-naftalen-2-il) but-3-inilcarbamato (30)

A una solución de bencil 4-[6-(*terc*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (29, 578 mg, 1,26 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,38 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 95:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el carbamato 30 (418 mg, 96 %) como un sólido amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,11-7,8 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,48 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

#### Preparación de bencil 4-[6-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (31)

Una solución de 4-(6-hidroxi-naftalen-2-il) but-3-inilcarbamato (30, 390 mg, 1,1 mmol), oxiran-2-il-metanol (21, 0,1 ml, 1,4 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,06 mmol) en EtOH absoluto (8,8 ml) se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 95:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el carbamato 31 (236 mg, 42 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 2H), 7,38-7,16 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,18 (dd, *J* = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 4,11-4,1 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 4H), 2,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).

#### Preparación de 3-[6-(4-aminobutil)naftalen-2-iloxi]propano-1,2-diol (32)

Una suspensión de bencil 4-[6-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (31, 236 mg, 0,5 mmol) y Pd al 10 %/C (96 mg) en MeOH (70 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. A continuación, el filtrado se concentró al vacío para dar el diol 32 (123 mg, 78 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 2,75 (dt, *J* = 10,8, 7,2 Hz, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H).

#### Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-{4-[6-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-2-il]butil}carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida (33)

A una solución de 3-[6-(4-aminobutil)naftalen-2-iloxi]propano-1,2-diol (32, 51 mg, 0,2 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamimidatoato (10, 103 mg, 0,3 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 7 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la carboxamida 33 (34 mg, 68 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,22-3,99 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84-1,65 (m, 4H).

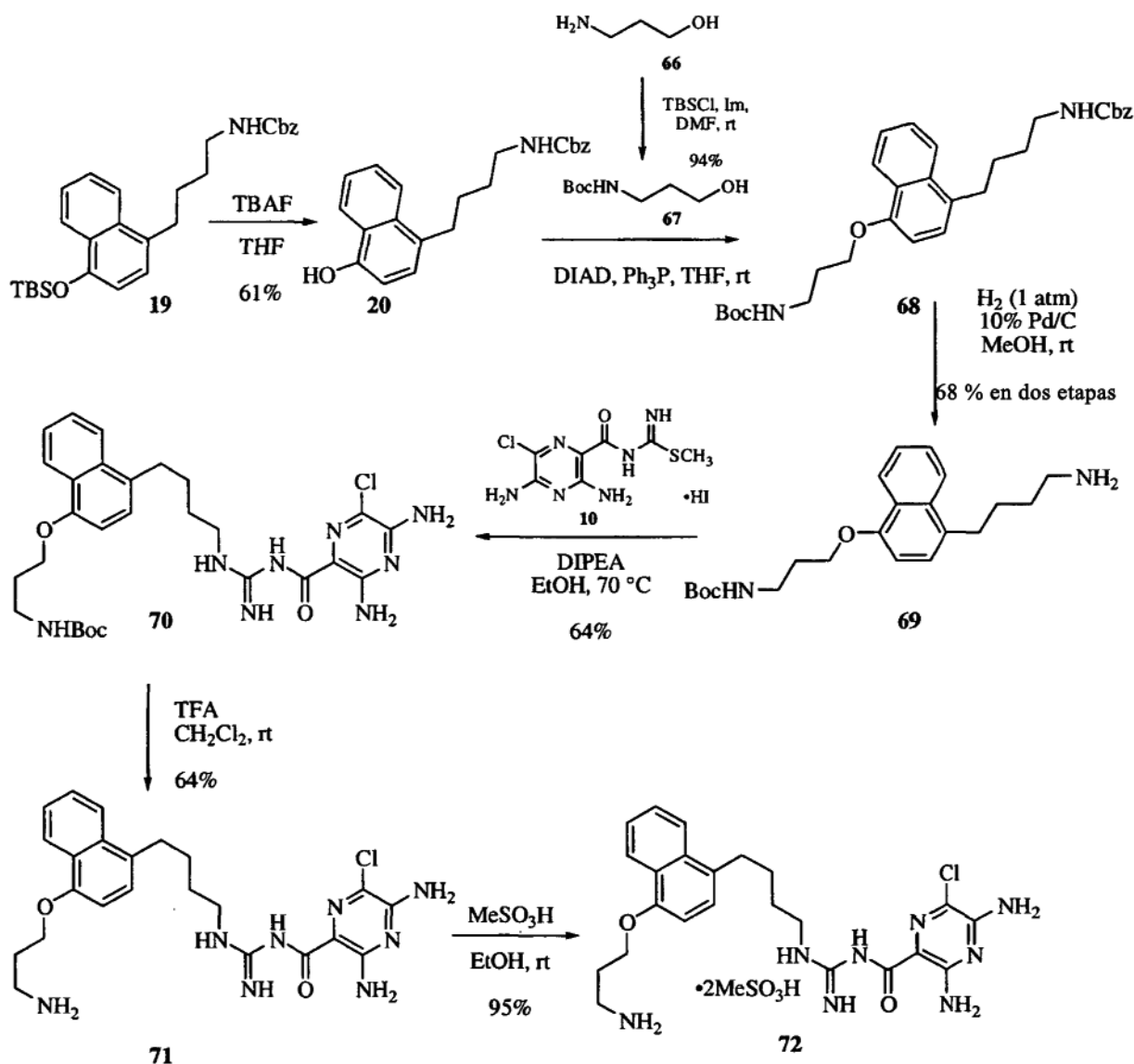
#### 50 Preparación de la sal del ácido 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-{4-[6-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-2-il]butil}carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida metanosulfónico (34)

A una solución de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-{4-[6-(2,3-dihidroxi)propoxi]naftalen-2-il]butil}carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida (33, 190 mg, 0,4 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (72,7 mg, 0,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en 8:2 de MeOH/H<sub>2</sub>O (10 ml) y se liofilizó para dar la sal del ácido metanosulfónico 34 (185 mg, 81 %) como un sólido amarillo: p.f. 146-149 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,9, 4,2 Hz,

1H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,48 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,32 (q,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,72-1,59 (m, 4H); ESI-MS  $m/z$  502 [ $C_{23}H_{28}ClN_7O_4 + H$ ] $^+$ .

5

Esquema 11



#### Preparación de bencil 4-(4-hidroxi-naftalen-1-il)butilcarbamato (20)

10 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,1 ml) a una solución de bencil 4-[4-(*tert*-butildimetilsililo)naftalen-1-il]butilcarbamato (19, 500 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos/EtOAc) para dar el carbamato 20 (230 mg, 61 %) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25-8,21 (m, 1H), 7,91 (dd,  $J = 6,6, 1,8$  Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 15 7,35-7,27 (m, 5H), 7,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,23 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,76-1,56 (m, 4H).

#### Preparación de *tert*-butil 3-hidroxi-propilcarbamato (67)

A una solución de 3-aminopropanol (66, 5,0 g, 67 mmol) en 1:1 de dioxano/NaOH 2 N (100 ml) se le añadió di-*terc*-butil dicarbonato (17,0 g, 80 mmol) en dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se acidificó primero hasta pH 1 con HCl concentrado y a continuación se neutralizó a pH 7 con NaOH 2 N. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos/EtOAc) para dar *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (67, 11,0 g, 94 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,80 (s, 1H), 3,66 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,97 (s ancho, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

10

#### Preparación del compuesto (68)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (120 mg, 0,59 mmol) gota a gota a una solución de bencil 4-(4-hidroxinaftalen-1-il)butilcarbamato (20, 206 mg, 0,59 mmol), *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (67, 104 mg, 0,59 mmol), y trifetilfosfina (187 mg, 0,71 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 de hexanos/EtOAc) para dar una mezcla de éter 68 y el subproducto de hidrazina (630 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### 20 Preparación de *terc*-butil 3-[4-(4-aminobutil)naftalen-1-iloxi]propilcarbamato (69)

Una suspensión de la mezcla 68 (630 mg) y Pd al 10 %/C (300 mg) en MeOH (25 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 69 (260 mg, 68 % en dos etapas) como un blanco sólido: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,11-2,3 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

#### 30 Preparación de *terc*-butil 3-[4-[4-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)<sub>3</sub>guanidina)butil]naftalen-1-iloxi]propilcarbamato (70)

A una solución de *terc*-butil 3-[4-(4-aminobutil)naftalen-1-iloxi]propilcarbamato (69, 350 mg, 0,94 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamimidato (10, 600 mg, 1,41 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,6 ml, 5,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 7 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (300 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 200 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 70 (350 mg, 64 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,16-3,5 (m, 4H), 2,12-2,3 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

#### 45 Preparación de 3,5-diamino-N-(N-[4-[4-(3-aminopropoxi)naftalen-1-il]butil]carbamimidatoil)-6-cloropirazin-2-carboxamida (71)

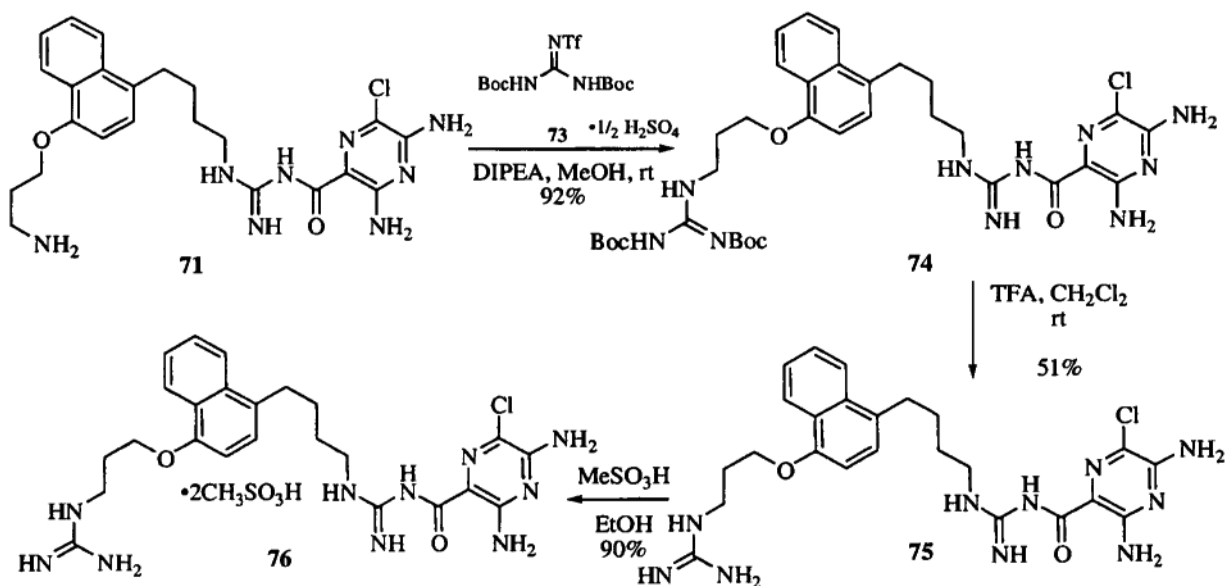
A una solución de carbamato 70 (350 mg, 0,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 × 100 ml). El residuo se disolvió en agua y la solución se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> que dio lugar a la precipitación de la carboxamida 71. El compuesto 71 se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la amina 71 (185 mg, 64 %) en forma de un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (dd, *J* = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,14-2,5 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 4H).

#### Preparación de la sal del ácido 3,5-diamino-N-(N-[4-[4-(3-aminopropoxi)naftalen-1-il]butil]carbamimidatoil)-6-cloropirazin-2-carboxamida metanosulfónico (72)

A una solución de la carboxamida 71 (120 mg, 0,247 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (48 mg, 0,495 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se liofilizó para dar la sal del ácido metanosulfónico 72 (160 mg, 95 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,1, 0,9, Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 4H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,68 (s ancho, 4H); ESI-MS *m/z* 485 [C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

## Esquema 12

10



## Preparación del compuesto (74)

15 A una solución de la amina 71 (60 mg, 0,12 mmol) y reactivo de Goodman 73 (100 mg, 0,19 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el compuesto 74 (82 mg, 92 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (td, *J* = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

## 25 Preparación del compuesto (75)

A una solución del compuesto 74 (130 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y la solución se basificó a pH 10 con NaOH 2 N que dio lugar a la precipitación del compuesto 75 en bruto. El compuesto 75 se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 6:3:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el compuesto 75 (48 mg, 51 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 4H).

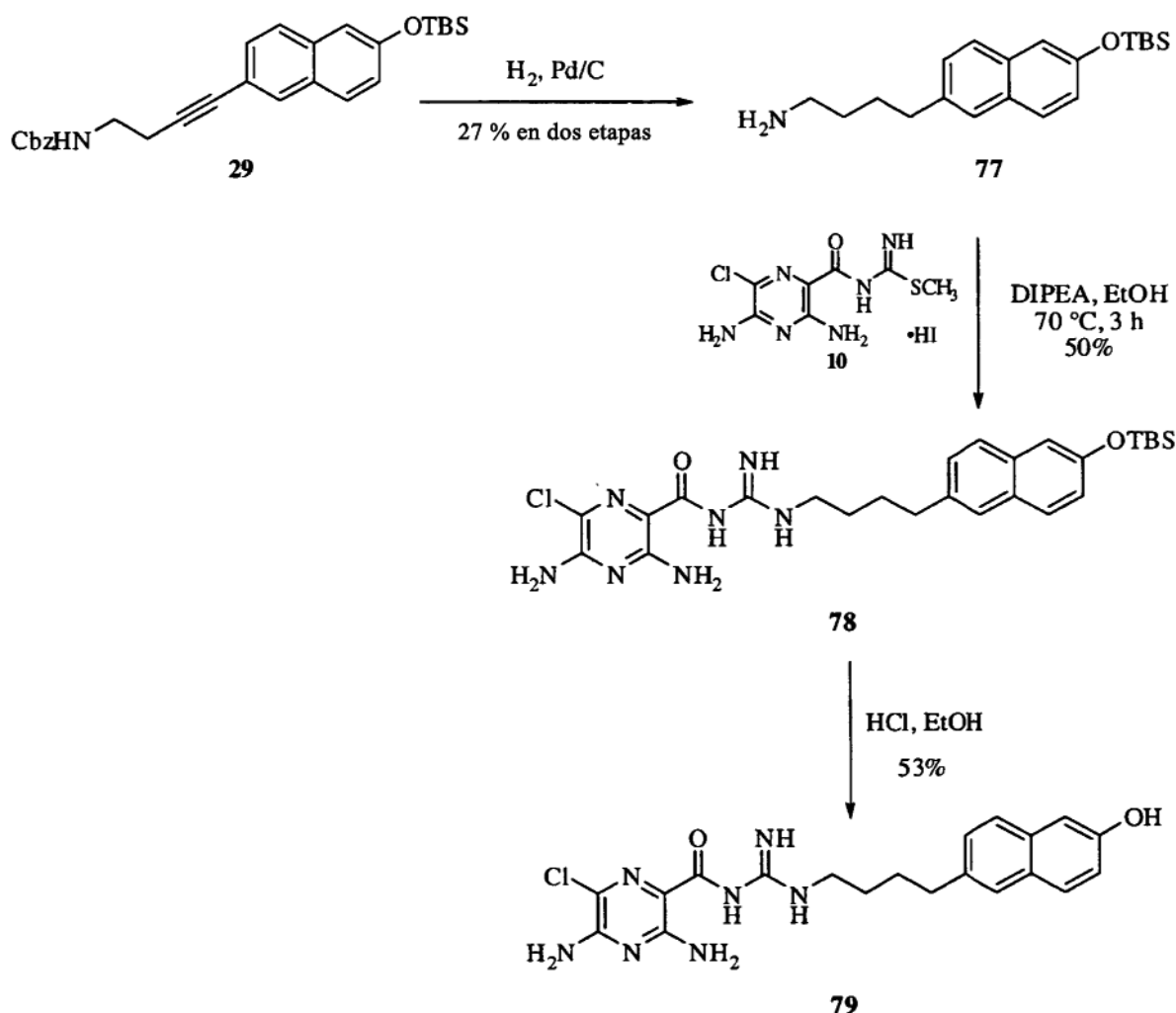
35

## Preparación de sal del ácido metanosulfónico (76)

A una solución del compuesto 75 (48 mg, 0,09 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (17,5 mg, 0,18 mmol) a

temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se liofilizó para dar la sal metanosulfónica 76 (60 mg, 90 %) como un sólido amarillo: p.f. 85-87 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,86 (s ancho, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,42 (m, 6H), 7,42 (s ancho 2H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,43-3,33 (m, 4H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 9H), 2,11-2,6 (m, 2H), 1,68 (s ancho, 4H); ESI-MS *m/z* 528 [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

Esquema 13



10

#### Preparación de 4-[6-(*tert*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]butan-1-amina (77)

Una suspensión del compuesto 29 en bruto (900 mg) y Pd al 10 %/C (400 mg) en MeOH (50 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la amina 77 (405 mg, 27 % en dos etapas) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (t, *J* = 8,9, 2H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,03-2,37 (s ancho, 20 1H), 2,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

#### Preparación de 3,5-diamino-N-(N-{4-[6-(*tert*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]butil}carbamimidoil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-ylideneacetamida (79)



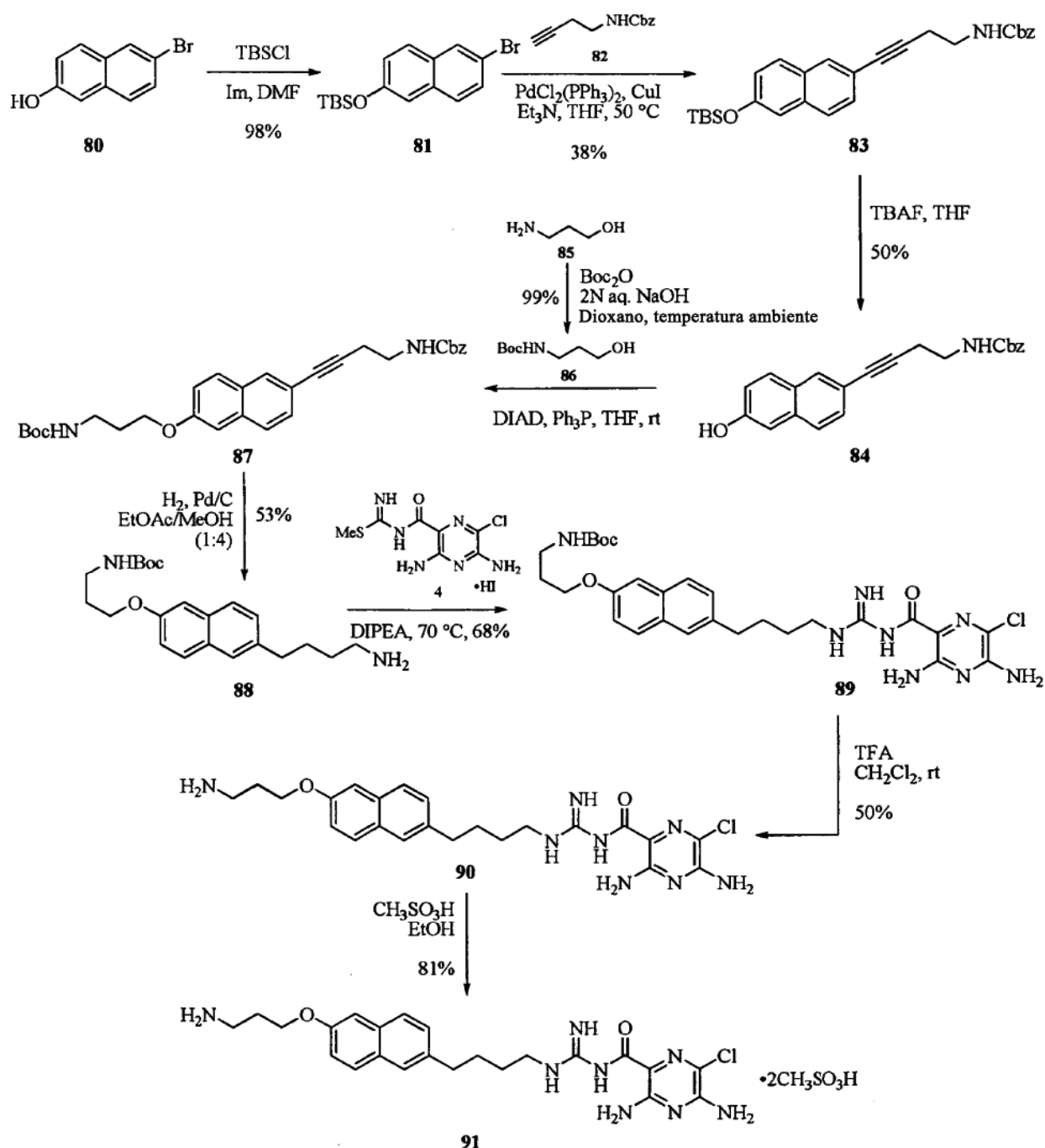
**cloropirazin-2-carboxamida (78)**

A una solución de la amina 77 (337 mg, 1,02 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidatoato (10, 596 mg, 1,53 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió diisopropiletamina (1,06 ml, 6,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 6 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la carboxamida 78 (280 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,95-1,62 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 10 0,24 (s, 6H).

**Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-N-{N-[4-(6-hidroxinaftalen-2-il)butil]carbamidooil}pirazin-2-carboxamida (79)**

15 A una solución de la carboxamida 78 (24 mg, 0,05 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió gota a gota HCl 1 N (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y precipitó el compuesto 79. El compuesto 79 se recogió por filtración y se lavó con agua (2 × 10 ml) y hexanos (2 × 10 ml) para dar 3,5-diamino-6-cloro-N-{N-[4-(6-hidroxinaftalen-2-il)butil]carbamidooil}pirazin-2-carboxamida (79, 10 mg, 53 %), después de secado al aire, como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63-7,53 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,80.

Esquema 14



5

**Preparación de (6-bromonaftalen-2-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (81)**

Se añadió una solución de 6-bromonaftalen-2-ol (12,0 g, 53,7 mmol) e imidazol (6,0 g, 79,5 mmol) en DMF (12,0 ml) a cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBDMSCl) (9,0 g, 59,0 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300

ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos) para dar (6-bromonaftalen-2-iloxi) (*terc*-butil)dimetilsilano (81, 18,0 g, 98 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

#### Preparación de bencil 4-[6-(*terc*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (83)

10 Una solución de (6-bromonaftalen-2-iloxi) (*terc*-butil)dimetilsilano (81, 16,1 g, 47,7 mmol), bencil but-3-inilcarbamato (82, 9,0 g, 47,7 mmol) y trietilamina (95 ml) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a -78 °C y se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió rápidamente diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) (3,3 g, 4,8 mmol) y Cul (1,8 g, 9,6 mmol) en una porción en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. El residuo se  
15 purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de hexanos/EtOAc) para dar el carbamato 83 (8,5 g, 38 %) como un aceite de color marrón espeso: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 6H), 7,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s ancho, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,46 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

#### 20 Preparación de bencil 4-(6-hidroxinaftalen-2-il) but-3-inilcarbamato (84)

A una solución de bencil 4-[6-(*terc*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]but-3-inilcarbamato (83, 2,5 g, 5,44 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 6,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por  
25 cromatografía en columna (gel de sílice, 95:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el carbamato 84 (2,0 g, 50 %) como un sólido amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,11-7,8 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,48 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

#### Preparación de *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (66)

30 A una solución de 3-aminopropanol (55, 5,0 g, 67 mmol) en dioxano/NaOH 2 N (1:1, 100 ml) se le añadió una solución de di-*terc*-butil dicarbonato (17,0 g, 80 mmol) en dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se acidificó primero hasta pH 1 con HCl concentrado y a continuación se neutralizó a pH 7 con NaOH 2 N. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las  
35 capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos/EtOAc) para dar *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (86, 11,7 g, 99 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,80 (s, 1H), 3,66 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,97 (s ancho, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

#### 40 Preparación del carbamato protegido con Boc (87)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (557 mg, 2,75 mmol) gota a gota a una solución de 4-(6-hidroxinaftalen-2-il) but-3-inilcarbamato (84, 638 mg, 1,83 mmol), *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (86, 355 mg, 2,01 mmol) y trifenilfosfina (980 mg, 3,70 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura  
45 ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 de hexanos/EtOAc) para dar una mezcla de éter 87 y el subproducto de hidrazina (4,0 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Preparación de *terc*-butil 3-[6-(4-aminobutil)naftalen-2-iloxi]propilcarbamato (88)

50 Una suspensión de 87 (4,0 g) y Pd al 10 %/C (500 mg) en MeOH/EtOAc (4:1, 350 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante  
55 cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 88 (437 mg, 64 %) en dos etapas) como un blanco sólido: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

#### Preparación de *terc*-butil 3-(6-{4-[3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)guanidino]butil}naftalen-2-

**iloxi)propilcarbamato (89)**

A una solución del carbamato 88 (500 mg, 1,34 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidatoato (10, 790 mg, 2,01 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió DIPEA (1,75 ml, 9,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 2 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 89 (660 mg, 84 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

10

**Preparación de 3,5-diamino-N-(N-{4-[6-(3-aminopropoxi)naftalen-2-il]butil}carbamidatoil-6-cloropirazin-2-carboxamida (90)**

A una solución del compuesto 89 (725 mg, 1,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (6,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y la solución se basificó a pH 7 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> que dio lugar a la precipitación del compuesto 20 en bruto. Este compuesto se filtró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el compuesto 90 (289 mg, 48 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,83 -1,60 (m, 4H).

20

**Preparación de la sal de 3,5-diamino-N-(N-{4-[6-(3-aminopropoxi)naftalen-2-il]butil}carbamidatoil-6-cloropirazin-2-carboxamida metanosulfonato (91)**

25

A una solución de 3,5-diamino-N-(N-{4-[6-(3-aminopropoxi)naftalen-2-il]butil}carbamidatoil-6-cloropirazin-2-carboxamida (20, 30 mg, 0,062 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (12,5 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O/MeOH (8:2, 10 ml) y se liofilizó para dar la sal de metanosulfonato 91 (33 mg, 79 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 7,76-7,71 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 5H), 3,32-3,04 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,38 (s, 11H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 4H); ESI-MS *m/z* 485 [C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

30



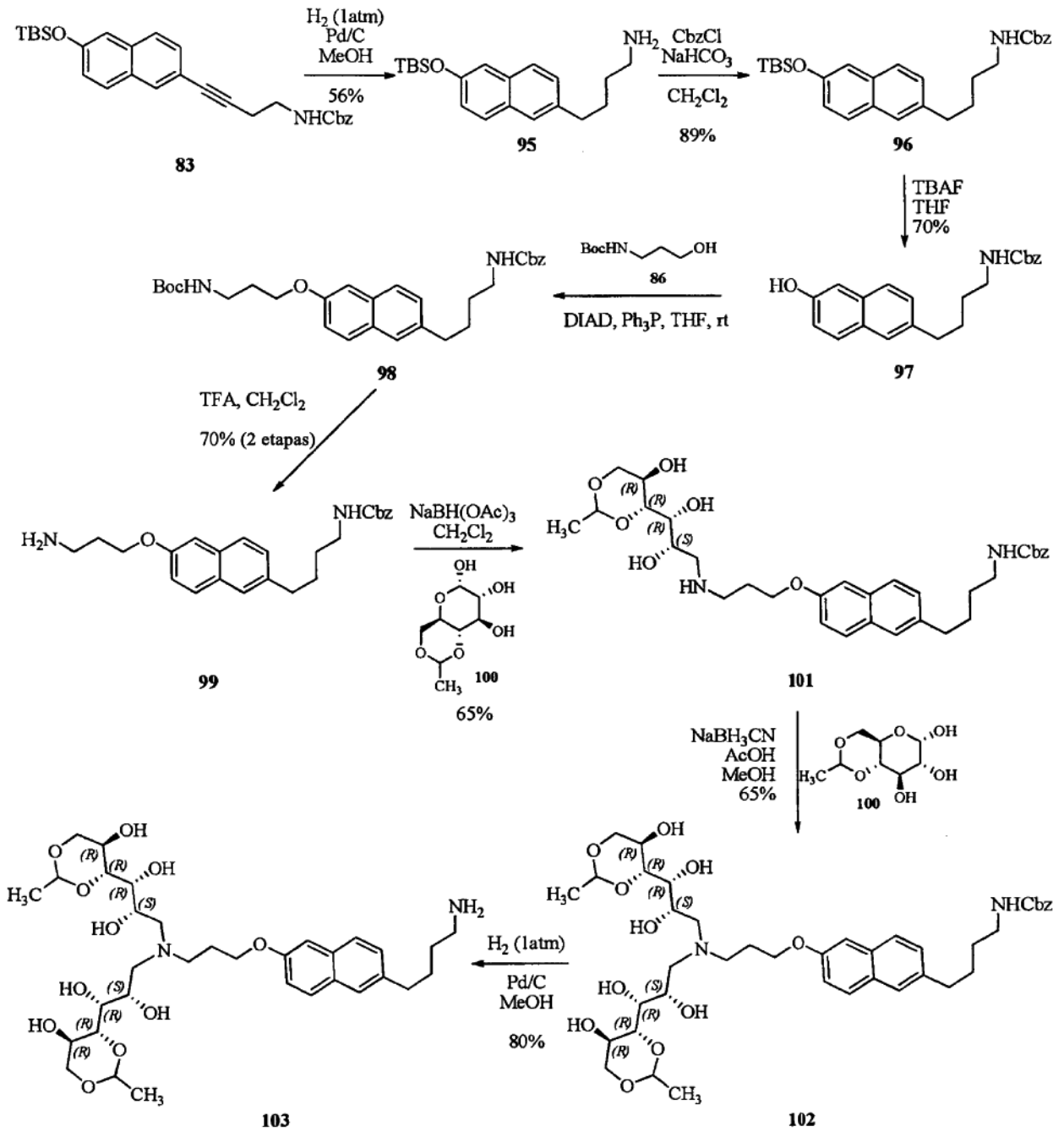
silice, 6:3:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la urea 93 (99 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (dd, *J* = 4,5, 8,1 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,16-2,8 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 4H).

5

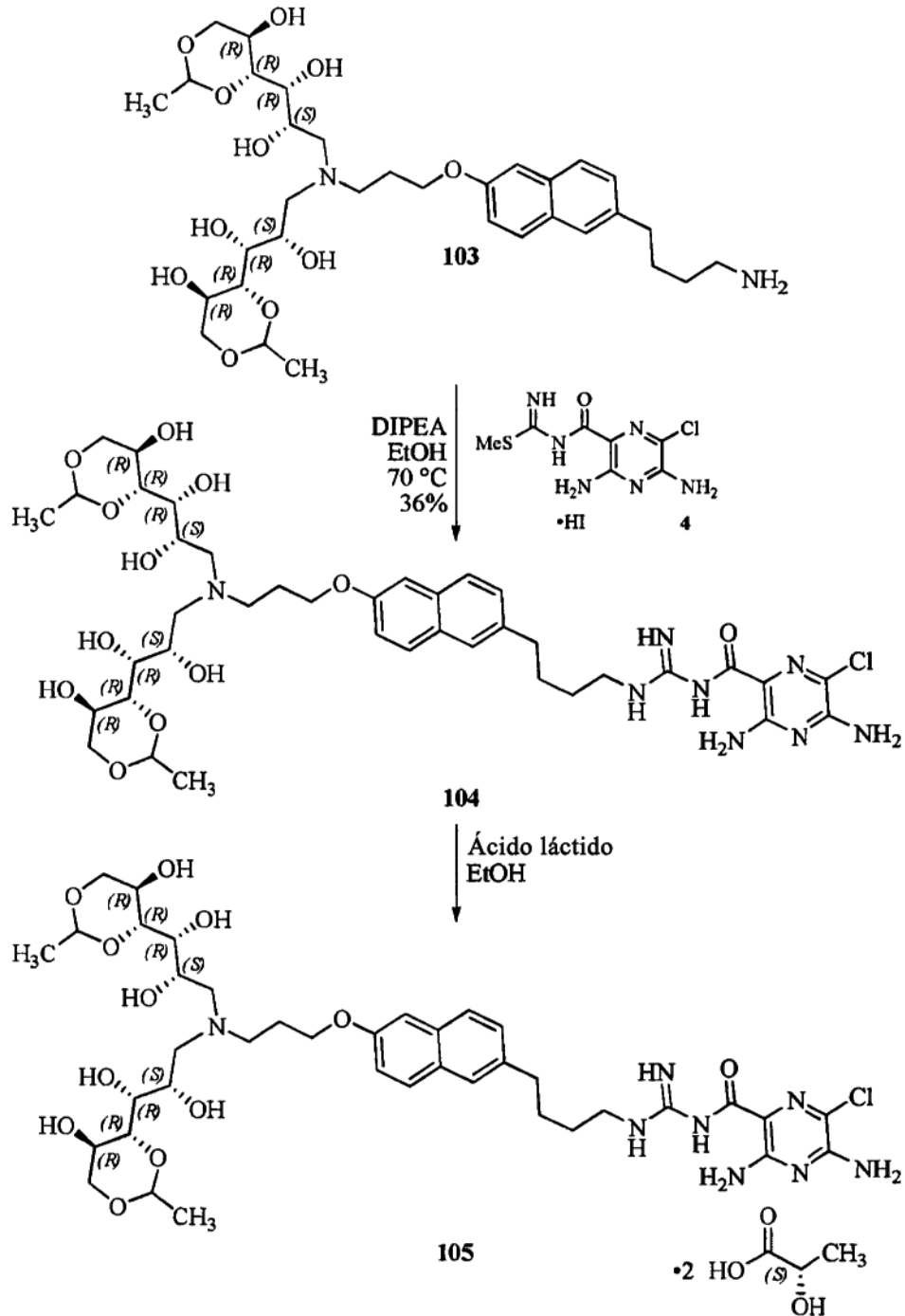
#### Preparación de la sal de metanosulfonato 94

A una solución del compuesto 93 (99 mg, 0,19 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (36 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se liofilizó para dar la sal de metanosulfonato 94 (115 mg, 85 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 9,12 (s ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76-6,90 (m, 16H), 4,10 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 4H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 4H); ESI-MS *m/z* 527 [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

Esquema 16



## Esquema 16 (continuación)



5

Preparación de bencil 4-[6-(*tert*-butildimetilsililo)naftalen-2-il]butan-1-amina (95)

Una suspensión de 83 (8,0 g, 17,41 mmol) y Pd al 10 %/C (3,6 g) en MeOH (240 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por



cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la amina 95 (3,2 g, 56 %) como un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

5

#### Preparación de bencil 4-[6-(*terc*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il]carbamato (96)

A una solución de la amina 95 (3,2 g, 9,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1:1, 135 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (2,1 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h.

10 La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), y la solución se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos/EtOAc) para dar el carbamato 96 (4,0 g, 89 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

15

#### Preparación de bencil 4-[6-(hidroxinaftalen-2-il)]carbamato (97)

A una solución del carbamato 96 (4,0 g, 6,47 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 7,2 ml, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 7:3 de hexanos/EtOAc) para dar el compuesto 97 (2,1 g, 70 %) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,21 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,75 (ancho, 1H), 3,23 (q, *J* = 25 6,5 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

#### Preparación del éter 98

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,45 g, 12,0 mmol) gota a gota a una solución de bencil 4-(6-hidroxinaftalen-2-il)carbamato (97, 2,1 g, 6,0 mmol), *terc*-butil 3-hidroxiopropilcarbamato (86, 2,1 g, 12,0 mmol) y trifetilfosfina (4,8 g, 18,0 mmol) en THF anhidro (63 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 7:3 de hexanos/EtOAc) para dar una mezcla de éter 98 y el subproducto de hidrazina (3,0 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

#### Preparación de la amina 29

A una solución del compuesto 98 (5,5 g, 11,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (84 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (300 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 90:9:1 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el compuesto 99 (1,74 g, 71 % en dos etapas) como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,9 Hz, 45 2H), 2,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H).

#### Preparación de bencil 4-[6-(3-((2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il]propilamino)proxi)naftalen-2-il]carbamato (101)

50 Una solución de carbamato 99 (1,74 g, 4,28 mmol), triol 100 (922 mg, 4,28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,43 g, 6,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 86:12,5:1,5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 101 (508 mg, 20 %) como un sólido gomoso blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 55 1H), 5,05 (s, 2H), 4,67 (q, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,46 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,08-2,72 (m, 6H), 2,13-2,4 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

#### Preparación de bencil 4-[6-(3-(bis((2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-[(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-

**il]propil]amino]propoxi]naftalen-2-il]carbamato (102)**

Una solución de carbamato 101 (368 mg, 0,62 mmol), triol 100 (675 mg, 3,10 mmol), cianoborohidruro de sodio (338 mg, 4,96 mmol), y HOAc (290 mg, 4,96 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad; el residuo se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar el carbamato 102 (318 mg, 65 %) como un sólido blanco gomoso: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,48 (q, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, *J* = 10,5 Hz, 5,4 Hz, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,82-2,84 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H).

**Preparación de (R,R,1R,1'R,2S,2'S)-3,3'-(3-[6-(4-aminobutil)naftalen-2-iloxi]propilazanodiil)bis{1-[(4R,SR)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol}(103)**

Una suspensión de carbamato 102 (318 mg) y Pd al 10 %/C (300 mg) en MeOH (15 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la amina 103 (212 mg, 80 %) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,88 (s ancho, 2H), 3,79-3,78 (m, 4H), 3,36-3,35 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,80-2,58 (m, 10H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,22-1,20 (m, 6H).

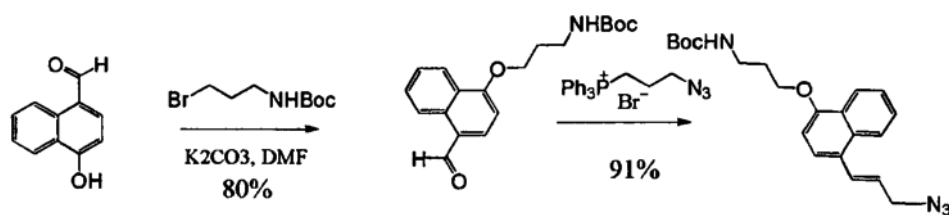
**Preparación de la carboxamida 104**

A una solución de la amina 103 (212 mg, 0,33 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamimidatoato (10, 202 mg, 0,52 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió DIPEA (0,40 ml, 2,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 2 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la carboxamida 104 (120 mg, 43 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69-7,65 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,36-3,20 (m, 6H), 2,83-2,58 (m, 8H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 6H).

**Preparación de la sal de lactato carboxamida 105**

A una solución de la carboxamida 104 (120 mg, 0,14 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió ácido láctico (27 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O/MeOH (8:2, 10 ml) y se liofilizó para dar la sal de lactato 105 (147 mg, > 99 %) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,90 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,60 (q, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,23-4,13 (m, 3H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,78-3,77 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 5H), 3,38-3,19 (m, 13H), 2,78-2,58 (m, 8H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H); ESI-MS *m/z* 887 [C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>12</sub> + Na]<sup>+</sup>.

**Síntesis alternativa de N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-N'-(4-[4-(3-guanidino-propoxi)-naftalen-1-il]-butil)-guanidina 75****1. Éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)-naftalen-1-iloxi]-propil]-carbámico**



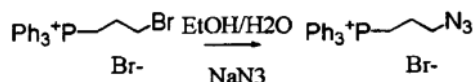
### a. Éster *tert*-butilico del ácido [3-(4-formil-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico

5 A una solución de 4-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído (15,2 g, 58,1 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió N-Boc 3-bromo-propilamina (15,2 g, 63,9 mmol), seguido por carbonato de potasio (12 g, 87,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se recristalizó en EtOAc/hexano para dar el éster *tert*-butilico del ácido [3-(4-formil-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico (13,8 g, 72 %) como un sólido amarillo claro.

### b. Éster *tert*-butilico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)-naftalen-1-iloxi]-propil}-carbámico

15 A una mezcla de reactivo de Wittig bromuro de (3-azido-propil)-trifenil-fosfonio (15,35 g, 36 mmol) en THF (150 ml) a -76 °C se le añadió LiHMDS (solución 0,5 M en THF, 66 ml, 66 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. se añadió el éster *tert*-butilico del ácido [3-(4-formil-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico (10 g, 30 mmol) en 20 ml de solución de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A continuación se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por  
20 cromatografía en columna para dar el éster *tert*-butilico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)-naftalen-1-iloxi]-propil}-carbámico, 11 g, 88 % como un sólido.

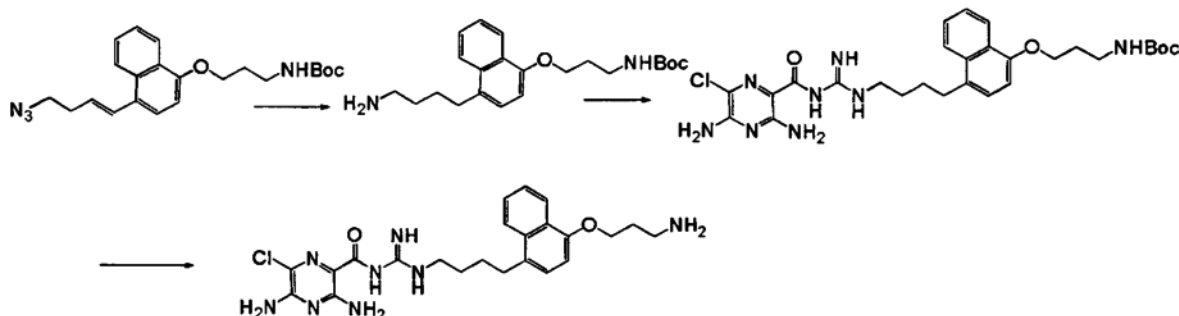
### c. Reactivo de Wittig bromuro de (3-azido-propil)-trifenil-fosfonio



25

Se disolvió bromuro de (3-bromo-propil)trifenil-fosfonio en etanol/agua (1/1). A esto se le añadió azida de sodio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante toda la noche. Los disolventes se retiraron por evaporación. El residuo se extrajo con etanol seco. Se filtró y se evaporó para dar el bromuro de (3-azido-propil)-trifenil-fosfonio y se  
30 usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

### 2. N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-naftalen-1-il]-butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidina



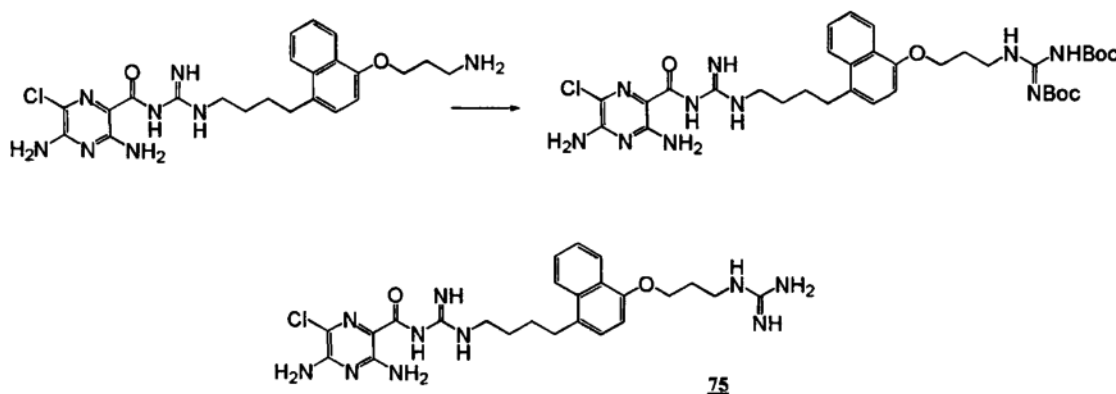
35

Se hidrogenó el éster *tert*-butilico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)naftalen-1-iloxi]propil}carbámico, 3,5 g, en etanol con Pd al 5 %/C (50 % de humedad) durante 2 h. Se separó el catalizador, y el filtrado se concentró para dar el 2,94 g del éster *tert*-butilico del ácido {3-[4-(4-amino-butil)-naftalen-1-iloxi]propil}carbámico. Un gramo (2,66 mmol) de la amina libre se agitó con 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (1,55 g, 3,99 mmol) en

etanol seco (25 ml). Se añadió diisopropiletilamina (1,39 ml, 7,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante toda la noche. Se añadió etanol y la reacción se filtró. Después de la concentración del filtrado, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 0,92 g del éster *tert*-butílico del ácido [3-(4-[4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino]-butil]-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico. El éster *tert*-butílico del ácido [3-(4-[4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino]-butil]-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico (2,7 g) se agitó con HCl 4 M en *p*-dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío. Una pequeña cantidad del producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el 7 GS-426675 N-{4-[4-(3-amino-propoxi)naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)guanidina como sal de HCl.

10

### 3. N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-N'-{4-[4-(3-guanidino-propoxi)-naftalen-1-il]-butil}-guanidina 75

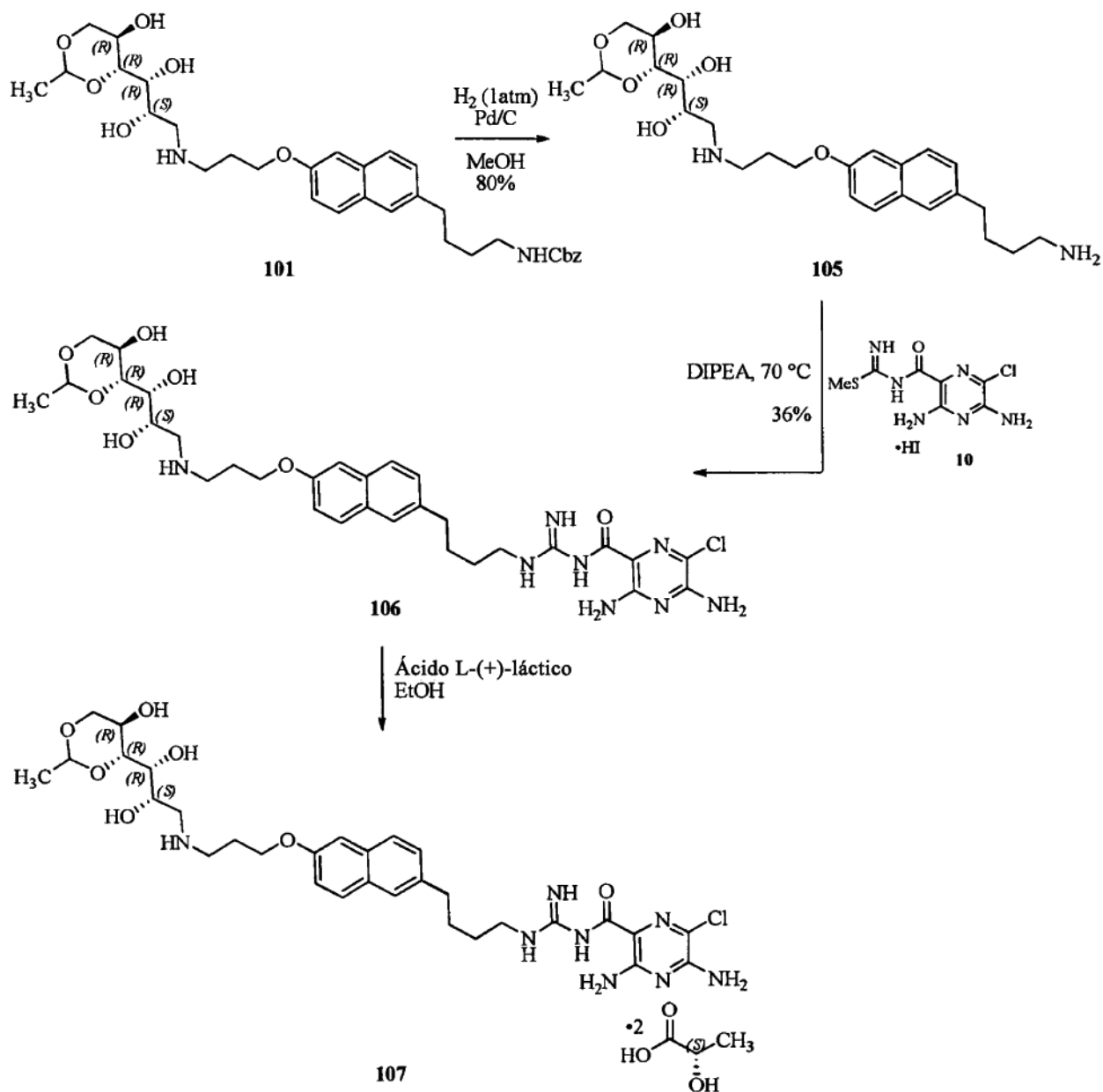


15 La sal de HCl de N-{4-[4-(3-amino-propoxi)naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)guanidina procedente de la reacción se agitó con reactivo de Goodman [éster *tert*-butílico del ácido (*tert*-butoxicarbonilamino-trifluorometano sulfonilimino-metil)-carbámico] en metanol. Se añadió diisopropiletilamina (1,18 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % (MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 9/1)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 2,7 g de 8, que se disolvieron en 30 ml de metanol y se trataron con 300 ml de HCl 4 M en *p*-dioxano a temperatura ambiente durante 4 horas para dar 9, N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-N'-{4-[4-(3-guanidino-propoxi)-naftalen-1-il]-butil}-guanidina, como un producto en bruto. Se retiraron 200 ml aproximadamente de los disolventes mediante presión reducida, a continuación se enfría a temperatura ambiente, y deja que el producto precipite. Se filtró para recoger el producto, y el producto se sometió adicionalmente a reflujo con EtOH seco, y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró para dar el 2,08 g de 75 como una sal de HCl (sólido amarillo).

20

25

Esquema 17



5

**Preparación de (1R,2S)-3-{3-[6-(4-aminobutil)naftalen-2-iloxi]propilamino}-[1-[(4R,5R)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il]propano-1,2-diol}(105)**

Una suspensión de 101 (76 mg) y Pd al 10 %/C (76 mg) en MeOH (5 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y el tapón se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) para dar la amina 105 (46 mg, 80°70) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,66 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 9,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,93-2,66 (m, 8H), 2,08-2,00

(m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,25 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H).

#### Preparación de la guanidina 106

5 A una solución de la amina 105 (46 mg, 0,10 mmol) y metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidato (10, 70 mg, 0,16 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió DIPEA (0,13 ml, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 2 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18:2 de  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar la guanidina 106 (16 mg, 24 %) como un sólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,67-4,66 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,40 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 2,5-2,9 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,25 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H).

#### Preparación de la sal de lactato guanidina 107

15 A una solución de la guanidina 106 (16 mg, 0,024 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió ácido láctico (4,5 mg, 0,048 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (8:2, 10 ml) y se liofilizó para dar la sal de lactato 107 (20 mg, > 95 %) como un sólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 5,10-5,5 (m, 1H), 4,85 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,63 (q,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,73 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,44-3,23 (m, 4H), 3,06-3,00 (m, 4H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,75 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,11-2,7 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,46 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,37 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,28 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,24-1,13 (m, 10H), 0,86-0,82 (m, 1H); ESI-MS  $m/z$  675 [ $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_7 + \text{H}$ ] $^+$ .

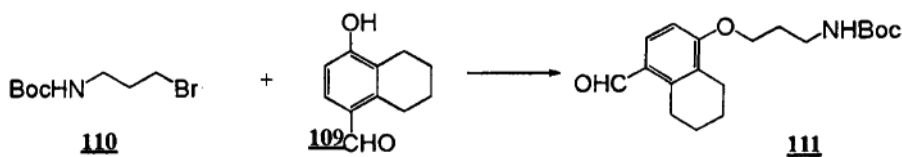
25 **Preparación de N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-guanidina (116) y N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-N'-(4-[4-(3-guanidino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-butil)-guanidina (118)**

#### 30 1. 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído (109)



35 Se agitó 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (108, 20 g, 135 mmol) en 100 ml de etanol, y se añadió hidróxido de potasio (7,57 g, 135 mmol) en forma de solución acuosa. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se volvió clara. Los disolventes se retiraron y se secaron. Se añadió PEG (PM 380-420, 53 ml), seguido por cloroformo (32,3 ml, 405 mmol) y tolueno (34 ml). Se introdujo una solución acuosa de hidróxido de potasio (50 % en peso, 54,4 ml) gota a gota con agitación durante 15 minutos. Se prosiguió con la agitación durante otros 30 minutos. Se añadió HCl 1 M para acidificar la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/hexano) para dar 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-carbaldehído (109, 4,7 g).

#### 45 2. Éster *tert*-butílico del ácido [3-(4-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi) propil]carbámico (111)

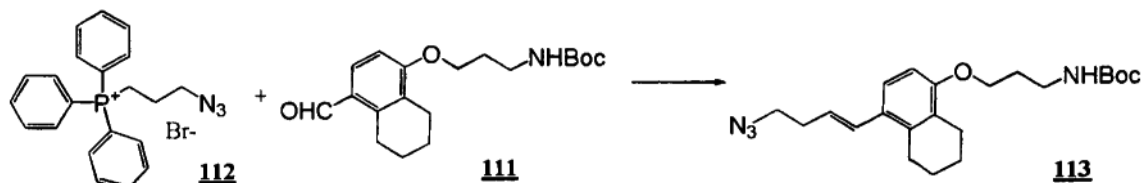


Se agitaron 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-carbaldehído (109, 4,6 g, 29,1 mmol), éster *tert*-butílico del ácido (3-bromopropil)carbámico (110, 4,6 g, 32 mmol), y carbonato de potasio (6,03 g, 43,7 mmol) en 140 ml de DMF seca

durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexano) para dar el producto en bruto, que se recrystalizó en EtOAc/hexano para dar 5,8 g de 111, éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)propil]carbámico.

5

### 3. Éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]propil}carbámico (113)

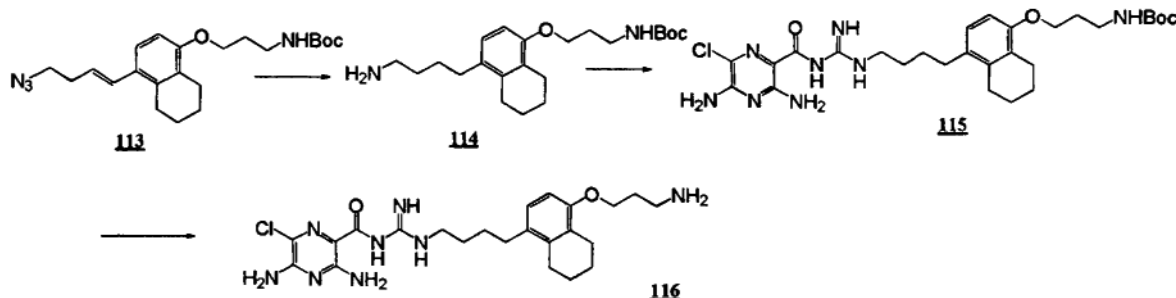


10

Se agitó bromuro de (3-azido-propil) trifenilfosfonio (112, 11,5 g, 27 mmol) con 100 ml de THF seco a  $-76^{\circ}\text{C}$ . Se añadió LiHMDS (0,5 M en tolueno, 27 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se introdujo éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-formil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)propil]carbámico (111, 6 g, 18 mmol) en 12 ml de solución de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante otros 30 minutos, y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexano) para dar 3,5 g de 113, éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-(4-azido-but-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)propil]carbámico.

15

### 4. N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)guanidina (116)



25 El éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(4-azido-but-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]propil}carbámico 113, 3,5 g, se hidrogenó en etanol con Pd al 5 %/C (50 % de humedad) durante 2 h. Se separó el catalizador, y el filtrado se concentró para dar el 2,94 g de 114, éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(4-amino-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi]propil}carbámico.

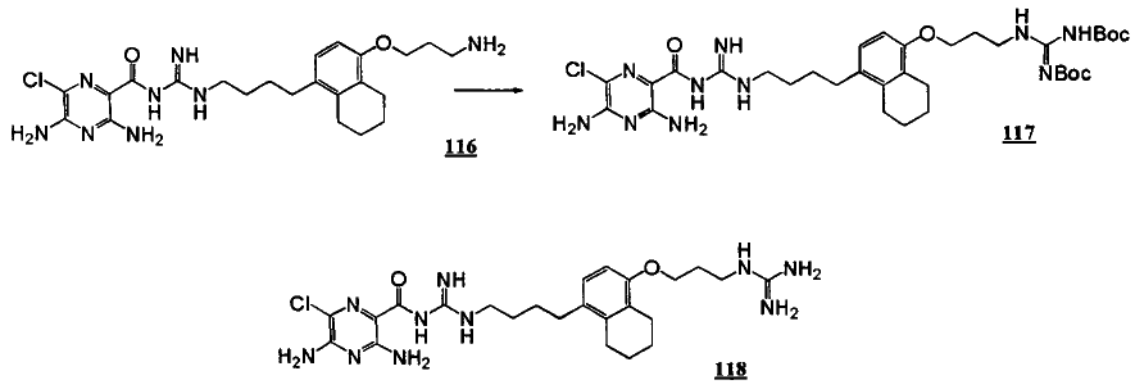
30 Un gramo (2,66 mmol) de la amina libre 114 se agitó con 1-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiurea (1,55 g, 3,99 mmol) en etanol seco (25 ml). Se añadió diisopropiletilamina (1,39 ml, 7,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a  $45^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche. Se añadió etanol y la reacción se filtró. Después de la concentración del filtrado, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el 0,92 g de 115, éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-[4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino]-butil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-propil]-carbámico.

Se agitó N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)guanidina con HCl 4 M en p-dioxano durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío, y el producto se purificó por columna de amina (0-40 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 116, N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidina, como una sal de HCl.

40

### 5. N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-N'-(4-[4-(3-guanidino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-

## butil]-guanidina GS-429269 (11)



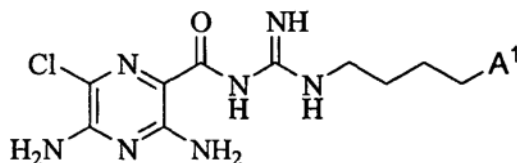
- 5 La sal de HCl de N-{4-[4-(3-amino-propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]butil}-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)guanidina 116 (0,81 g, 1,37 mmol) se agitó con el reactivo de Goodman [éster *tert*-butílico del ácido (*tert*-butoxicarbonilamino-trifluorometano sulfonilimino-metil)-carbámico] en metanol. Se añadió diisopropilamina (1,18 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el 820 mg de
- 10 117, que se trató con HCl 4 M en *p*-dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora a dar 118, como un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrápida (0-40 % (MeOH/NH<sub>4</sub>O 3/1)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), seguido de purificación adicional en una columna de amina (0-30 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio la base libre, que se disolvió en etanol y se añadieron unas pocas gotas de HCl 1 M acuoso. La solución transparente se filtró y se liofilizó para dar el producto final como un sólido amarillo.

15



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II)

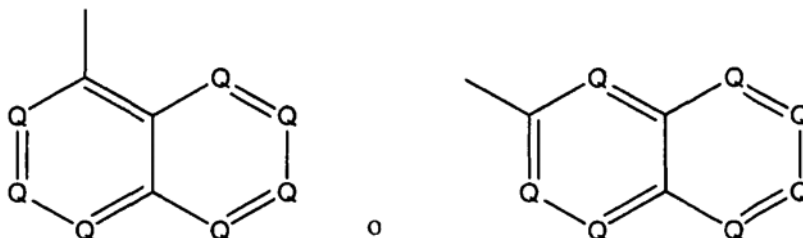


5

fórmula II

en la que A<sup>1</sup> está representada por la fórmula:

10



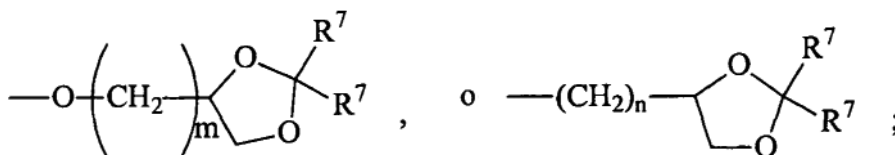
y en la que

15 cada Q es, independientemente, C-H, C-R<sup>5</sup>, o C-R<sup>6</sup>, con la condición de que al menos un Q sea C-R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> es, independientemente, OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CAP, Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-CAP, o Link-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CAP;

20 cada R<sup>6</sup> es, independientemente, R<sup>5</sup>, -R<sup>7</sup>, -OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OSO<sub>3</sub>H, -O-glucurónido, -O-glucosa,

25

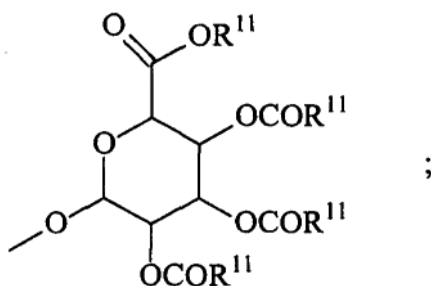


en la que cuando dos R<sup>6</sup> son -OR<sup>11</sup> y están localizados adyacentes entre sí sobre el carbociclo aromático o el heterociclo aromático, los dos OR<sup>11</sup> pueden formar un grupo metilendioxi;

30

cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, o fenilo sustituido;

cada R<sup>8</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(=O)-R<sup>11</sup>, glucurónido, 2-tetrahidropiranilo, o



5 cada R<sup>9</sup> es, independientemente, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CON(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, o -C(=O)R<sup>13</sup>;

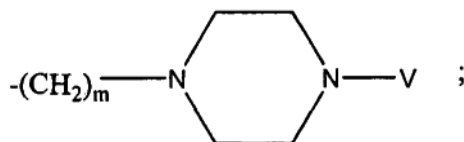
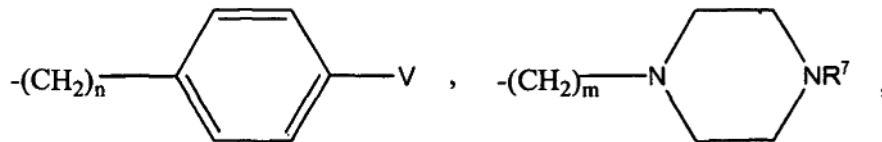
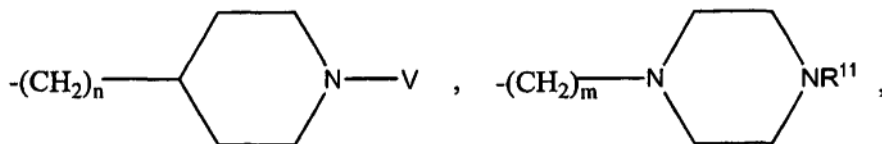
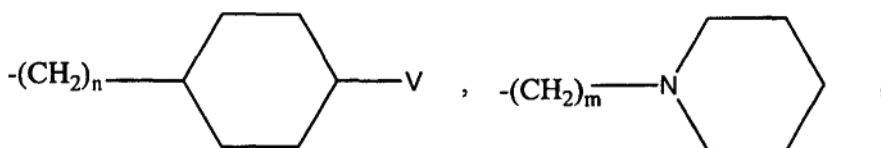
6 cada R<sup>10</sup> es, independientemente, -H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(=O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>7</sup>, o -CH<sub>2</sub>-(CHOH)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OH;

7 cada Z es, independientemente, -(CHOH)-, -C(=O)-, -(CHNR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>)-, -(C=NR<sup>10</sup>)-, -NR<sup>10</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CHNR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>)-, -(C=NR<sup>13</sup>)-, o -NR<sup>13</sup>-;

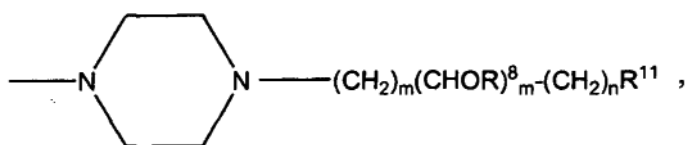
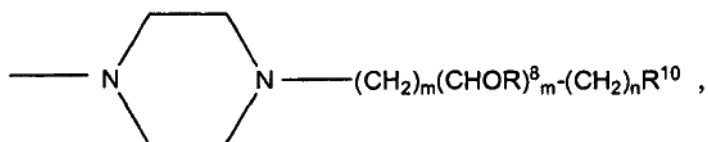
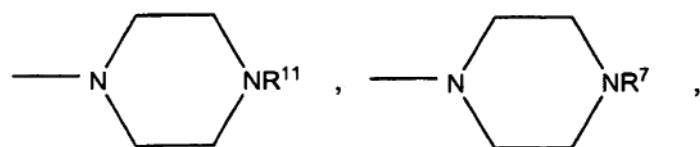
8 cada R<sup>11</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido;

9 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>,

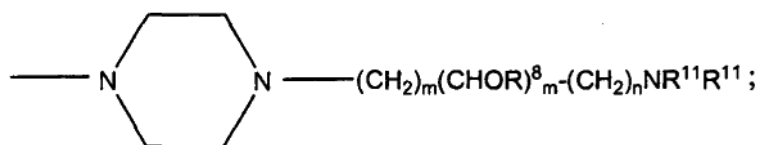
10 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)<sup>+</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>R<sup>11</sup>)<sup>+</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>,



20 con la condición de que en el resto -NR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, los dos R<sup>13</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos puedan formar, opcionalmente, un anillo seleccionado entre:



o



5

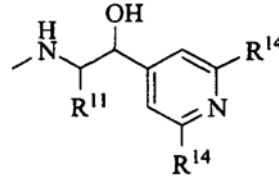
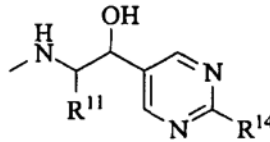
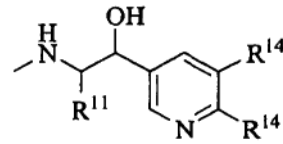
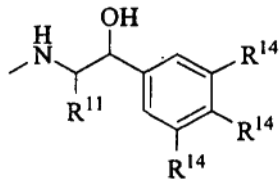
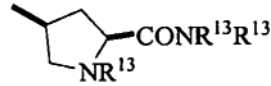
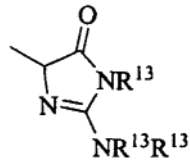
cada V es, independientemente,  $-(\text{CH}_2)_m \text{NR}^7 \text{R}^{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m \text{NR}^7 \text{R}^7$ ,  $-(\text{CH}_2)_m \text{---} (\text{NR}^{11} \text{R}^{11} \text{R}^{11})^+$ ,  $-(\text{CH}_2)_n \text{---} (\text{CHOR})^8_m \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{NR}^7 \text{R}^{10}$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

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

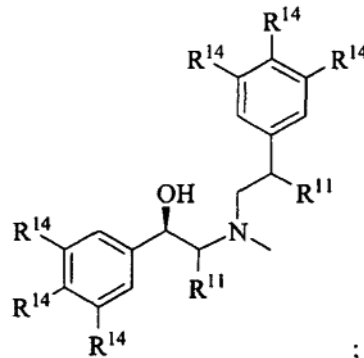
cada Link es, independientemente,  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})_n \text{R}^{13}-$ ,  $(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n \text{---} (\text{Z})_g \text{---} (\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2 \text{NR}^7-$ ,  $o-\text{SO}_2 \text{NR}^{10}-$ ;

15

cada CAP es, independientemente, tiazolidindiona, oxazolidindiona,  $-\text{heteroaril-C}(=\text{O})_n \text{R}^{13} \text{R}^{13}$ , heteroaril-W,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O-C}(=\text{S})_n \text{R}^{13} \text{R}^{13}$ ,  $-(\text{Z})_g \text{R}^{13}$ ,  $-\text{CR}^{10}((\text{Z})_g \text{R}^{13})((\text{Z})_g \text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OAr}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})_n \text{R}^{13} \text{Ar}$ , imidazolina, tetrazol, tetrazol amida,  $-\text{SO}_2 \text{NHR}^{13}$ ,  $-\text{SO}_2 \text{NH-C}(\text{R}^{13} \text{R}^{13})-(\text{Z})_g \text{R}^{13}$ , un azúcar cíclico o un oligosacárido, un amino azúcar cíclico, un oligosacárido,  $-\text{CR}^{10} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{R}^9 \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{R}^9$ ,  $-\text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{R}^9 \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^{13} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{CO}_2 \text{R}^{13}$ ,



o

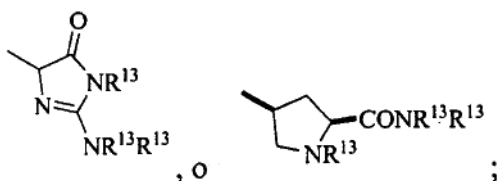


5

cada Ar es, independientemente, fenilo, fenilo sustituido, en los que los sustituyentes del fenilo sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OCH<sub>3</sub>, NR<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, Cl, F, y CH<sub>3</sub>, o heteroarilo; y

10

cada W es, independientemente, tiazolidindiona, oxazolidindiona, heteroaril-C(=O)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, -CN, -O-C(=S)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>, -(Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>, -CR<sup>10</sup>((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>)((Z)<sub>g</sub>R<sup>13</sup>), -C(=O)OAr, -C(=O)<sub>n</sub> R<sup>13</sup>Ar, imidazolina, tetrazol, tetrazol amida, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NH-C(R<sup>13</sup>R<sup>13</sup>)-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>13</sup>, un azúcar cíclico o un oligosacárido, un amino azúcar cíclico, un oligosacárido,



con la condición de que cuando cualquiera de los grupos  $-\text{CHOR}^8$  - o  $-\text{CH}_2\text{OR}^8$  esté localizado en posición 1,2- o 1,3- el uno con respecto al otro, los grupos  $\text{R}^8$  se pueden tomar juntos, opcionalmente, para formar un 1,3-dioxano o un 1,3-dioxolano cíclico mono- o disustituido;

cada  $\text{R}^{14}$  es, independientemente, H,  $\text{R}^{12}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})_n\text{R}^{13}\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})_n\text{R}^{13}\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{I}$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ ,  $-\text{NHR}^{13}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^{13}$ , o  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$ ;

cada  $\text{R}^{12}$  es, independientemente,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})_n\text{R}^7\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})_n\text{R}^{13}\text{R}^{13}$ , o  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ;

15 cada g es, independientemente, un número entero entre 1 y 6;

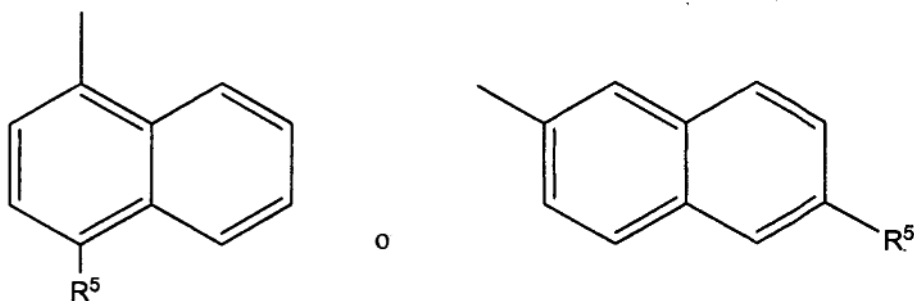
cada m es, independientemente, un número entero entre 1 y 7;

cada n es, independientemente, un número entero entre 0 y 7.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un Q es  $\text{C}-\text{R}^5$  y los Q restantes son C-H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{A}^1$  está representado por la fórmula:



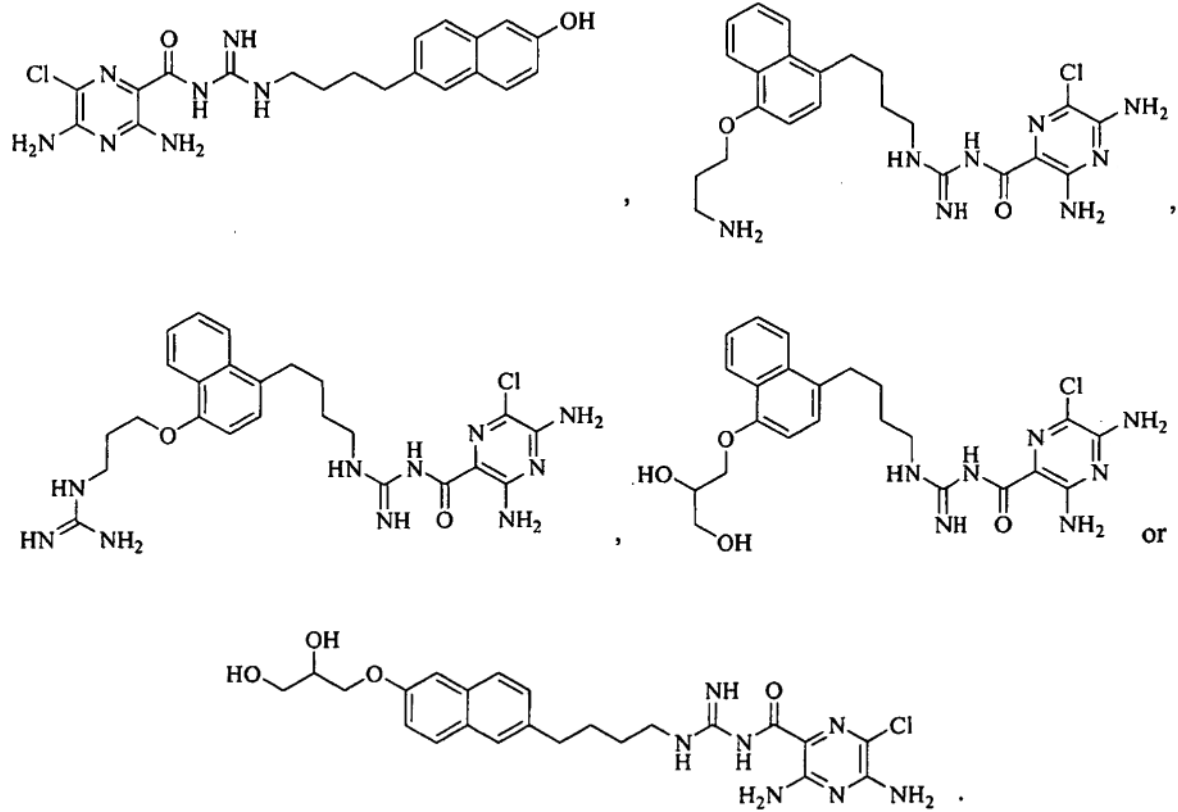
25

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^5$  es  $\text{Link}-(\text{CH}_2)_n-\text{CAP}$ ,  $\text{Link}-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{CAP}$ ,  $\text{Link}-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{CAP}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ , o  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ .

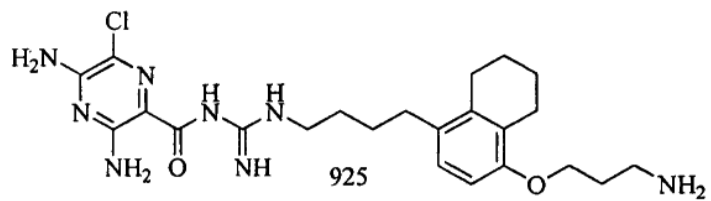
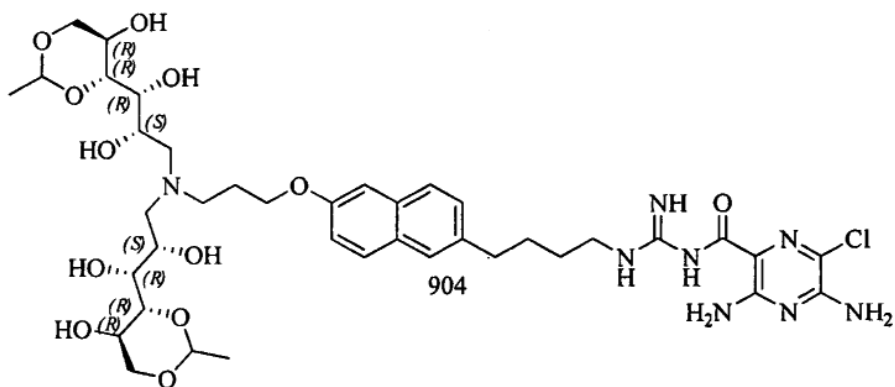
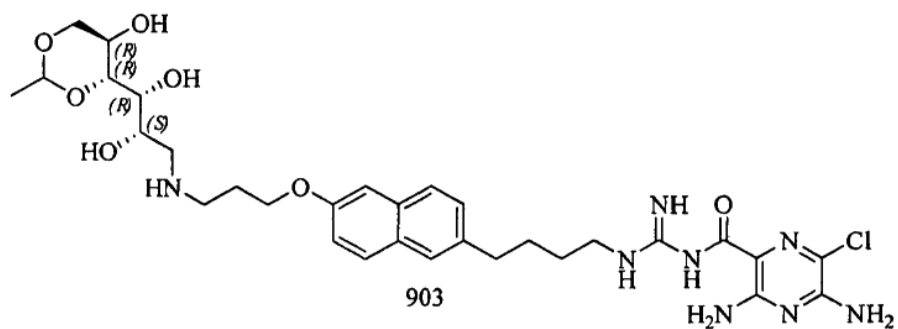
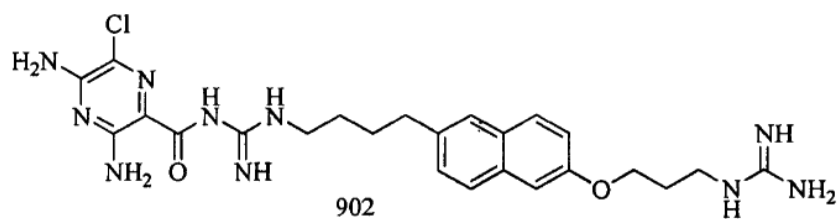
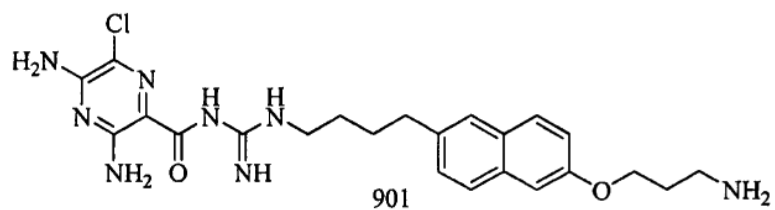
30

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que CAP es  $-(\text{Z})_g\text{R}^{13}$ , o  $-\text{CR}^{10}((\text{Z})_g\text{R}^{13})((\text{Z})_g\text{R}^{13})$ .

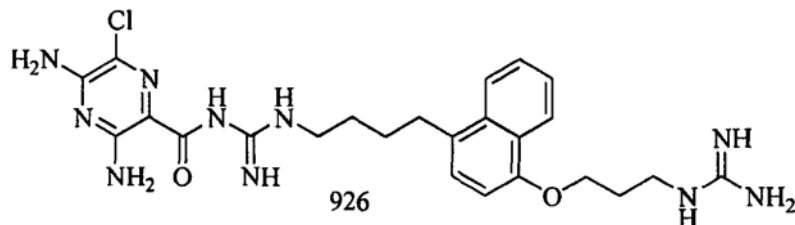
6. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



7. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



o



- 5 8. El compuesto de la reivindicación 1, que es una sal de adición ácida de un ácido inorgánico o un ácido orgánico seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, 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, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico y ácido láctico.
- 10 9. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Una composición, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agonista del receptor P2Y2.
- 20 11. Una composición, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un broncodilatador.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la promoción de la hidratación de las superficies de la mucosa.
- 25 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como bloqueante de los canales de sodio.
14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como agente para uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 13 en el tratamiento de la bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, sinusitis, sequedad vaginal, ojo seco, para promover la hidratación ocular, hidratación de la córnea, eliminación de la mucosidad en las superficies de las mucosas, para el tratamiento de la enfermedad de Sjögren, síndrome de obstrucción intestinal distal, piel seca, esofagitis, boca seca, deshidratación nasal, neumonía inducida por respirador, asma, discinesia ciliar primaria, otitis media, para inducir el esputo con fines diagnósticos, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, estreñimiento, diverticulitis crónica, rinosinusitis, hipertensión, para reducir la presión arterial, para el tratamiento de edema, para promover la diuresis, natriuresis, y/o saluresis.
- 35 15. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un osmolito para su uso en el tratamiento de una enfermedad que mejora por el aumento de la eliminación mucociliar o hidratación de la mucosa.
- 40 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como agente para su uso según la reivindicación 14 en el tratamiento de la bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, sinusitis, neumonía inducida por respirador, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía o rinosinusitis.
- 45 17. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un osmolito, para su uso según la reivindicación 15 en el tratamiento de la bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, sinusitis, neumonía inducida por respirador, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, neumonía, o rinosinusitis en la que el compuesto según
- 50



una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra previa, o simultáneamente, o tras la administración de un osmolito.

18. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un osmolito para su uso según la reivindicación 17, en la que el osmolito es una solución salina hipertónica o manitol.

19. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un osmolito para su uso según la reivindicación 17, en la que el osmolito es cloruro de sodio que se suministra en forma de partícula micronizada de tamaño respirable.

20. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un osmolito para su uso según la reivindicación 17, en la que se administra una cantidad eficaz de osmolito y compuesto por aerosolización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables usando un dispositivo capaz de suministrar la formulación en los conductos nasales o las vías respiratorias pulmonares en la que el aerosol es de un tamaño respirable.

21. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto osmóticamente activo.

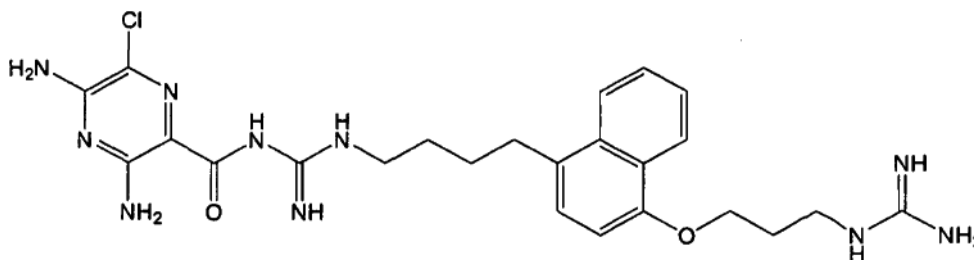
22. La composición de la reivindicación 21 para su uso en la inducción de esputo.

23. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como agente profiláctico, profiláctico tras la exposición, preventivo o terapéutico contra enfermedades o dolencias causadas por agentes patógenos.

24. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso según la reivindicación 23, donde el patógeno es el ántrax o la peste.

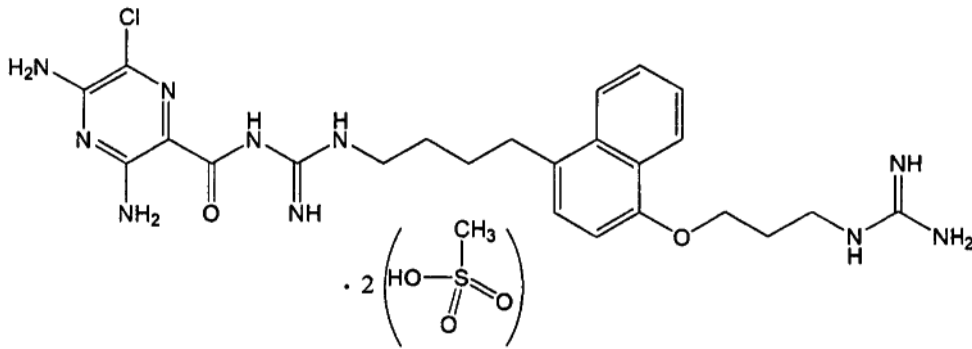
30

25. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



27. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

5