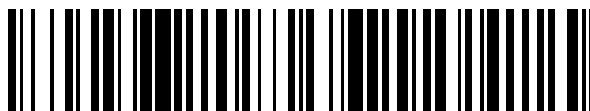


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 706**

51 Int. Cl.:

C07D 241/26 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11757864 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2616447**

54 Título: **Derivados de pirazina como bloqueadores del ENaC**

30 Prioridad:

17.08.2011 US 201161524495 P

17.09.2010 US 383985 P

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

14.05.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BHALAY, GURDIP;

EDWARDS, LEE;

HOWSHAM, CATHERINE;

HUNT, PETER y

SMITH, NICHOLA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 535 706 T3

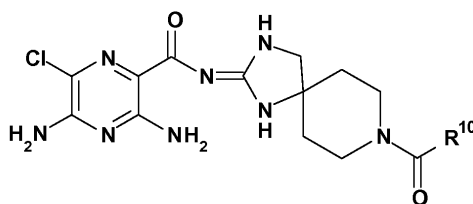
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de pirazina como bloqueadores del ENaC.

5 Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades y condiciones inflamatorias, obstructivas o alérgicas, en particular de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o para la hidratación de las mucosas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula la:



la

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹⁰ está representado por la fórmula 2:

10 $-(\text{alquileo de 0 a 3 átomos de carbono})-\text{B}-\text{X}-(\text{CR}^{11}\text{aR}^{12\text{a}})_m-(\text{CR}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}})_n-(\text{CR}^{11\text{c}}\text{R}^{12\text{c}})_p-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, en donde los grupos alquileo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos Z;

B es arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

X se selecciona a partir de un enlace, $-\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)-$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{15}-$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})$, O y S ;

15 R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

R^{11b} y R^{12b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

R^{11c} y R^{12c} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

20 R¹³ se selecciona a partir de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)NR²²R²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)OR²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²²

R¹⁵ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹⁶ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, y un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros,

incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

25 Z se selecciona independientemente a partir de -OH, arilo, -O-arilo, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -O-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR¹⁹(SO₂)R²¹, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, SR¹⁹, -OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, y halógeno, en donde los grupos alquilo, alcoxilo, aralquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30

R¹⁸, R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹⁹, R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno independientemente a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y -C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R¹⁸ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y -C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R²² y R²³ junto con el(los) átomo(s) con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3;

en donde cuando menos uno de m, n o p no es 0.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R¹⁰ es -B-X-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³.

En una forma de realización adicional, R¹⁰ es -B-(SO₂)NR¹⁵-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³.

En una forma de realización alternativa todavía adicional, R¹⁰ es -B-NR¹⁵C(O)NR¹⁷-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³.

En una forma de realización alternativa de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{10} es - (alquileo de 2 átomos de carbono)-B-X-(CR^{11a}R^{12a})-C(O)OR¹³, en donde los grupos alquileo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos Z. En una forma de realización adicional, los grupos alquileo están no sustituidos. En una forma de realización todavía adicional, X es O.

5 En una forma de realización todavía adicional, R^{10} es -(CH₂)₂-B-O-(CR^{11a}R^{12a})-C(O)OR¹³.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, B es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

En una forma de realización adicional, B es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; en una forma de realización todavía adicional, el halógeno es cloro.

10 En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, X se selecciona a partir de -(SO₂)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(O)NR¹⁷-, y O.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{15} y R^{17} son H.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; o

15 R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros; o

R^{11b} y R^{12b} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros; o

R^{11c} y R^{12c} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, m es 0 o 1.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, n es 0 o 1.

20 En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, p es 0 o 1.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, la suma de m, n y p es 0, 1, 2, o 3; en una forma de realización adicional la suma es 1, 2, o 3; en una forma de realización todavía adicional, la suma es 1 o 2.

25 En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, en donde X se selecciona a partir de -(SO₂)NR¹⁵- y -NR¹⁵C(O)NR¹⁷-, la suma de m, n y p es 2.

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, en donde X es O, y la suma de m, n y p es 1.

30 En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{13} se selecciona a partir de (alquilo de 1 átomo de carbono)-C(O)NR²²R²³; (alquilo de 1 átomo de carbono)-C(O)OR²³; y (alquilo de 2 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²².

En una forma de realización adicional de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{13} se selecciona a partir de (alquilo de 1 átomo de carbono)-C(O)NR²²R²³ y (alquilo de 1 átomo de carbono)-C(O)OR²³.

En una forma de realización todavía adicional de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, R^{13} es (alquilo de 1 átomo de carbono)-C(O)NR²²R²³.

35 En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente,

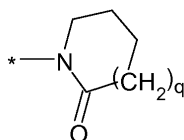
R^{22} se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^{23} se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

40

- opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o
- 10 R²² y R²³ junto con los átomos con los que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, incluyendo el grupo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

- En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, en donde R¹³ es (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²², R²² y R²³ junto con los átomos con los que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido por oxo, incluyendo el grupo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido además por uno o más grupos Z. En una forma de realización adicional, R¹³ es (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²², en donde -NR²³C(O)R²² está representado por la fórmula 3:



- 20 en donde q es 0, 1 o 2, y el asterisco indica el punto de unión con la fracción (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono).

En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, en donde R¹³ se selecciona a partir de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)NR²²R²³ y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)OR²³;

R²² se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- 25 R²³ se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxil-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o

- 40 R²² y R²³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, incluyendo el grupo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

- En otra forma de realización de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, Z es hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)amino, en donde los grupos alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de los grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

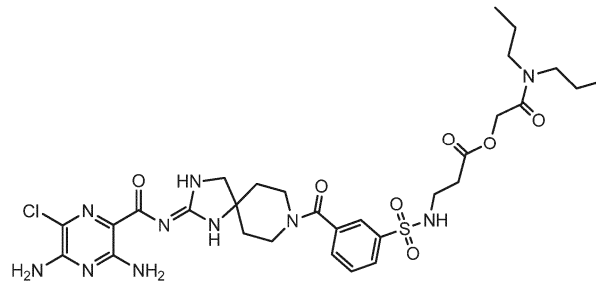
En otra forma de realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos enlistados en la sección de Ejemplos más adelante.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula la que se selecciona de:

- 5 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;
- [(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil éster del ácido [4-((3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Ciclohexil oxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 10 Ciclohexiloxi carbonilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-benceno-sulfonilamino)-propiónico;
- Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 15 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Terc-butoxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Benziloxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 20 Dietilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 2-Oxo-2-piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 25 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;
- 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 30 2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 1-(((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico;
- 35 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-fenil]-ureido]-propiónico; y
- 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 1-(((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico;

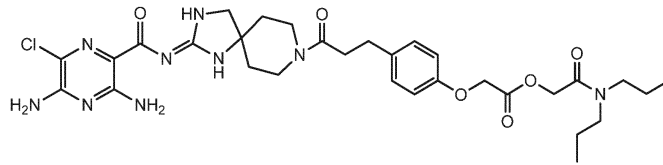
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Formula la que es



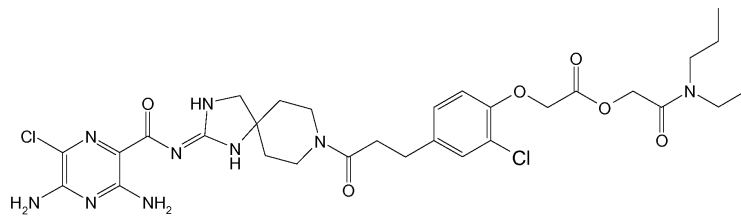
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente una sal succinato.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la que es



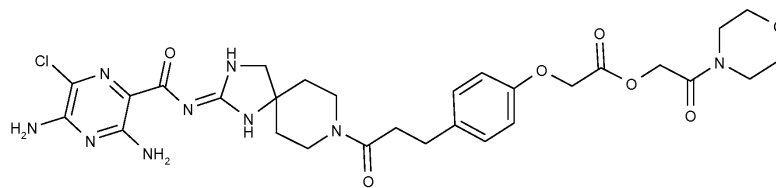
5 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la que es



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

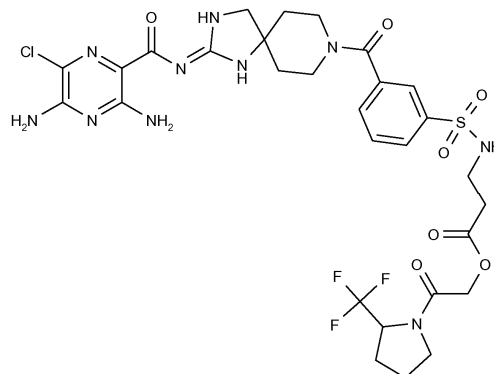
En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la que es



10

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la que es



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las formas de realización mencionadas en la presente invención, en donde solamente se definen ciertas variables, se pretende que el resto de las variables sean como se definen en cualquiera de las formas de realización de la presente invención. Por consiguiente, la invención proporciona la combinación de definiciones de variables limitadas u opcionales.

Se intenta que los siguientes términos, como se utilizan en la presente invención, tengan los siguientes significados:

"Opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente invención, significa que el grupo referido puede estar no sustituido, o sustituido en una, o dos, o tres posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente.

10 "Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente invención, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" y similares, como se utiliza en la presente invención, denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a tres, seis u ocho (o el número relevante) átomos de carbono, y el cual puede estar sustituido como se define.

15 "Ariilo", como se utiliza en la presente invención, representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono. Puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede estar opcionalmente sustituido como se define. Los ejemplos de grupos ariilo de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, indanilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo y antraceno.

20 "Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 14 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático (es decir, heteroarilo). Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros incluyen, pero no se limitan a, furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, piridinona, morfolina, triazina, oxazina, THF, tetrahidro-tiofeno, tetrahidro-tiopirano, tetrahidro-pirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indolina, tiazol, tiofeno, isoquinolina, isoindol, isoindolina, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzodioxol, bencimidazol, benzotriazol, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, imidazopiridina, purina, naftiridina o tetrahidronaftiridina.

25 "Heterociclilo" o "heterocíclico" también incluye los grupos heterocíclicos puenteados, tales como 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, y los sistemas de anillos condensados, tales como piridopirimidina. El grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros puede estar no sustituido o sustituido.

"Heterociclilo" incluye los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

35 "Heteroarilo" es un sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 15 átomos en el anillo, uno o más de los cuales son heteroátomos seleccionados a partir de O, N o S. De preferencia hay uno o dos heteroátomos. Heteroarilo (arilo heterocíclico) representa, por ejemplo: piridilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

40 "Cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono" denota un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo o ciclodecilo, o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. Se pueden especificar diferentes números de átomos de carbono, siendo corregida la definición de acuerdo con lo anterior. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

45 "Cicloalqueno de 5 a 10 átomos de carbono" denota un anillo carbocíclico parcialmente saturado que tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un ciclopentenilo o ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo o ciclonoenilo, o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptenilo o biciclooctenilo. El anillo o sistema de anillo puede contener más de un doble enlace carbono-carbono. Se puede especificar un número diferente de átomos de carbono, corrigiéndose la definición de conformidad con lo anterior. El grupo cicloalqueno puede estar sustituido o no sustituido.

50 "Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente invención, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió aquí anteriormente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia uno,

dos o tres átomos de halógeno. Se puede especificar un número diferente de átomos de carbono, siendo la definición corregida de conformidad con lo anterior.

5 "Alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente invención, denota un amino sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió aquí anteriormente, los cuales pueden ser iguales o diferentes. Se puede especificar un número diferente de átomos de carbono, siendo la definición corregida de conformidad con lo anterior.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente invención, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 8 átomos de carbono. Se puede especificar un número diferente de átomos de carbono, siendo la definición corregida de conformidad con lo anterior.

10 A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se deberá entender que la palabra "comprende", o variaciones, tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros o etapas establecido, pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

15 Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

20 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

30 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

35 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

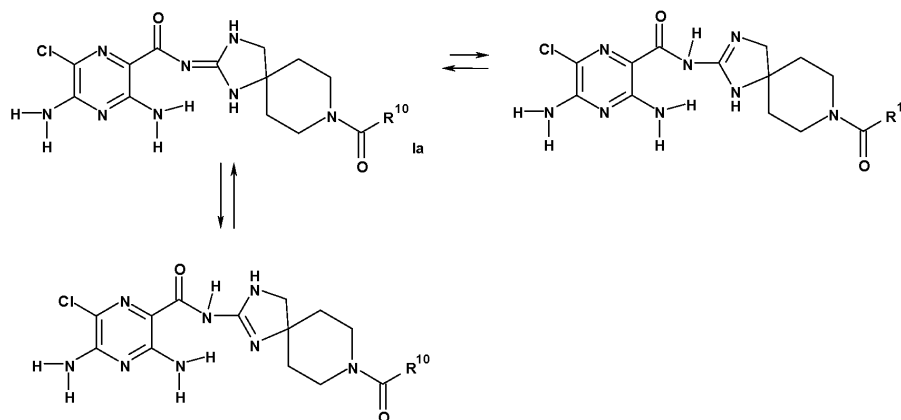
40 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); y en el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2011).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula la que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con los formadores adecuados de cocristales. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula la mediante los procedimientos de formación conocidos de cocristales. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o el contacto en solución de los compuestos de la Fórmula la con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y el aislamiento de los cocristales formados de esta forma. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la publicación internacional No. WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula la.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" o un "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer una sobre la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diastereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar ya sea mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente invención contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de compuestos intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas. Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. De una forma más específica, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula la pueden existir en una o ambas de las siguientes formas tautoméricas:



35

Los ejemplos de los tautómeros incluyen, pero no se limitan a, los compuestos definidos en las reivindicaciones.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) del(de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene cuando menos un exceso enantiomérico del 50%, cuando menos un exceso enantiomérico del 60%, cuando menos un exceso enantiomérico del 70%, cuando menos un exceso enantiomérico del 80%, cuando menos un exceso enantiomérico del 90%, cuando menos un exceso enantiomérico del 95%, o cuando menos un exceso enantiomérico del 99% en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

40

De conformidad con lo anterior, como se utiliza aquí, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.

- 5 Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 10 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o de los compuestos intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

- 20 Debido a que se pretende que los compuestos de la invención se utilicen en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona de preferencia en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos el 60% puro, de una manera más adecuada cuando menos el 75% puro, y de preferencia cuando menos el 85%, en especial cuando menos el 98% puro (los porcentajes son sobre una base de peso a peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1%, de una forma más adecuada cuando menos el 5%, y de preferencia del 10 al 59% de un compuesto de la invención.

- 25 Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

- 30 Cualquier fórmula presentada aquí también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente invención, excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente invención, por ejemplo, aquellos en donde haya isótopos radioactivos presentes, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios por PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

- 45 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media in vivo, o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la Fórmula Ia. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente invención, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es marcado con deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), de cuando menos

6333,3 (95% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

- 5 Los compuestos isotópicamente marcados de la Fórmula la se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

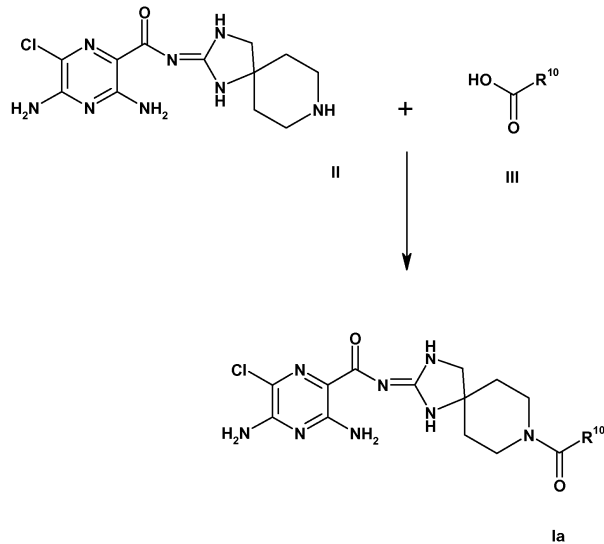
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Síntesis

- 10 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante las rutas de síntesis generales que se muestran a continuación, cuyos ejemplos específicos se describen con mayor detalle en los Ejemplos.

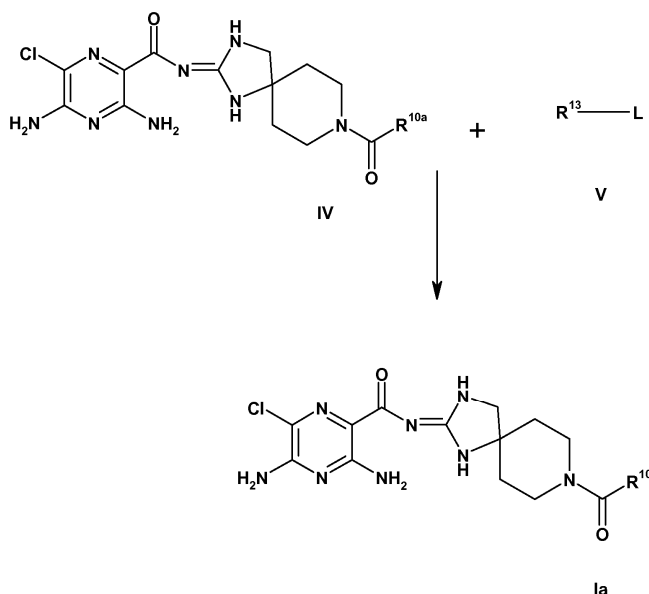
Los compuestos de la fórmula la se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1



- 15 De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula la se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



en donde R^{10a} es -(alquileo de 0 a 3 átomos de carbono)-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OH, y L es un grupo saliente adecuado.

- 5 Los esquemas generales anteriores se pueden utilizar para preparar los compuestos de la Fórmula Ia. Los compuestos específicos deseados se pueden preparar mediante la selección de los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

10 Los materiales de partida y los reactivos del esquema anterior se encuentran todos o bien comercialmente disponibles, o se pueden preparar siguiendo los procedimientos de la literatura. En particular, los compuestos de la Fórmula II y los compuestos de la Fórmula IV se pueden preparar como se describe en la solicitud internacional de patente publicada como WO2009074575, cuyo documento se incorpora a la presente por referencia.

15 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en *Methoden der organischen Chemie* (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4^a Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine* (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate* (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la necesidad de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática). Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una forma conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos, se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos metálicos, tales como las sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizando de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición ácidas, hasta el punto isoeléctrico,

por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones. Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con los ácidos adecuados, y las sales de adición ácidas, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

- 5 Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo, en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de media resolución sobre una columna en fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales en columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

- 15 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí anteriormente y más adelante.

- Todas las etapas de proceso anteriormente mencionadas se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizadores, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en la forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a TA, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, según sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

- En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo en los diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquiera de las mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de una forma análoga a los métodos descritos bajo las "Etapas adicionales del proceso".

- Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo THF o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanóico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en la elaboración, por ejemplo mediante cromatografía o división.

- Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

- La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un compuesto intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

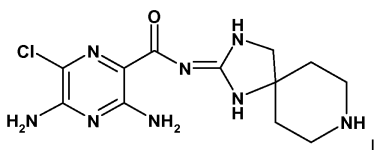
Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien

ordinariamente capacitado en este campo (Houben-Weyl, 4^a Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

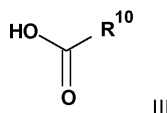
Como un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula Ia, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, el cual comprende la etapa de:

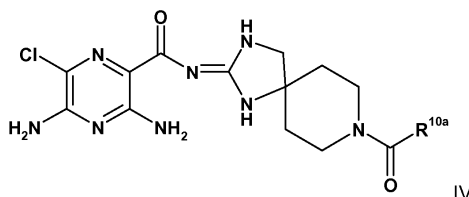
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



- 10 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en cualquier parte más arriba, con un compuesto de la fórmula III:



en donde R¹⁰ es como se define en cualquier parte más arriba, bajo las condiciones de reacción convencionales para el acoplamiento de ácido-amina; o (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



- 15 con un compuesto R¹³L de la fórmula V, bajo las condiciones de reacción convencionales, en donde R¹³ es como se define en cualquier parte más arriba; R^{10a} es -(alquileo de 0 a 3 átomos de carbono)-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OH, en donde B, x, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, m, n, y p son como se definen en cualquier parte más arriba; y L es un grupo saliente.

- 20 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermedio que puede ser obtenido en cualquier etapa de los mismos como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

- 25 Los compuestos de la invención y los compuestos intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por los expertos en este campo.

- 30 Los agentes de la invención actúan para bloquear el canal de sodio epitelial (ENaC). Con relación al bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), los compuestos de la fórmula Ia, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, denominados de ahora en adelante en forma alternativa como los "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de las condiciones que responden al bloqueo del canal de sodio epitelial, en particular, de las condiciones que se benefician de la hidratación de las mucosas.

- 35 Las enfermedades mediadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial, incluyen las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen del líquido de la superficie de las vías respiratorias, es un regulador clave del despeje mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de fluido sobre el lado mucoso del epitelio de las vías respiratorias, promoviendo así el despeje del moco y previniendo la acumulación de moco y esputo en los tejidos respiratorios (incluyendo las vías respiratorias pulmonares). Estas enfermedades incluyen las

5 enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; virales y bacterianas), y carcinoma pulmonar. Las enfermedades mediadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades diferentes de las enfermedades respiratorias que están asociadas con una regulación anormal del fluido a través de un epitelio, tal vez involucrando una fisiología anormal de los líquidos superficiales protectores sobre su superficie, por ejemplo, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Adicionalmente, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón, se podría utilizar para promover la diuresis y por lo tanto inducir un efecto hipotensivo.

El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico, en particular sintomático.

10 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención incluye un agente de la invención para uso como un compuesto farmacéutico.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona un agente de la invención para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial.

15 Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un agente de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde se administra una cantidad efectiva de un agente de la invención a un paciente que requiera de dicho tratamiento.

20 El asma incluye tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido después de una infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiban síntomas de sibilancia y diagnosticados o diagnosticables como "bebés con sibilancia", una categoría de paciente establecida de mayor preocupación médica y ahora
25 identificados con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia, esta condición asmática particular se denomina como "síndrome de bebé con sibilancia").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejoría en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además puede ser evidenciada por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar un ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas aproximadamente de las 4 a las 6 am, es decir, en un momento normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia previamente administrada por asma sintomático.
30
35

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica, o fenoide.
40

Los agentes de la invención también pueden ser útiles como bloqueadores del canal de iones sensible al ácido (ASIC). Por consiguiente, pueden ser útiles en el tratamiento de las condiciones que respondan al bloqueo del canal de iones sensible al ácido.

La idoneidad del bloqueador del canal de sodio epitelial como tratamiento de una enfermedad que se beneficie de la hidratación de las mucosas, se puede probar mediante la determinación del efecto inhibitor del bloqueador del canal sobre el ENaC en un ensayo adecuado basado en células. Por ejemplo, se pueden utilizar células individuales o epitelios confluentes, que se expresen endógenamente o modificados genéticamente para sobreexpresar el ENaC, para evaluar la función del canal, empleando técnicas electrofisiológicas o estudios de flujo de iones. Véanse los métodos descritos en: Hirsh y colaboradores, J Pharm Exp Ther (2004); Moody y colaboradores, Am J Physiol Cell Physiol (2005).
45
50

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona, como un aspecto adicional, un método para prevenir o tratar una condición sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, por ejemplo, las enfermedades asociadas con la

regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la Fórmula 1a, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 1a en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para prevenir o tratar una condición sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística y EPOC.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula 1a en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una condición sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística y EPOC.

Los compuestos de la invención tienen una buena actividad bloqueadora del ENaC, y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Cultivo celular

15 Se cultivaron células epiteliales bronquiales humanas (HBEC) (Cambrex) bajo condiciones de interfase aire-líquido, para proporcionar un fenotipo mucociliar bien diferenciado.

20 Se cultivaron las células epiteliales bronquiales humanas empleando una modificación del método descrito por Gray y colaboradores (Gray y colaboradores, 1996). Las células se sembraron en matraces T-162 de plástico, y se desarrollaron en el medio de crecimiento de células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex) complementado con extracto de pituitaria bovina (52 µg/mL), hidrocortisona (0,5 µg/mL), factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0,5 ng/mL), epinefrina (0,5 µg/mL), transferrina (10 µg/mL), insulina (5 µg/mL), ácido retinoico (0,1 µg/mL), triyodotironina (6,5 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL), y anfotericina B (50 ng/mL). El medio se cambió cada 48 horas hasta que las células fueron el 90% confluentes. Se pasaron luego las células y se sembraron ($8,25 \times 10^5$ células/inserto) sobre insertos de policarbonato Snapwell (Costar) en medio de diferenciación que contenía DMEM al 50% en BEGM con los mismos complementos que anteriormente, pero sin triyodotironina, y una concentración final de ácido retinoico de 50 nM (ácido retinoico todo trans). Las células se mantuvieron sumergidas durante los primeros 7 días en el cultivo, después de lo cual, se expusieron a una interfase de aire apical durante el resto del período de cultivo. En este momento, se cambió el medio por medio DMEM:F12 que contenía el 2% volumen/volumen de Ultrosor G durante el resto del cultivo. Se removió la anfotericina B de las 3 alimentaciones de medio antes de usarse en las cámaras Ussing. Las células se utilizaron entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfase apical-aire. En todas las etapas de cultivo, las células se mantuvieron a 37°C en CO₂ al 5% en una incubadora de aire.

Mediciones de corriente de corto circuito (ISC)

35 Se montaron insertos Snapwell en las cámaras de difusión vertical (Costar) y se bañaron con solución de Ringer continuamente gasificada (CO₂ al 5% en O₂; pH 7,4) mantenida a 37°C la cual contenía (en mM): 120 de NaCl, 25 de NaHCO₃, 3,3 de KH₂PO₄, 0,8 de K₂HPO₄, 1,2 de CaCl₂, 1,2 de MgCl₂, y 10 de glucosa. La osmolaridad de la solución estaba entre 280 y 300 mOsmol/kg de H₂O para todas las soluciones salinas fisiológica utilizadas. Las células se sometieron a un voltaje a 0 mV (modelo EVC4000; WPI). Se midió TA mediante la aplicación de un pulso de 1 o 2 mV a intervalos de 30 segundos, y calculando TA mediante la ley de Ohm. Los datos se registraron utilizando una estación de trabajo PowerLab (ADInstruments).

40 Los compuestos de prueba se prepararon como una solución patrón 10 mM en DMSO (95%). Se prepararon diluciones frescas de tres veces en serie en un vehículo apropiado (H₂O destilada o solución de Ringer). Se agregó la concentración inicial a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 µL, dando como resultado un volumen de 5 mL con una concentración final 1x de la cámara Ussing. Se agregaron las siguientes adiciones del compuesto en un volumen de 3,3 µL de la solución patrón diluida en forma serial 1000x. Al terminar el experimento de respuesta a la concentración, se agregó la amilorida (10 µM) a la cámara apical, para hacer posible medir la corriente total sensible a la amilorida. Se estableció una IC₅₀ de control de amilorida al principio de cada experimento.

50 Los resultados se expresan como el porcentaje promedio de inhibición de la ISC sensible a la amilorida. Se graficaron las curvas de respuesta a la concentración, y se generaron los valores de IC₅₀ utilizando el GraphPad Prism 3.02 o GraphPad Prism 4. Se corrieron típicamente los insertos de células por duplicado, y se calculó la IC₅₀ sobre los datos del porcentaje medio de inhibición.

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente invención, en términos generales tienen valores de IC₅₀ por debajo de 10 μM, típicamente por debajo de 1 μM. Por ejemplo, los siguientes ejemplos tienen los valores IC₅₀ indicados.

<i>Ejemplo</i>	<i>HBEC-ENaC IC50 [μmol l-1]</i>
1.0	0,017
1.1	0,419
1.2	0,010
1.3	0,003
1.4	0,302
2.0	0,032
2.1	0,030
2.2	0,012
2.3	0,089
2.4	0,110
3.0	0,011
4.0	0,101
4.1	0,132
4.2	0,45
5.0	0,012
5.1	0,031
5.2	0,019

5 Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; en forma parenteral, por ejemplo en forma intravenosa; en forma tópica a la piel; en forma intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; o, de preferencia, mediante inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. En particular, los
10 agentes de la invención se pueden suministrar como una formulación inhalable para el tratamiento de una EPOC, fibrosis quística o asma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales,
20 así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

5 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

10 Las tabletas pueden tener o bien un recubrimiento de película o un recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas se recubren, o no se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como capsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

15
20
25
30

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente de 0,1 al 75%, o contienen aproximadamente de 1 al 50% del ingrediente activo.

35

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

40

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para uso en formulaciones tópicos, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener agentes solubilizantes, estabilizantes, mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

45
50

Como se utiliza en la presente invención, una aplicación tópica también puede corresponder a una inhalación o a una aplicación intranasal. Puede ser convenientemente suministrada en la forma de un polvo seco (ya sea sola, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una composición particulada en mezcla, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo para inhalación puede ser un vial de aerosol que cuente con una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 μL , por ejemplo de 25 a 50 μL de la composición, es decir, un dispositivo conocido como un inhalador dosificador. Los viales de aerosol adecuados y los procedimientos para colocar dentro de ellos las composiciones en aerosol bajo presión, son bien conocidos por los expertos en la materia de la terapia de inhalación. Por ejemplo, se puede administrar una composición en aerosol a partir de una lata recubierta, por ejemplo, como se describe en la patente europea No. EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa que puede ser nebulizada, orgánica o acuosa / orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional, tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, el cual puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mL, comúnmente de 1 a 10 mL de la dispersión; o un nebulizador manual, algunas veces denominado como un inhalador de niebla suave o de rocío suave, por ejemplo un dispositivo electrónicamente controlado, tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico, tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim), el cual permite tener volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo de 10 a 100 μL , que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar el polvo seco desde una cápsula o ampolla que contenga un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B), o un dispositivo para inhalación de polvo seco de múltiples dosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 mg del polvo seco que comprenda una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por accionamiento. La composición en polvo seco preferiblemente contiene un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Los dispositivos para inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos que se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos No. 3.991.761 (que incluye el dispositivo AEROLIZER^{MR}), en las publicaciones internacionales Nos. WO 05/113042 (que incluye el dispositivo BREEZHALER^{MR}), WO 97/20589 (que incluye el dispositivo CETAHALER^{MR}), WO 97/30743 (que incluye el dispositivo TWISTHALER^{MR}), WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER^{MR}), en la patente de los Estados Unidos No. 6.536.427 (que incluye el dispositivo DISKUS^{MR}), en las publicaciones internacionales Nos. WO 97/25086 (que incluye el dispositivo DISKHALER^{MR}), WO 95/14089 (que incluye el dispositivo GEMINI^{MR}), WO 03/77979 (que incluye el dispositivo PROHALER^{MR}), y también los dispositivos que se dan a conocer en las publicaciones internacionales Nos. WO 08/51621 y WO 09/117112, y en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0183724.

La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en una forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende este compuesto en una forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende este compuesto en una forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo para inhalación que contiene este compuesto en una forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención desde luego variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, típicamente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con bajo contenido de humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), empaques de ampollas, y empaques en tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un

ingrediente activo. Estos agentes, los cuales se denominan en la presente invención como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores salinos, etc.

5 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una forma simultánea con, o bien antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o por diferente vía de administración, o junto con otros agentes en la misma composición farmacéutica.

10 En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la Fórmula Ia, y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado, o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende al compuesto de la Fórmula Ia y otro(s) agente(s) terapéutico(s), juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la Fórmula Ia y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s), en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

15 En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula Ia y los otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula Ia y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

20 En una forma de realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la Fórmula Ia. En una forma de realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un contenedor, un frasco dividido, o un empaque de lamina dividido. Un ejemplo de este kit es un empaque de ampollas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Con el objeto de facilitar el cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

30 Los compuestos de la Fórmula Ia, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, tienen la ventaja de que son más selectivos, tienen un inicio de acción más rápido, son más potentes, son mejor absorbidos, son más estables, son más resistentes al metabolismo, tienen un "efecto alimenticio" reducido, tienen un mejor perfil de seguridad, o tienen otras propiedades más deseables (por ejemplo, con respecto a la solubilidad o a la higroscopicidad) que los compuestos de la técnica anterior.

35 En particular, los compuestos de la invención exhiben un perfil de estabilidad conveniente en el plasma humano. En la provisión de compuestos que exhiben un perfil de estabilidad conveniente en el plasma humano, la invención proporciona compuestos que bloquean efectivamente el canal de sodio epitelial (ENaC) con una mejor farmacocinética.

La estabilidad de los compuestos de la invención en el plasma humano se puede medir como sigue:

Estabilidad en el plasma humano

40 Se extrajo sangre de voluntarios sanos en tubos de heparina con litio, y el plasma se preparó mediante la separación por centrifugación de las células sanguíneas a 1500 g. Se reunió el plasma de cuando menos 3 individuos, y se utilizó para la determinación de la estabilidad del compuesto.

45 Los compuestos se prepararon en 100% de DMSO, en una concentración de 10 mM, y se diluyeron en forma serial hasta una concentración de 100 μ M. Las incubaciones se llevaron a cabo a una concentración final de 1 μ M, y se iniciaron mediante la adición de 3 μ L de la solución patrón del compuesto 100 μ M en 297 μ L de plasma, previamente calentado en un baño de agua a 37°C, seguido por una breve mezcla con agitación tipo vórtice. Se removieron alícuotas de 50 μ L de plasma en 4 puntos del tiempo durante un período de incubación de 1 hora, y se inactivaron inmediatamente mediante precipitación de la proteína, lo cual se logró mediante la adición de la alícuota de plasma a una placa de 96 pozos previamente preparada que contenía 150 μ L de acetonitrilo que contenía un estándar interno apropiado. Las muestras inactivadas con acetonitrilo se mezclaron con agitación tipo vórtice, seguido por centrifugación durante 20 min a 1500 g, para remover las proteínas precipitadas. Los niveles iniciales del compuesto

5 (en el tiempo = 0 min) se establecieron echando el compuesto en el plasma previamente inactivado, en la misma concentración que se utilizó en la incubación. Se removió luego el sobrenadante, se diluyó en proporción 1:1 con agua, y se analizó para determinar el compuesto restante mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (Waters Acquity UPLC, Applied Biosystems API4000). La constante de velocidad de eliminación en plasma del compuesto se calculó ajustando la relación del área del pico del compuesto: el estándar interno con una función de decaimiento exponencial y se calculó la vida media mediante la división del log natural de 2 por la constante de la velocidad de eliminación (Microsoft Excel).

Los siguientes ejemplos tienen los valores de vida media establecidos en plasma humano.

<i>Ejemplo</i>	<i>Vida media en plasma humano (min)</i>
1.0	2
1.2	3
1.3	4
2.0	1
2.1	5
3.0	2
4.0	28
4.1	3
4.2	4
5.0	5
5.1	2
5.2	39

10 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit, el cual comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración;

15 (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula la para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula la.

20

La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula la para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el compuesto de la Fórmula la se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la Fórmula la. La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula la para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el compuesto de la Fórmula la se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el

25

30

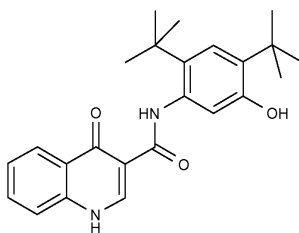
bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula la.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula la para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en el lapso de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en el lapso de 24 horas) con un compuesto de la fórmula la.

En una forma de realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes, y antitusivas, en particular en el tratamiento de la fibrosis quística o de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquellas mencionadas anteriormente en la presente invención, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

Por lo tanto, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de un bloqueador del canal de sodio epitelial de la presente invención con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), modificadores de la función del CFTR, tanto de tipo silvestre como mutantes (correctores y potenciadores), por ejemplo, aquéllos descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO 2007/021982, WO 2006/099256, WO 2006/127588, WO 2004/080972, WO 2005/026137, WO 2005/035514, WO 2005/075435, WO 2004/111014, WO 2006/101740, WO 2004/110352, WO 2005/120497, y en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0176761, una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, antitusiva, antibiótica, o de ADNasa, estando el bloqueador del canal de sodio epitelial y la sustancia farmacológica en la misma o en diferente composición farmacéutica.

Los modificadores adecuados de la función del CFTR incluyen los potenciadores de la CFTR, en particular el compuesto VX-770 de la fórmula:



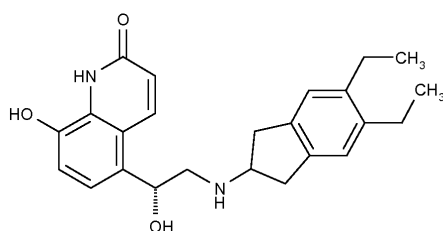
Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos de macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI^{MR}).

Las sustancias farmacológicas de ADNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme^{MR}), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa humana recombinante I (ADNasahr), la cual disocia selectivamente el ADN. La dornasa alfa se utiliza para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de los bloqueadores del canal de sodio epitelial con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas SC-351125, SCH-55700 y SCH-D DE Schering-Plough; los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en la patente de los Estados Unidos No. 6.166.037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), en la publicación internacional No. WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), en la publicación internacional No. WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), y en las publicaciones internacionales Nos. WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquellos descritos en la patente alemana No. DE 10261874, en las publicaciones internacionales Nos. WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248;

antagonistas de LTD₄, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE₄, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las publicaciones internacionales Nos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor A₂B de adenosina, tal como aquéllos descritos en la publicación internacional No. WO 02/42298; y agonistas del adrenorreceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula la de la publicación internacional No. WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente por referencia, de preferencia, los compuestos de los Ejemplos del mismo, en especial un compuesto de la fórmula:



que corresponde a indacaterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula la de la publicación internacional No. WO 04/16601, y también los compuestos de la patente europea No. EP 1440966, de la patente japonesa No. JP 05025045, de las publicaciones internacionales Nos. WO 93/18007 y WO 99/64035, de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2002/0055651, y de las publicaciones internacionales Nos. WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en la patente europea No. EP 424021, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 3.714.357 y 5.171.744, en las publicaciones internacionales Nos. WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas duales del antagonista adrenorreceptor beta-2 / muscarínicos, tales como aquellos que se divulgan en la solicitud patente de los Estados Unidos No. 2004/0167167, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquéllas que se dan a conocer en la patente japonesa No. JP 2004107299, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 03/099807 y WO 04/026841.

Como se utiliza en la presente invención, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como lo saben los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de un enzima o de una proteína, o la mitigación de los síntomas, el alivio de las condiciones, el enlentecimiento o retardo del progreso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para

(1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por el canal de sodio epitelial, o (ii) asociada con la actividad del canal de sodio epitelial, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) del canal de sodio epitelial; o (2) reducir o inhibir la actividad del canal de sodio epitelial. En otra forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad del canal de sodio epitelial.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente invención, el término "tratar", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una forma de realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización, "tratar", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, "tratar", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente invención, un sujeto "necesita de" un tratamiento si este sujeto se beneficiará biológicamente, médicamente, o en la calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un", "una, uno", "el, la" y términos similares empleados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente invención o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente invención se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente invención, o bien que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de la redacción de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), proporcionados en la presente invención, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Con referencia a los siguientes Ejemplos, los compuestos de las formas de realización preferidas se sintetizan empleando los métodos descritos en la presente invención, u otros métodos, que son conocidos en la materia.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las formas de realización preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las formas de realización preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura ilustrada.

Se entiende que la invención no está limitada a las formas de realización estipuladas aquí para ilustración, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren en el alcance de la divulgación anterior.

Condiciones generales:

Los espectros de masas se corrieron en sistemas de LCMS utilizando ionización por electroaspersión. Éstos fueron o bien combinaciones de HPLC Agilent 1100 / Espectrómetro de masas Micromass Platform, o las combinaciones de HPLC Agilent 1200 / Espectrómetro de masas de cuadrupolo Agilent 6130, o UPLC Waters Acquity con Espectrómetro de Masas SQD. $[M+H]^+$ se refiere a los pesos moleculares monoisotópicos.

Los espectros de RMN se corrieron en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acceso abierto utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298K, y se referenciaron utilizando el pico del solvente. Algunos protones no se observaron directamente debido a la naturaleza muy amplia de sus resonancias intercambiables.

- 5 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida. La estructura de los productos finales, compuestos intermedios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.
- 10 Abreviaturas:
- | | |
|-----|-------------------------------------|
| Br | amplia |
| d | doblete |
| DCM | diclorometano |
| DSC | calorimetría diferencial de barrido |
- 15
- | | |
|-------|---|
| DMF | N,N-dimetil-formamida |
| DMI | 1,3-dimetil-2-imidazolidinona |
| DMSO | sulfóxido de dimetilo |
| EDCI | N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida |
| EtOAc | EtOAc |
- 20
- | | |
|-------|---|
| h | hora(s) |
| HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| LC-MS | cromatografía líquida y espectrometría de masas |
| MeOH | metanol |
- 25
- | | |
|---------|-------------------------|
| MS | espectrometría de masas |
| m | multiplete |
| 2-meTHF | 2-metil-THF |
| min | min |
| ml | mililitro(s) |
- 30
- | | |
|-------|------------------------------|
| m/z | relación de masa a carga |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| iPrOH | isopropanol |
| ppm | partes por millón |
| PS | soportado por polímero |

PEAX	intercambio aniónico-PE (por ejemplo, columnas PE-AX Isolute® de Biotage)
Rt	tiempo de retención
s	singlete
SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas SCX-2 Isolute® de Biotage)
5 t	triplete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	THF

10 Con referencia a los siguientes ejemplos, los compuestos de las formas de realización preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente invención, u otros métodos que son conocidos en la materia.

Los diferentes materiales de partida, compuestos intermedios, y los compuestos de las formas de realización preferidas, se pueden aislar y purificar, cuando sea apropiado, utilizando técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen con los proveedores comerciales, y se utilizan sin purificación adicional.
 15 Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante los procedimientos conocidos de formación de sales.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las formas de realización preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que la estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las formas de realización preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura ilustrada.
 20

Si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son las siguientes:

Método 2minLC_v002

Columna:	Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.
Temperatura de la columna:	50°C.
25 Eluyentes:	A: H ₂ O, B: metanol, ambos conteniendo 0,1% de TFA.
Velocidad de flujo:	0,8 mL/min.
Gradiente:	0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,30 min, 0,25 min con el 95 % de B.

Método 2minLC_v003

30 Columna:	Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.
Temperatura de la columna:	50°C.
Eluyentes:	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido 0,1 % de TFA.
Velocidad de flujo:	0,8 mL/min.
35 Gradiente:	0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,30 min, 0,25 min con el 95% de B.

Método 10minLC_v002

ES 2 535 706 T3

Columna: Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H₂O, B: metanol, ambos conteniendo ácido 0,1% de TFA.

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min.

5 Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,80 min, 1,00 min con el 95% de B.

Método 10minLC_v003

Columna: Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm.

Temperatura de la columna: 50°C.

10 Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0,1% de TFA.

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min.

Gradiente: 0,20 min con el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,80 min, 1,00 min con el 95% de B.

Método (i)

15 Columna: Agilent Zorbax SB-C18 (Resolución rápida) 30 x 2,1 mm, 3.5 µm.

Temperatura de la columna: 30°C.

Eluyentes: B: H₂O, C: acetonitrilo, ambos conteniendo 0,1% de ácido fórmico.

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min.

Gradiente: 1 min con el 5% de C; del 5% al 95% de C en 5 min, 3,00 min con el 95% de C.

20 Método (ii)

Columna: SB-C18 50 x 4,6 mm, 1,8 µm.

Temperatura de la columna: 30°C.

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0,1% de ácido fórmico.

Velocidad de flujo: 1 mL/min.

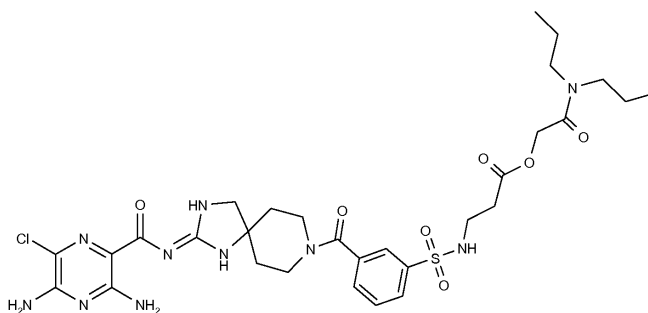
25 Gradiente: 1 min con el 2% de B; del 2% al 70% de B en 4 min, del 70% al 90% de B en 0,1 min, 4,9 min con el 95% de B.

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1.0

30 Sal succinato del dipropil-carbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico



Etapa 1: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-(2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaspiro-[4.5]-decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico

El compuesto del título se puede preparar mediante el Método A o B

5 Método A:

A una solución agitada del ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etil-sulfamoil)-benzoico (compuesto intermedio AA) (7,0 g, 16,89 mmol) en DMF a TA, se le agregó clorhidrato de [1,3,8-triazaspiro-[4.5]deca-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxílico (publicación internacional No. WO09074575, Ejemplo 38, página 123) (8,20 g, 16,89 mmol), seguido por N-metilmorfolina (7,43 mL, 67,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min, y se la trató con HATU (6,42 g, 16,89 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 10 min adicionales, y luego se detuvo la reacción mediante la adición de agua helada (500 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se disolvió en DCM. La solución se lavó con agua (500 mL, 1 vez), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío, para producir un aceite crudo de color naranja. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DCM / iPA (TEA al 2%), proporcionó el compuesto del título como la sal hexafluorofosfato; LC-MS Rt 3.72 min; 721.5 [M+H]⁺, Método 1ominLC_v003.;RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, br s), 8.35 (1H, br s), 7.88 (2H, dt), 7.77 (1H, s), 7.72 - 7.65 (2H, m), 6.72 (2H, br s), 4.73 (2H, s), 3.80 (1H, b s), 3.61 (1H, b s), 3.43 (3H, b s), 3.17 - 3.09 (4H, m), 3.04 (2H, t), 2.53 (2H, bajo DMSO), 1.78 (2H, b s), 1.69 (2H, b s), 1.56 - 1.38 (4H, m), 0.84 (3H, t), 0.78 (3H, t).

Método B:

A una solución agitada del ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico (Compuesto intermedio AA) (6,1 g, 12,60 mmol) en THF (50 mL), se le agregó en secuencia agua (25 mL), N-metilmorfolina (7 mL, 63 mmol), e hidrato de HOBt (2,9 g, 18,9 mmol). La temperatura interna se mantuvo a ≤ 20°C. Se agregó clorhidrato de [1,3,8-triazaspiro-[4.5]deca-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (publicación internacional No. WO 09074575, Ejemplo 38, página 123) (pureza del 65%, 6,3 g, 12,6 mmol), y se agitó hasta que se formó una solución clara. Se agregó EDCI.HCl (3,6 g, 18,9 mmol), y la reacción se agitó a TA durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le agregaron 2-MeTHF (200 mL), y Na₂CO₃ acuoso al 2% (150 mL). Las capas se separaron, y se lavó la fase acuosa con 2-MeTHF adicional (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ acuoso al 2% (200 mL), y agua (200 mL, 2 veces). Se agregó acetonitrilo (100 mL), y se concentró la solución a 30°C hasta un volumen de 70 mL. Se agregó acetonitrilo (300 mL), y se concentró nuevamente la solución a 30°C hasta un volumen de 150 mL. La solución se calentó a 50°C, y se agregó ácido maleico (1,62 g) a la solución resultante. Inmediatamente se formó un precipitado blanquecino, y se dejó enfriar la temperatura a TA durante 1 hora. Se recolectó el sólido mediante filtración, para proporcionar el dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-(2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaspiro-[4.5]-decano-8-carbonil)-bencenosulfonil-amino)-propiónico como una sal de maleato; se agregaron DCM (200 mL), y Na₂CO₃ acuoso al 2% (200 mL), y se agitaron hasta que se disolvió completamente el sólido. Se separó la capa orgánica, se lavo con agua (100 mL, 2 veces), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS 722.1 [M+H]⁺, Método (i); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 - 7.57 (4H, br), 7.88 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.05 - 6.50 (2H, br s), 6.95 - 6.20 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 3.81 - 3.39 (2H, m), 3.61 - 3.31 (2H, m), 3.43 (2H, br s), 3.15 - 3.11 (4H, m), 3.04 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (4H, m), 0.84 (3H, t), 0.78 (3H, t).

Etapa 2: Sal succinato de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-(2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaspiro-[4.5]-decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico.

El compuesto del título se puede preparar mediante el Método C o D.

Método C:

Se agregó ácido succínico (409 mg, 3,47 mmol) a una solución de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico (etapa 1, Método B) (2,50 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (25 mL), y agua (1,5 mL) a 50°C. Se enfrió la solución clara resultante a TA durante 30 min. La cristalización empezó a presentarse a una temperatura interna de aproximadamente -30°C. La suspensión acuosa resultante se agitó a TA durante 16 horas. Los cristales se recolectaron mediante filtración, y se lavó la torta del filtro con acetonitrilo/agua (95:5), y se seco a 50°C al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

Método D:

Se calentó una mezcla que comprendía ácido succínico (0,50 g, 4,23 mmol), y acetona (20 g), a 45°C hasta que se formó una solución clara, y luego se filtró (filtro de PTFE de 0,2 µm).

En un segundo recipiente de reacción, el dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico (etapa 1, Método B) (3,00 g, 4,16 mmol), y acetona (30 g), se calentaron a 45°C, hasta que se formó una solución clara, y luego se filtró (filtro de PTFE de 0,2 µm).

Se calentó la solución del ácido succínico (0,50 g, 4,23 mmol) en acetona (20 mL) a 45°C durante 1 hora, y se la trató con una porción de la solución de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico en acetona (1,62 g de solución) durante 10 min. Se trató la mezcla resultante con una suspensión de cristales de siembra de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico (como se preparó empleando el método C, 20 mg) en acetona (300 mg), y se agitó a 45°C durante 30 min. Se añadió la solución restante del dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico en acetona (31,38 g) a la mezcla durante 5 horas, y se continuó el calentamiento a 45°C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 25°C durante 1 hora, y se agitó durante 1 hora adicional. La suspensión se filtró sobre una frita de vidrio, y se lavó la torta del filtro con acetona (5 g, 2 veces). Se secó la torta del filtro a 50°C para proporcionar el compuesto del título; HPLC Rt 4,02 min, Método ii; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (1H, m), 7.78 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.68 (1H, m), 6.85 (2H, br s), 4.73 (2H, s), 3.84 - 3.20 (6H y agua, br hombro), 3.17 - 3.09 (4H, m), 3.04 (2H, t), 2.53 (2H, bajo DMSO), 2.39 (4H, s), 1.80 (2H, br s), 1.70 (2H, br s), 1.55 - 1.37 (4H, m), 0.85 (3H, t), 0.78 (3H, t) (Por favor observar: No se observaron directamente los dos protones de succinato intercambiables y las 3 a 4 resonancias de NH ácido, debido a la naturaleza muy amplia de algunas de las resonancias intercambiables; Temperatura de fusión: T_m (DSC) = 149°C.

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1.0, reemplazando el ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarboniletilsulfamoil)-benzoico (Compuesto intermedio AA) con el compuesto intermedio apropiado (cuyas preparaciones se describen a continuación o se encuentran comercialmente disponibles).

Tabla 1

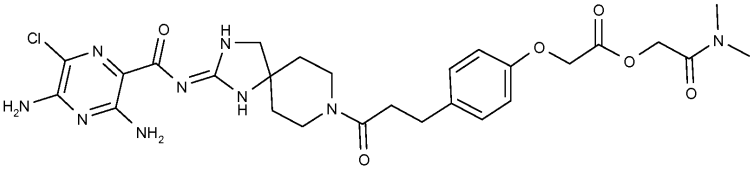
Ej.	Nombre	[M+H] ⁺ / RMN
1.1	[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil éster del ácido [4-(3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (1H, s), 8.44 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.16 (2H, d), 6.88 (2H, d), 5.76 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.89 (1H, m), 4.81 (2H, d), 3.75 (1H, m), 3.68 - 3.4 (6H, m), 2.96 (1H, s), 2.83 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.67 (4H, m). LC-MS Rt 1,04 min; 646.5[M+H] ⁺ , Método 2minLC_v002.
1.2	Ciclohexil oxicarbonilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98-8.27 (2H, hombro b), 7.43-6.40 (NH ₂ , hombro b), 7.17 (2H, d), 6.86 (2H, d), 4.85 (2H, s), 4.77 - 4.71 (3H, m), 3.76 - 3.65 (1H, m), 3.62 - 3.57 (1H, m), 3.50 - 3.41(2H, m), 3.39 - 3.33 (1 H, m), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.79 - 1.74 (2H, m), 1.71 - 1.59 (6H, m), 1.51 - 1.19 (7H, m). LC-MS Rt 1,31 min; 671.3 / 673.3[M+H] ⁺ , Método 2minLC_v002.

(continuación)

Ej.	Nombre	[M+H] ⁺ / RMN
1.3	Ciclohexiloxi carbonilmetil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2- carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil]-bencenosulfonilamino)-propiónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (NH, b s), 8.35 (NH, b s), 7.88 (2H, dt), 7.77 (1 H, s), 7.72 - 7.66 (2H, m), 6.71 (NH ₂ , b s), 4.73 - 4.67 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.79 (1H, b s), 3.61 (1H, b s), 3.43 (3H, b s), 3.02 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.82 - 1.57 (8H, m), 1.47 - 1.17 (6H, m). LC-MS Rt 3,99 min; 720.5 [M+H] ⁺ , Método 10minLC_v003.
1.4	Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil]-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (2H, b s), 7.16 (2H, d), 6.88 (2H, d), 6.77 (NH ₂ , b s), 4.80 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.71 - 3.62 (1H, m), 3.61 - 3.52 (1H, m), 3.45 - 3.35 (4H, m), 2.917 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.68 - 1.54 (4H, m). LC-MS Rt 3.07 min; 616.4 / 618.4 [M+H] ⁺ , Método 10minLC_v002.

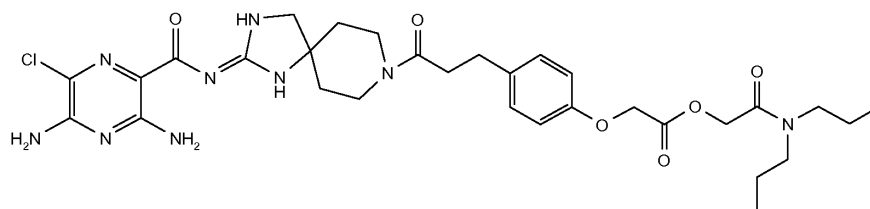
Tabla 1.1

Ej.	Estructura
1.1	
1.2	
1.3	

Ej.	Estructura
1.4	

Ejemplo 2.0

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético



5

El compuesto del título se puede preparar mediante el Método A o B:

Método A:

A una suspensión del ter-butil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (publicación internacional No. WO 09074575, Ejemplo 71, página 134) (6,0 g, 8,2 mmol) en 2-MeTHF / agua (60 mL/10 mL), se le agregó NaOH (1,0 g, 25 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (10 mL, 3 veces). Se agregó agua (60 mL), y se removió el 2-MeTHF al vacío. Se agregó THF (30 mL), seguido por NaOH (0,68 g, 17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se removió el solvente orgánico al vacío, y se lavó la fase acuosa restante con MTBE (30 mL, 2 veces). Se agregó DMF (30 mL), y se ajustó el pH a 7 con HCl 4 N (4,25 mL) a TA. Se llevó a cabo la destilación azeotrópica con PhMe tres veces. Se agregaron NaHCO₃ (1,0 g, 11,9 mmol), y 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida (2,2 g, 12,4 mmol) a la solución restante, y se calentó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante la noche. La mezcla se dividió entre DCM (60 mL), y agua (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua / NaHCO₃ acuoso saturado (10:1, 30 mL, 5 veces), agua (30 mL), y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 20 mL. Se agregaron 5 mL de la solución de DCM al acetato de isopropilo (20 mL) mientras se agitaba a TA. Se removió el DCM al vacío. Este procedimiento se repitió hasta que se agregó toda la solución de DCM. Se filtró la suspensión resultante, para proporcionar el dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético crudo como un sólido blancuzco. El sólido se suspendió en iPrOH (50 mL), y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se formó una suspensión blanca, que se enfrió a TA, y se recolectó el sólido mediante filtración, y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (1, s), 8.36 (1H, s), 7.15 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.72 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 4.81 (2H, s), 3.62, 3.40 (2H,m), 3.56, 3.37 (2H,m), 3.38 (2H, s), 3.18 - 3.12 (4H, m), 2.74 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.67 - 1.54 (4H, m), 1.54, 1.45 (4H, AB), 0.85 (3H, t), 0.80 (3H, t). LC-MS Rt 5,08 min; 672.3 [M+H]⁺, Método (i)

Método B:

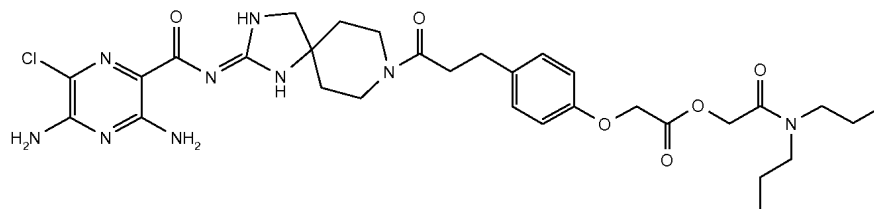
30 Etapa 1: Ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

Se suspendió el ter-butil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (publicación internacional No. WO 09074575, Ejemplo 71, página 134) (28,4 g, 48,4 mmol) en 1,4-dioxano (260 mL), y se agitó durante 1 hora. Se agregó gota a gota HCl 4 N en dioxano (121 mL, 484 mmol) durante 15 min, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. El sólido amarillo resultante

35

se filtró y se lavó con éter dietílico. Se suspendió el sólido en éter dietílico fresco (500 mL), y se sometió a sonicación durante 30 min. Se recolectó el sólido resultante mediante filtración y se secó al vacío, para proporcionar el producto del título como un monohidrato, solvato de di-dioxano; LC-MS Rt 0,79 min; 531,3 y 533,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

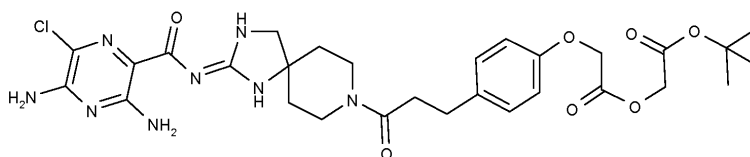
- 5 Etapa 2: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético:



- 10 Se trató una solución del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (etapa 1) (811 mg, 1,53 mmol) en DMF (30 mL) con 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida (813 mg, 4,59 mmol), y carbonato ácido de sodio (808 mg, 8,92 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 7 días. Se dejó enfriar la reacción a TA, y se diluyó con agua (100 mL). Se formó un precipitado blanco, el cual se extrajo en EtOAc (75 mL, 2 veces), y DCM (75 mL, 2 veces). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para producir un aceite color marrón. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 0 - 20% de EtOH/DCM, produjo un sólido oleoso amarillo,
- 15 el cual se disolvió en DCM (~ 5 mL), y se filtró a través de un filtro de jeringa de 2 µm. La solución se concentró al vacío hasta 1 mL, y se agregó éter dietílico (10 mL). El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración, y se secó al vacío a 50°C durante la noche, para proporcionar el compuesto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 - 7.94 (1H br), 8.43 (1H br s), 8.36 (1H, br s), 7.15 (2H, d), 6.96 - 6.45 (1H, br s), 6.86 (2H, d), 6.72 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 4.81 (2H, s), 3.62 - 3.37 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 - 3.14 (4H, m), 2.74 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.67 - 1.54
- 20 (4H, m), 1.54 - 1.45 (4H, m), 0.85 (3H, t), 0.80 (3H, t). LC-MS Rt 4,45 min; 672,5 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Ejemplo 2.1

Ter-butoxicarbonilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (Ejemplo 2.0), mediante el reemplazo de la 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida con el bromoacetato de ter-butilo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, br), 8.37 (1H, br), 7.16 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.8 - 6.6 (2H, br), 4.83 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.39 (2H, s), 3.38 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.60 (4H, m), 1.42 (9H, s).
- 30 LC-MS Rt 4,27 min; 645,3 [M+H]⁺, Método 10minLC_v002.

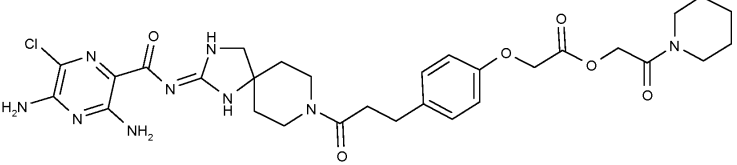
Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 2.0 a partir del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético, y el compuesto intermedio apropiado (los cuales se encuentran comercialmente disponibles).

Tabla 2

Ej.	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
2.2	Benciloxicarbonilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloropirazin-2- carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-8-il)-3- oxo-propil)-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (2H, b s), 7.38 - 7.31 (5H, m), 7.14 (2H, d), 6.84 (2H, d), 5.19 (2H, s), 4.87 (4H, s), 3.75 - 3.40 (4 H, m), 3.43 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.60 (2H, t), 1.63 (4H, m). LC-MS Rt 1,29 min; 679.4 [M+H] ⁺ , Método 2minLC_v002
2.3	Diethylcarbamoilmetil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2- carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (2H, b s), 7.16 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.88 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.75 - 3.55 (2H, m), 3.46 (2H, br s), 3.30 - 3.18 (4H, m, oculto por el pico de D ₂ O), 2.76 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.64 (4H, br s), 1.12 (3H, t), 1.03 (3H, t). LC-MS Rt 1,13 min; 644,5 [M+H] ⁺ , Método 2minLC_v002.
2.4	2-Oxo-2-piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2- carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (2H, br s), 7.16 (2H, d), 7.20 - 7.00 (2H, br s), 6.87 (2H, d), 4.91 (2H, s), 4.81 (2H, s), 3.69 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.41 (2H, t), 3.40 - 3.00 (4H, oculto por el pico de D ₂ O), 2.75 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.63 - 1.43 (10H, m). LC-MS Rt 1.16 min; 656.5 [M+H] ⁺ , Método 2minLC_v002.

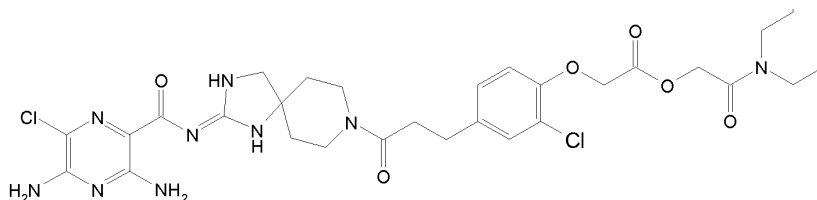
Tabla 2.2

Ej.	Estructura
2.2	
2.3	

Ej.	Estructura
2.4	

Ejemplo 3.0

- 5 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético



Etapa 1: Ter-butil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

- 10 Una solución agitada del ácido 3-(4-terbutoxicarbonilmetoxi-3-cloro-fenil)-propiónico (Compuesto intermedio B) (4 g, 12,71 mol) en DMF (80 mL) a TA, se trató con HATU (4,83 g, 12,71 mmol), N-metilmorfolina (5,73 mL, 52,1 mmol), seguido por [1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (publicación internacional No. WO 09074575, Ejemplo 38, página 123) (5,31 g, 13,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora, y luego se diluyó con agua (500 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se enjuagó con agua. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con amoníaco 7 N al 0 - 7% en MeOH / DCM produjo el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (2H, hombro br), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 6.87 (2H, hombro br), 4.74 (2H, s), 3.65 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.37 (2H, m), 2.75 (2H, t), 2.62 (2H, t), 1.62 (4H, m), 1.43 (9H, s).

LC-MS Rt 1,30 min; 621,4 [M+H]⁺, Método 2minLC_v002.

- 20 Etapa 2: Ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

El ter-butil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (etapa 1) (5,3 g, 8,53 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (25 mL), y se lo trató con HCl 4 N en dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas y se filtró. El sólido se lavó con isohexano (300 mL), para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato;

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (1H, s), 9.39 (1H, s), 9.07 (1H, s), 7.46 (2H, br s), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 4.89 (2H, s), 3.83 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.30 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.64 (2H, t), 1.78 (4H, m). LC-MS Rt 1,10 min; 565,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v002.

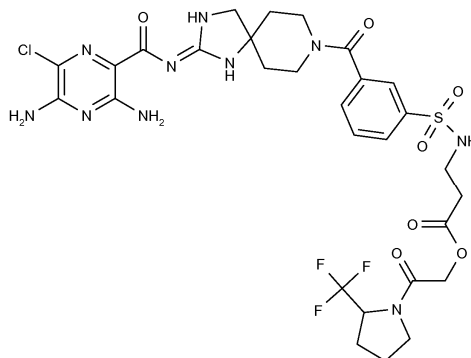
Etapa 3: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

- 30 Se trató una solución del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (etapa 2) (4,82 g, 8,52 mmol) en DMF (70 mL) con 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida (3,18 g, 17,9 mmol), seguido por carbonato ácido de sodio (2,26 g, 26,9 mmol), y se calentó la

- suspensión resultante a 60°C durante la noche. Se agregó agua (500 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo el producto con EtOAc (1000 mL). Se lavaron los extractos orgánicos con agua (500 mL), y salmuera (500 mL), se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con amoniaco 2 N al 0 - 12% en etanol, en DCM, seguido por purificación adicional mediante cromatografía C18 en fase inversa, eluyendo con MeCN / agua, produjo el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.02 (1H, s), 6.71 (2H, br s), 4.95 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.67 - 3.53 (2H, m), 3.39 (3H, br s), 3.19 (2H, t), 3.13 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.62 (2H, t), 1.65 - 1.41 (8H, m), 0.85 (3H, t), 0.80 (3H, t). LC-MS Rt 4,11 min; 706,5 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Ejemplo 4

- 10 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico



Etapa 1: Ter-butil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-(2-ter-butoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico (Compuesto intermedio AD), y clorhidrato de [1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico en un método análogo al del Ejemplo 1; LC-MS Rt 0,93 min; 636,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico

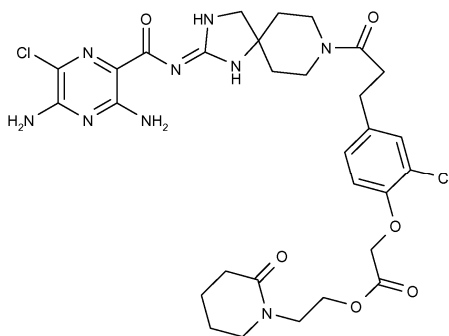
- 20 Una solución del ter-butil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico (etapa 1) (900 mg, 1,415 mmol) en HCl 4 N en dioxano (10 mL), se agitó durante 16 horas a TA. Se agregó isohexano (10 mL) a la mezcla de reacción, y la suspensión resultante se sometió a sonicación durante 1 hora a TA. Se decantó el solvente, y se lavaron los sólidos con isohexano (25 mL, 10 veces). Los cristales color amarillo pálido resultantes se secaron al vacío a 45°C durante 36
25 horas, para producir el compuesto del título; LC-MS Rt 0,80 min; 580,0 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico

- A una solución agitada del ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico (etapa 2) (400 mg, 0,690 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (357 mg, 2,76 mmol) en DMF (4 mL), se le agregó HATU (262 mg, 0,690 mmol). La solución se agitó a TA durante 15 min, después de los cuales, se agregó 2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-il)-etanona (Compuesto intermedio D) (262 mg, 0,690 mmol) en DMF (2 mL). La solución resultante se agitó a TA durante 6 días, después de los cuales se vertió sobre agua (10 mL). Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración, y se lavó con isohexano (20 ml), y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa eluyendo con MeCN / agua / TFA al 0,1% para producir
30 el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 7,92 - 7,29 (4H, m), 7,24 (¹⁴N, s) 7,12 (¹⁴N, s), 6,96 (¹⁴N, s), 4,95 - 3,90 (11H, m), 3,66 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,35 (2H, m), 3,07 (2H, t) 2,20 - 1,61 (7H, m); LC-MS Rt 0,91 min; 759,0 [M + H]⁺, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 4.1

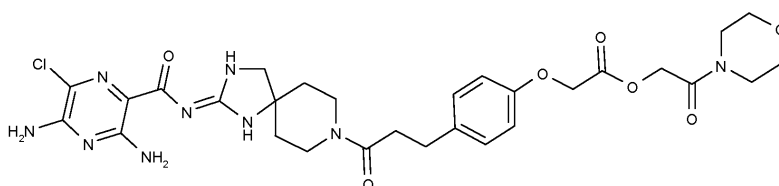
- 40 2-(2-Oxo-piperidin-1-il)-etil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxopropil]-fenoxil] acético



- 5 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al del Ejemplo 4.0, sustituyendo el ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico con el ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]acético (Ej. 3, etapa 2), y 2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto intermedio D) con 1-(2-hidroxi-etil)piperidin-2-ona; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,1 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 7,55 - 6,9 (4H, m), 4,84 (4H, s), 4,22 (2H, m), 3,95 - 3,41 (10H, m), 3,29 (2H, s), 2,77 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,21 (2H, t), 1,88 - 1,59 (4H, m); LC-MS Rt 0,91 min; 690,4 [M + H]⁺, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 4.2

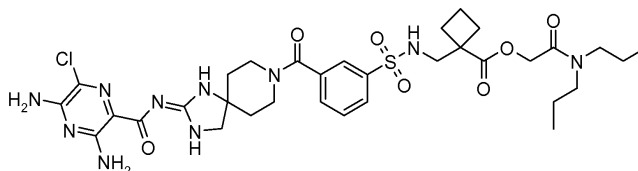
- 10 2-morfolin-4-il-2-oxo-etil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético



- 15 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a aquél del Ejemplo 4.0, reemplazando el ácido 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-propiónico con el ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético (Compuesto intermedio B), y la 2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto intermedio D) con la 2-hidroxi-1-morfolin-4-il-etanona; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (2H, hombro br), 7.15 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.72 (2H, br s), 4.93 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.63 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.40 (8H, m), 2.74 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.59 (4H, m). LC-MS Rt 3,10 min; 658,4 [M+H]⁺, Método 10minLC_v002.

20 Ejemplo 5.0

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico



- 25 Etapa 1: Ter-butil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico

- 30 Se trató una solución del ácido 3-[(1-ter-butoxicarbonil-ciclobutilmetil)-sulfamoil]-benzoico (Compuesto intermedio AC) (1,37 g, 3,71 mmol) en DMF (20 mL) con N-metilmorfolina (1,631 mL, 14,83 mmol), y HATU (1,41 g, 3,71 mmol), seguido por la [1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2(E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (1,27 g, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, y luego se dividió entre EtOAc y agua. Se separó y lavó la porción orgánica con una solución acuosa 0,5 M de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]decano-5-eno, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía sobre

silíce, eluyendo con 5 - 8% de MeOH en isohexano, produjo el compuesto del título; LC-MS Rt 1,03 min; 676,4 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico

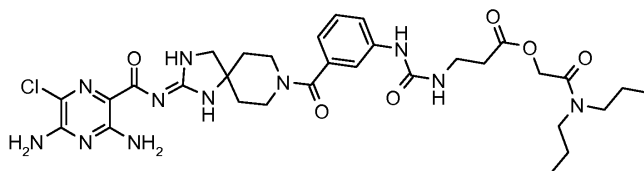
- 5 Una suspensión del ter-butil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico (etapa 1) (730 mg, 1,080 mmol) en HCl 4 N en dioxano (10 mL, 40,0 mmol), se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc, y se ajustó el pH de la porción acuosa se ajustó en 14 mediante la adición de NaOH 2 N. Se lavó la solución básica acuosa con EtOAc y se la concentró al vacío. Se suspendió el residuo seco en agua, y se ajustó el
- 10 pH en 6 mediante la adición gota a gota de HCl 2 N. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua (20 mL), éter dietílico (20 mL), y se secó al vacío a 50°C para producir el producto del título; LC-MS Rt 2,29 min; 620,3 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Etapa 3: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico

- 15 Se agitó una solución del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico (etapa 2) (350 mg, 0,564 mmol) en DMF (10 mL) a 50°C con tamices moleculares previamente activados durante 30 min. Se agregaron 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida (100 mg, 0,564 mmol), bicarbonato de sodio (142 mg, 1,693 mmol), y NaI (8,46 mg, 0,056 mmol), y se continuó la agitación a 50°C. Después de 3,5 horas, la mezcla se dejó enfriar a TA, y se removieron los tamices
- 20 moleculares. La mezcla se vertió en agua, y se filtró la suspensión blanca resultante, se lavó con agua, y se secó al vacío. El sólido se disolvió en DCM, y se agregó éter dietílico, para producir un precipitado blanco, que se recolectó mediante filtración, y se secó al vacío durante la noche, para producir el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 - 7.74 (4H, hombro br), 7.88 (1H, d), 7.79 (1H, br s), 7.69 (1H, dd), 7.66 (1H, m), 7.11 - 6.67 (1H, hombro br), 6.84 - 6.61 (2H, br s), 4.76 (2H, s), 3.82 - 3.29 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.18 - 3.14 (4H, m), 3.15 (2H, br s),
- 25 2.31 - 1.95 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.83 - 1.65 (4H, m), 1.54 - 1.45 (4H, m), 0.86 (3H, t), 0.80 (3H, t); LC-MS Rt 3,62 min; 761,7 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Ejemplo 5.1

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico



- 30 Etapa 1: Etil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico

- 35 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureido]-benzoico (Compuesto intermedio F), y clorhidrato de [1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico, empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1; LC-MS Rt 0,81 min; 587,4 y 589,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico

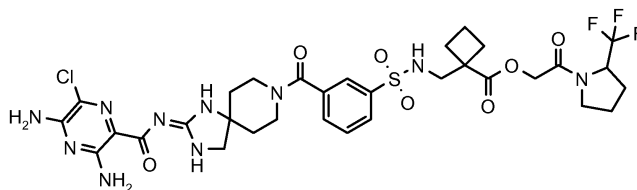
- 40 Se trató una solución del etil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico (etapa 1) (2,17 g, 3,70 mmol) en THF (20 mL) con LiOH (0,167 g, 4,07 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, y se acidificó la porción acuosa hasta un pH neutro, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (100 mL), y se filtró la suspensión resultante, se lavó con agua fría (100 mL), y se secó para producir el producto del título; LC-MS Rt 0,73 min; 559,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

- 45 Etapa 3: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico

- 5 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a aquél del Ejemplo 5.0, mediante el reemplazo del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-benceno-sulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico (Ejemplo 4.0, etapa 3) con el ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-piro[4.5]-decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico (Ejemplo 5.1, etapa 2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H, s), 8.50 - 8.40 (4H, hombro br), 7.54 (1H, s), 7.30 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 (2H, br s), 6.31 (1H, t), 4.78 (2H, s), 3.80 - 3.50 (4H, hombros br), 3.43 (2H, s), 3.40 (2H, br s), 3.35 - 3.16 (4H, m), 2.56 (2H, t), 1.80 - 1.60 (4H, br m), 1.54 - 1.45 (4H, m), 0.86 (3H, t), 0.80 (3H, t); LC-MS Rt 2,85 min; 700,5 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Ejemplo 5.2

- 10 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil-imino]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]-decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico

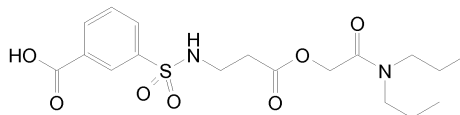


- 15 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a aquél del Ejemplo 5.0, mediante el reemplazo de la 2-cloro-N,N-dipropilacetamida (Ej. 5.0, etapa 3) con la 2-cloro-1-(2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-il)-etanona (Compuesto intermedio E); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (1H, br), 8.37 (1H, br), 7.89 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.79 (1H, m), 7.70 (1H, m), 6.73 (2H, br), 4.87 (1H, m), 4.74 (2H, m), 3.82 - 3.36 (8H, br m), 3.70 (2H, m), 3.15 (2H, br s), 2.10 - 1.63 (12H, br m); LC-MS Rt 3,27 min; 799,4 [M+H]⁺, Método 10minLC_v003.

Preparación de los compuestos intermedios

Compuesto intermedio AA

- 20 Ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico



El compuesto del título se puede preparar mediante el Método A o B:

Método A:

Etapas 1: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-benciloxicarbonilamino-propiónico

- 25 A una solución del ácido benciloxicarbonilamino-propiónico (22,3 g, 99,9 mmol) en DMF (150 mL), se le agrego carbonato de potasio (19,3 g, 139,9 mmol). Se agregó 2-cloro-N,N-dipropilacetamida (17,7 g, 99,9 mmol) durante 30 min, y se calentó la mezcla de reacción a 60°C, y se agitó durante 2,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a TA, y se diluyó con agua (500 mL), y se extrajo con acetato de isopropilo (total 500 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (200 mL, 3 veces), para producir una solución de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-benciloxicarbonilamino-propiónico en acetato de isopropilo, el cual no se aisló adicionalmente. LC-MS; 365,2 [M+H]⁺ Método (i)

Etapas 2: Trifluoroacetato de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico

- 35 Se trató una solución del dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-benciloxicarbonilamino-propiónico en acetato de isopropilo (33,2 g, 91,0 mmol en 129,9 g de masa total de solución), con TFA (7,05 mL, 92,0 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna a 20°C, seguido por Pd/C al 10% (3,3 g, 50% húmedo), y se agitó bajo una atmósfera de H₂ (3 atmósferas) durante 3,5 horas, para producir el trifluoroacetato de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico. La solución se utilizó directamente en la siguiente reacción sin aislamiento.

Etapas 3: Bencil éster del ácido bencil-3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

Se enfrió una solución de trifluoroacetato de dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico (25,4 g 73,8 mmol) en acetato de isopropilo, a 0°C, y se la trató con N-metilmorfolina (26,3 g, 221,5 mmol), agua (40 mL), y DMAP (90,4 mg, 0,74 mmol). Se agregó bencil éster del ácido 3-clorosulfonil-benzoico (24,1 g, 77,5 mmol) en acetato de isopropilo (44 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 0-5°C. Las capas se separaron, y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (26 mL, 3 veces), se diluyó con agua (10 mL), el pH se ajustó a 6 con una solución de HCl 1 N, y se lavó con salmuera. Se concentró la solución resultante, para proporcionar una solución de bencil éster del ácido bencil-3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico en acetato de isopropilo, que se utilizó en reacciones adicionales sin aislamiento. LC-MS; [M+H]⁺ 505,1 Método (i).

Etapa 4: Síntesis del ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

Se trató una solución del bencil éster del ácido bencil-3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico (5 g, 33,25 mmol) en acetato de isopropilo (82 mL) con Pd/C al 10% (0,84 g, 50% húmedo), y se agitó bajo H₂ (3 atmósferas) durante la noche. El catalizador se removió por filtración. Al filtrado se le agregó Pd/C al 10% (1,68 g, 50% húmedo), y la reacción se agitó bajo H₂ (3 atmósferas) durante 18 horas. El catalizador se removió mediante filtración, y se agregó Pd/C al 10% adicional (1.68 g, 50% húmedo), y la reacción se agitó bajo H₂ (1 atmósfera) durante 18 horas. El catalizador se removió mediante filtración, y se lavó con acetato de isopropilo (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío, y se agregó heptano a la solución, y se agitó a TA durante 2 horas, y luego a -2°C durante 4 horas. Se recolectó el sólido que se formó mediante filtración, y se secó al vacío a 40°C, para producir el compuesto del título; LC-MS; 415,1 [M+H]⁺, Método (i).

Método B:

Etapa 1: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico

A una suspensión agitada de Boc-Beta-Ala-OH (40,0 g, 211 mmol) en DMF (200 mL) a 60°C bajo N₂, se le agregó carbonato de potasio (40,0 g, 289 mmol). A esta mezcla se le agregó 2-cloro-N,N-dipropil-acetamida (36,7 g, 207 mmol) en DMF (75 mL). La mezcla de reacción se dejó agitándose a 60°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA, y se diluyó con DCM (400 mL), seguido por agua (500 mL). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para producir un aceite amarillo pálido. Al aceite se le agregó n-heptano (500 mL) (azeótropo para DMF), que se concentró al vacío, para producir el compuesto del título; LC-MS Rt 1,14 min; 331,3 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico

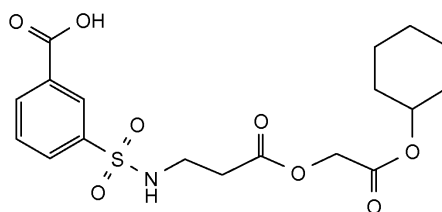
A una solución agitada y enfriada del dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (etapa 1) (36,5 g, 110 mmol) en dioxano seco bajo N₂, se le agregó gota a gota HCl 4 N en dioxano (18,12 mL, 597 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a TA, y se agitó durante la noche. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se suspendió en EtOAc (500 mL), y se sometió a sonicación durante 1 hora. El precipitado blanco resultante se aisló mediante filtración, y se secó al vacío a 40°C durante 1 hora, para producir un sólido amarillo pálido. La recrystalización a partir de EtOAc produjo el compuesto del título; LC-MS Rt 0,77 min; 231,2 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: Ácido 3-(2-dipropilcarbamoilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

A una solución agitada del dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico (etapa 2) (20,1 g, 75 mmol) en DCM (240 mL) a 0°C bajo N₂, se le agregó DMAP (0,46 g, 3,76 mmol), seguida por TEA (38,8 mL, 278 mmol). Se trató la mezcla de reacción con una solución de ácido 3-clorosulfonilbenzoico (16,6 g, 75 mmol) en DCM (200 mL). La mezcla se dejó agitándose a 0°C durante 1 hora, y luego se calentó hasta TA durante 1 hora. Se agregó agua (200 mL), y se ajustó el pH con HCl 1 N (100 mL). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía C18 en fase inversa, eluyendo con MeCN/agua (HCl al 1%), produjo el producto del título; LC-MS Rt 1,01 min; 415,2 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio AB

Ácido 3-(2-ciclohexiloxicarbonilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico



Etapa 1: Ciclohexiloxicarbonilmetil éster del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico

5 Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-acetato de ciclohexilo y Boc-Beta-Ala-OH mediante un método análogo a aquél del dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (Compuesto intermedio AA, etapa 1). Se utilizó carbonato de cesio en lugar de carbonato de potasio; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.83 (1H, br s), 4.76 - 4.70 (1H, m), 4.62 (2H, s), 3.20 - 3.12 (2H, m), 2.53 (2H, bajo un pico de DMSO), 1.28 - 1.72 (2H, m), 1.68 - 1.60 (2H, m), 1.53 - 1.18 (15H, m).

Etapa 2: Ciclohexiloxicarbonilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico

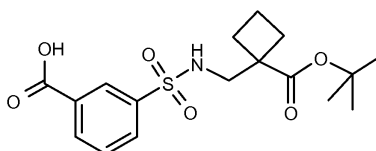
10 El compuesto del título se preparó a partir del ciclohexiloxicarbonilmetil éster del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (etapa 1) de una manera análoga al dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico (Compuesto intermedio AA, paso 2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (3H, br s), 4.76 - 4.71 (1H, m), 4.69 (2H, s), 3.04 (2H, m), 2.77 (2H, m), 1.82 - 1.75 (2H, m), 1.70 - 1.60 (2H, m), 1.53 - 1.19 (6H, m).

Etapa 3: Ácido 3-(2-ciclohexiloxicarbonilmetoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

15 Se trató una solución agitada de ciclohexiloxicarbonilmetil éster del ácido 3-amino-propiónico (etapa 2) (2,30 g, 10,03 mmol) en DCM (200 mL) a TA, con ácido 3-clorosulfonil-benzoico (3,64 g, 16,50 mmol), seguido por N,N-diisopropil-etilamina (3,04 mL, 17,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2 N (200 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para producir el compuesto del título; LC-MS Rt 1,34 min; 414,2 [M+H]⁺, Método 2minLC_v002.

Compuesto intermedio AC

20 Ácido 3-[(1-ter-butoxicarbonil-ciclobutilmetil)-sulfamoil]-benzoico



Etapa 1: Ter-butil éster del ácido 1-cianociclobutanocarboxílico

25 Una solución del ter-butil 2-cianoacetato (4,0 g, 28,3 mmol), y 1,3-dibromopropano (6,29 g, 31,2 mmol) en metil etil cetona (100 mL), se trató con carbonato de potasio (11,75 g, 85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 17 horas, y luego se agregó NaI (catalizador) (0,21 g, 1,42 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 6 días, y luego se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro), y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en isohexano, produjo el producto del título como un aceite incoloro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (4H, m), 2.22 (2H, m), 1.53 (9H, s).

30 Etapa 2: Ter-butil éster del ácido 1-aminometil-ciclobutanocarboxílico

35 Se trató una suspensión de Níquel de Raney (0,6 g, 13,19 mmol) en MeOH (30 mL) en un recipiente de acero para hidrogenación a presión con ter-butil éster del ácido 1-cianociclobutanocarboxílico (2,39 g, 13,19 mmol). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX-2 Isolute® de 20 g. El cartucho se lavó con metanol, seguido por el producto de amoniaco 7 M en MeOH. Los lavados de amoniaco se concentraron al vacío, para producir el producto del título, que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (2H, m), 2.01 - 1.67 (6H, m), 0.49 (9H, s).

Etapa 3: Metil éster del ácido 3-[(1-ter-butoxicarbonil-ciclobutilmetil)-sulfamoil]-benzoico

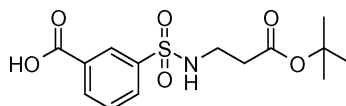
- 5 Se trató una solución del ter-butil éster del ácido 1-aminometil-ciclobutanocarboxílico (etapa 2) (1,47 g, 7,38 mmol) en DCM (40 mL) con TEA (2,57 mL, 18,44 mmol), seguido por 3-(clorosulfonyl)-benzoato de metilo (1,91 g, 8,11 mmol), y DMAP (0,09 g, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas, y luego se dividió entre DCM y agua. La porción acuosa se extrajo con DCM, y se lavaron los extractos orgánicos combinados con HCl 0,1N, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 - 40% de EtOAc en isohexano, produjo el compuesto del título como un aceite incoloro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, t), 5.21 (1H, br t), 3.98 (3H, s), 3.20 (2H, d), 2.37 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.46 (9H, s).

Etapa 4: Ácido 3-[(1-ter-butoxicarbonil-ciclobutilmetil)-sulfamoil]-benzoico

- 10 Una solución de metil éster del ácido 3-[(1-ter-butoxicarbonil-ciclobutilmetil)-sulfamoil]-benzoico (etapa 3) (1,87 g, 4,88 mmol) en THF (25 mL) se trató con NaOH 2 M (acuoso) (24,38 mL, 48,8 mmol), y se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre dietil éter y agua. La porción acuosa se separó y acidificó a un pH de 1 con HCl 2 N, y se extrajo con EtOAc, y se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para producir el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.67 (1H, t), 5.40 (1H, t), 3.24 (2H, d), 2.38 (2H, m), 1.97 (4H, m), 1.48 (9H, s). LC-MS Rt 1,13 min; 314,1[M+H]⁺ (-tBu), Método 2minLC_v003.
- 15

Compuesto intermedio AD

Ácido 3-(2-ter-butoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico



- 20 Etapa 1: Metil éster del ácido 3-(2-ter-butoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

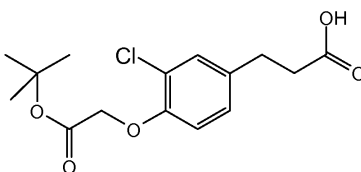
- A una solución agitada de 3-(clorosulfonyl)-benzoato de metilo (5,0 g, 21,31 mmol) en piridina (50 mL), se le agregó gota a gota una solución de clorhidrato de ter-butyl 3-amino-propanoato (5,11 g, 23,44 mmol) en piridina (10 mL) a 0°C. Se dejó calentar la solución resultante a TA, y se agitó durante 4 horas. Se agregó HCl 1 N (50 mL) a la mezcla de reacción, y se separó y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 mL, 3 veces). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (MgSO₄), y se concentraron al vacío, para producir un aceite viscoso de color ámbar. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en isohexano, produjo el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.63 (1H, t) 5.38 (1H, t), 3.97 (3H, s), 3.20 (2H, m), 2.48 (2H, t), 1.43 (9H, s).
- 25

Etapa 2: Ácido 3-(2-ter-butoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico

- 30 Se calentó una solución del metil éster del ácido 3-(2-ter-butoxicarbonil-etilsulfamoil)-benzoico (etapa 1) (5,0 g, 14,56 mmol), y yoduro de litio (2,53 g, 18,93 mmol) en piridina (60 mL), a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM (60 mL), y se vertió en HCl 1,5 N (60 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (60 mL, 6 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó utilizando un cartucho PE-AX Isolute® de 10 g (columna de intercambio aniónico), eluyendo con MeOH (200 mL), y luego una mezcla en proporción 1:1 de MeOH / AcOH (200 mL), para producir el compuesto del título como cristales blancos; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.14(1H, d), 7.68 (1H, t), 5.63 (1H, t), 3.22 (2H, m), 2.51(2H, t), 1.43 (9H, s).
- 35

Compuesto intermedio B

Ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-3-cloro-fenil)-propiónico



- 40 Etapa 1: Bencil éster del ácido 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico

Una solución de bencil éster del ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (13,36 g, 52,1 mmol) en MeCN (100 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó ácido tricloroisocianúrico (4,00 g, 17,2 mmol), y se dejó calentar la suspensión blanca resultante gradualmente hasta TA, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), y se extrajo el producto en EtOAc (250 mL), y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0 - 20% de EtOAc en isohexano, produjo el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (1H, s), 7.32 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.18 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 5.07 (2H, s), 2.76 (2H, t), 2.64 (2H, t). LC-MS Rt 1,46 min; 313,2 [M+H]⁺, Método 2minLC_v002.

Etapa 2: Bencil éster del ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-3-cloro-fenil)-propiónico

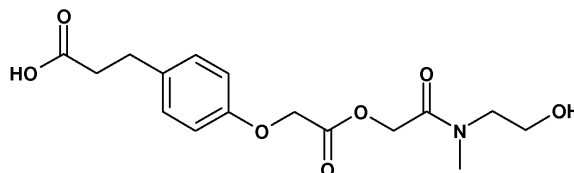
Se trató bencil éster del ácido 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico (etapa 1) (5,9 g, 20,3 mmol) en DMF (60 mL) con carbonato de potasio (5,61 g, 40,6 mmol), seguido por ter-butil bromoacetato (4,49 mL, 30,4 mmol), y se calentó la mezcla a 60°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 mL), y se extrajo el producto en EtOAc (450 mL). Se lavó la porción orgánica con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre MgSO₄ y se removió el solvente al vacío, para producir un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0 - 20% de EtOAc en isohexano, produjo el producto del título; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (6H, m), 7.11 (1H, d), 6.89 (1H, d), 5.07 (2H, s), 4.74 (2H, s), 2.81 (2H, t), 2.68 (2H, t), 1.42 (9H, s). LC-MS Rt 1.64 min; 427.3 [M+Na]⁺, Método 2minLC_v002.

Etapa 3: Ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-3-cloro-fenil)-propiónico

Se añadió una solución del bencil éster del ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-3-cloro-fenil)-propiónico (etapa 2) (6,35 g, 15,7 mmol) en THF (60 mL), a una suspensión de paladio sobre carbón activado (10% en peso, 0,84 g, 0,78 mmol) en THF (35 mL), bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (0,35 bar) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó a través suyo de la misma con THF (100 mL). El filtrado se concentró al vacío, para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 4.74 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.38 (9H, s).

25 Compuesto intermedio CA

Ácido 3-(4-((2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil)-metoxycarbonilmetoxi)-fenil)-propiónico



Etapa 1: Bencil éster del ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico

Este compuesto se preparó de manera análoga al bencil éster ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-3-clorofenil) propiónico (Compuesto intermedio B etapa 2), reemplazando el bencil éster del ácido 3-(3-cloro-4-hidroxifenil) propiónico con bencil éster del ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico (comercialmente disponible).

Etapa 2: Bencil éster del ácido 3-(4-carboximetoxi-fenil)-propiónico

Se trató bencil éster del ácido 3-(4-ter-butoxicarbonilmetoxi-fenil) propiónico (etapa 1) (10 g, 27 mmol) en DCM (100 ml) con TFA (20 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se concentró al vacío otras cuatro veces hasta que se obtuvo un aceite viscoso del compuesto del título.

Etapa 3: Bencil éster del ácido 3-(4-((2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil)-metoxycarbonilmetoxi)-fenil)-propiónico

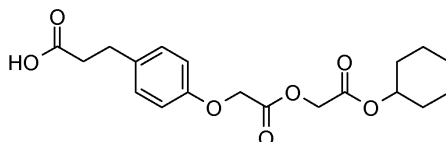
Se agitó una mezcla que comprende bencil éster del ácido 3-(4-carboximetoxi-fenil)-propiónico (Etapa 2) (0,65 g, 1,93 mmol) y 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida (0,35 g, 2,31 mmol) en DMF (10 ml) y carbonato hidrógeno de sodio (2,5 equivalentes) a TA durante 2 días y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para producir el producto del título como un aceite viscoso.

Etapa 4: Ácido 3-(4-((2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil)-metoxycarbonilmetoxi)-fenil)-propiónico

- 5 Se trató una solución de bencil éster del ácido 3-(4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoi]-metoxicarbonilmetoxi)-fenil)-propiónico (etapa 3) (0,44 g, 1,02 mmol) en MeOH (20 ml) con paladio sobre carbón activado (10% en peso, 50 mg, 0,047 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material del filtro) y se lavó a través suyo con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y la purificación de la producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM produjo el compuesto del título; LC-MS: 340,2 [M+H]⁺

Compuesto intermedio CB

Ácido 3-(4-ciclohexiloxicarbonilmetoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico



- 10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al Compuesto intermedio CA, mediante el reemplazo de la 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida (etapa 3) con ciclohexil éster del ácido cloro-acético; LC-MS: 363 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio CC

Ácido 3-(4-dimetilcarbamoi)metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico LE

- 15 Este compuesto se preparó de una manera análoga al Compuesto intermedio CA, mediante el reemplazo de la 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida (etapa 3) con 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida; LC-MS: 400,2 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio D

2-Hidroxi-1-(2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-il)-etanona

Una solución de la 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (0,57 g, 5,05 mmol), y (+/-)-2-(trifluorometil)-pirrolidina (1,0 g, 7,19 mmol) en PhMe (20 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas.

- 20 La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (20 mL), y DCM (20 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo utilizando DCM (20 mL, 3 veces), y se secaron las fracciones orgánicas combinadas (MgSO₄), y se concentraron al vacío, para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.5 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.22 (1H, s), 2.21 (2H, m), 2.10 (2H, m).

Compuesto intermedio E

- 25 2-Cloro-1-(2-(trifluorometil)-pirrolidin-1-il)-etanona

Se trató una solución de la 2-(trifluorometil)-pirrolidina (500 mg, 3,59 mmol) en DCM (10 mL) con cloruro de cloroacetilo (0,31 mL, 3,77 mmol), y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, para producir el compuesto del título como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.71 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.07 (2H, m).

- 30 Compuesto intermedio F

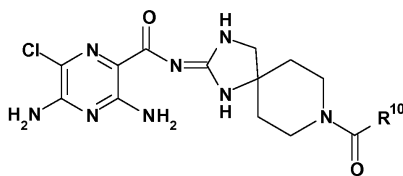
Ácido 3-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureido]-benzoico

- 35 Se enfrió una solución del ácido 3-amino benzoico (5,0 g, 36,5 mmol) en THF (250 mL)/DCM (250 mL) a 0°C, y se la trató con trifosgeno (3,79 g, 12,76 mmol), seguido por TEA (12,70 mL, 91 mmol). Después de 5 min, se agregó una suspensión de clorhidrato de etil éster de beta-alanina (11,20 g, 72,9 mmol), y TEA (12,70 mL, 91,00 mmol) en THF (10 mL)/DCM (10 mL) y se permitió que la mezcla resultante se calentara a TA, y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 mL), y se ajustó el pH en 8 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con agua (250 mL, 2 veces). Los extractos acuosos combinados se acidificaron hasta pH 1 mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con DCM, y se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para producir el producto del título como un sólido blancuzco; LC-MS Rt 0,84 min; 281,2 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.
- 40

A partir de lo anterior, se apreciara que, aunque se han descrito forma de realización específicas de la invención en la presente invención para propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada, excepto por las reivindicaciones adjuntas.

5 Formas de realización / Cláusulas consistorios

Forma de realización 1. Un compuesto de la Fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹⁰ está representado por la fórmula 2:

10 $-(\text{alquileo de 0 a 3 átomos de carbono})-\text{B}-\text{X}-(\text{CR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}})_m-(\text{CR}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}})_n-(\text{CR}^{11\text{c}}\text{R}^{12\text{c}})_p-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, en donde los grupos alquileo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos Z;

B es arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

X se selecciona a partir de un enlace, $-\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)-$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{15}-$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})$, O y S ;

15 R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

R^{11b} y R^{12b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o

R^{11c} y R^{12c} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

20 R¹³ se selecciona a partir de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)NR²²R²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)OR²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²²

R¹⁵ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹⁶ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, y un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros,

incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

25 Z se selecciona independientemente a partir de -OH, arilo, -O-arilo, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -O-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR¹⁹(SO₂)R²¹, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, SR¹⁹, -OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, y halógeno, en donde los grupos alquilo, alcoxilo, aralquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 R¹⁸, R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹⁹, R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno independientemente a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos

- seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-
- 5 grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)NH₂, -C(O)NH-
- 10 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 15
- 20 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y -C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 25
- 30 R¹⁸ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; -S(O)₂-arilo; -S(O)₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y -C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 35
- R²² y R²³ junto con el(los) átomo(s) con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;
- 40 m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 0, 1, 2 o 3;
- p es 0, 1, 2 o 3;
- en donde cuando menos uno de m, n o p no es 0.
- 45 Forma de realización 2: Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 en donde B es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.
- Forma de realización 3: Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 1 o 2, en donde X se selecciona de - (SO₂) NR¹⁵-, -NR¹⁵C(O)NR¹⁷-, y O.
- Forma de realización 4: Un compuesto de acuerdo con cualquiera forma de realización anterior en donde R¹³ se selecciona de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)NR²²R²³ y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)OR²³, y en donde
- 50 R²² se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R²³ se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o
- 15 R²² y R²³ junto con los átomos con los que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, incluyendo el grupo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

Forma de realización 5: Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 1 seleccionado de:

- 20 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;
- [(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil éster del ácido [4-((3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Ciclohexil oxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 25 Ciclohexiloxi carbonilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-benceno-sulfonilamino)-propiónico;
- Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 30 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Terc-butoxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- Benziloxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 35 Dietilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 2-Oxo-2-piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 40 Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;
- 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;
- 45 2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

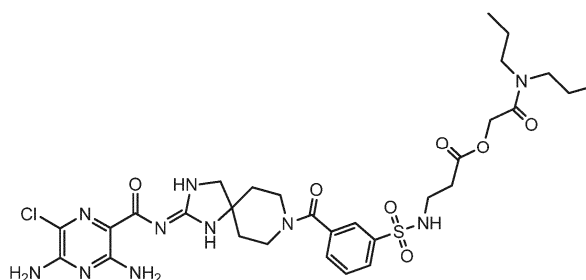
Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro [4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico;

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro [4.5]decano-8-carbonil}-fenil)-ureido]-propiónico; y

5 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 1-[(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonilamino)-metil]-ciclobutanocarboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

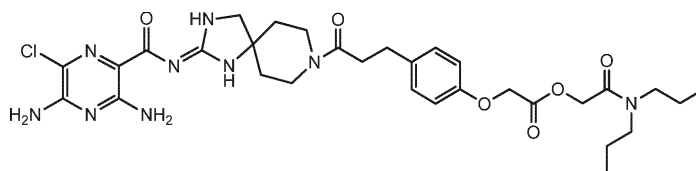
Forma de realización 6. El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 1, con la estructura



10 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

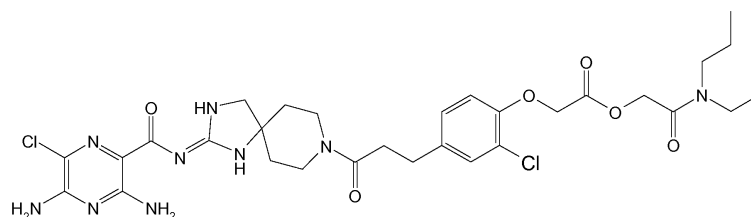
Forma de realización 7: El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 6, en donde el compuesto es una sal succinato.

Forma de realización 8: El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 1, con la estructura



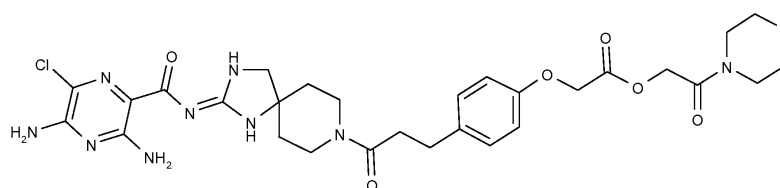
15 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 9: El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 1, con la estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

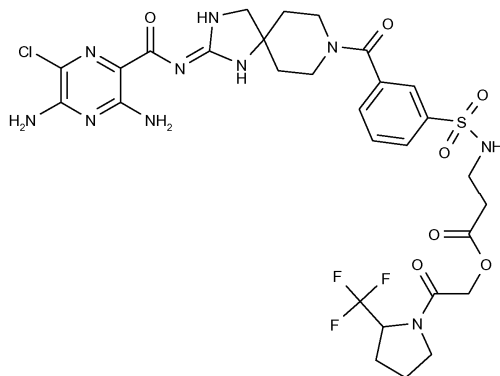
Forma de realización 10: El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 1, con la estructura



20

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 11: El compuesto o la sal de acuerdo con la Forma de realización 1, con la estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Forma de realización 12: Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 11 y uno o más excipientes, diluyentes y / o vehículos farmacéuticamente aceptables.

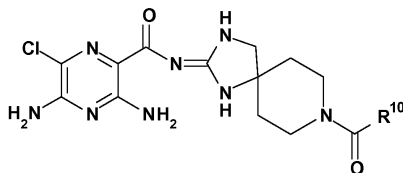
Forma de realización 13: Una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 12, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

- 10 Forma de realización 14: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 11 para uso como un compuesto farmacéutico.

Forma de realización 15: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 11 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^{10} está representado por la fórmula 2:
 -(alquileo de 0 a 3 átomos de carbono)-B-X-($CR^{11a}R^{12a}$)_m-($CR^{11b}R^{12b}$)_n-($CR^{11c}R^{12c}$)_p-C(O)OR¹³, en donde los grupos alquileo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos Z;
- B es arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;
- 10 X se selecciona a partir de un enlace, -NR¹⁵(SO₂)-, -(SO₂)NR¹⁵-, -(SO₂)-, -NR¹⁵C(O)-, -C(O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(O)NR¹⁷-, -NR¹⁵C(O)O-, -NR¹⁵-, C(O)O, OC(O), C(O), O y S;
- R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- R^{11a} y R^{12a} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o
- R^{11b} y R^{12b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros; o
- 15 R^{11c} y R^{12c} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros;
- R^{13} se selecciona a partir de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)NR²²R²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-C(O)OR²³; y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-NR²³C(O)R²²
- R^{15} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 Z se selecciona independientemente a partir de -OH, arilo, -O-arilo, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -O-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -NR¹⁹(SO₂)R²¹, -(SO₂)NR¹⁹R²¹, -(SO₂)R²⁰, -NR¹⁹C(O)R²⁰, -C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹C(O)NR²⁰R¹⁸, -NR¹⁹C(O)OR²⁰, -NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, -C(O)R¹⁹, SR¹⁹, -OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, y halógeno, en donde los grupos alquilo, alcoxilo, aralquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 R^{18} , R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R^{19} , R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-
- 30 grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(O)NH₂, -C(O)NH-
- 35 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o

- 5 R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $-S(O)_2$ -arilo; $-S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y $C(O)O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 10 R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $-S(O)_2$ -arilo; $-S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y $-C(O)O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 15 R^{18} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $-S(O)_2$ -arilo; $-S(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y $-C(O)O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterocíclico están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 20 R^{22} y R^{23} junto con el(los) átomo(s) con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;
- 25 m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 0, 1, 2 o 3;
- p es 0, 1, 2 o 3;
- en donde cuando menos uno de m, n o p no es 0.
- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde B es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.
- 35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde X se selecciona de $-(SO_2)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(O)NR^{17}-$, y O.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde R^{13} se selecciona de (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)- $C(O)NR^{22}R^{23}$ y (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)- $C(O)OR^{23}$; y en donde
- 40 R^{22} se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R^{23} se selecciona a partir de H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y $C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, incluyendo el grupo heterocíclico uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y $C(O)$ -
- 45
- 50

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂; o

- 5 R²² y R²³ junto con los átomos con los que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, incluyendo el grupo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;

- 10 [(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil éster del ácido [4-((3-{2-[(Z)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

Ciclohexil oxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

- 15 Ciclohexiloxi carbonilmetil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-benceno-sulfonilamino)-propiónico;

Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

- 20 Terc-butoxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

Benziloxicarbonilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

- 25 Dietilcarbamoilmetil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

2-Oxo-2-piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

- 30 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 3-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-propiónico;

2-(2-oxopiperidin-1-il)-etil éster del ácido [2-cloro-4-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

- 35 2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil éster del ácido [4-((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético;

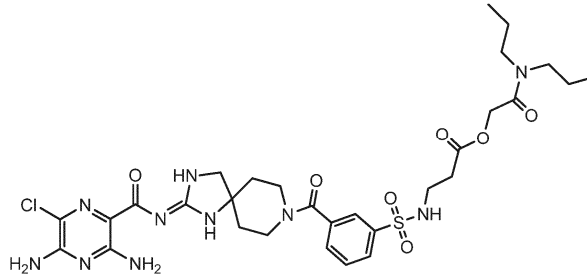
Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 1-(((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-metil)-ciclobutanocarboxílico;

Dipropilcarbamoilmetil éster del ácido 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-fenil]-ureido]-propiónico; y

- 40 2-Oxo-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil éster del ácido 1-(((3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-bencenosulfonilamino)-metil)-ciclobutanocarboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

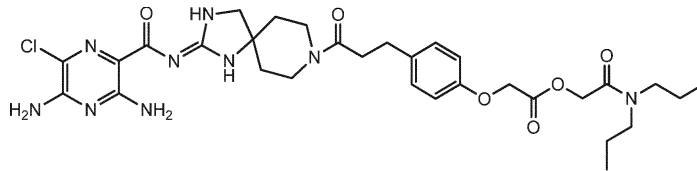
6. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 con la estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

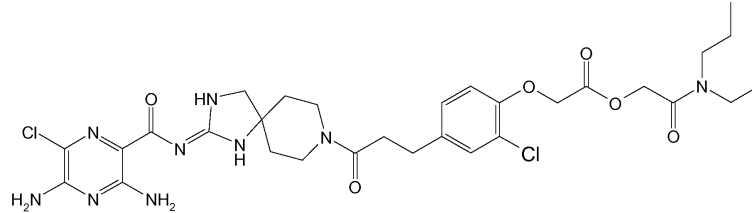
7. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto es una sal succinato.

5 8. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la estructura



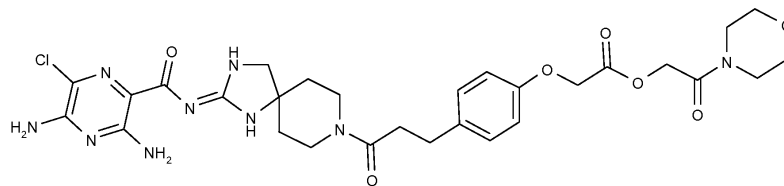
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la estructura



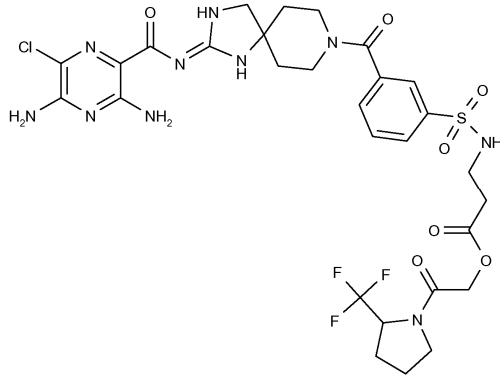
10 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más excipientes, diluyentes y / o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de los modificadores de la función del CTFR y antibióticos macrólidos.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como un compuesto farmacéutico.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por el bloqueo del canal de sodio epitelial.
17. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad o condición se selecciona de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.