

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 736**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 241/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09761700 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2300010**

54 Título: **Derivados de pirazina como bloqueadores de los canales de sodio epitelial**

30 Prioridad:

10.06.2008 EP 08157980

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:

**COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL;
DEVEREUX, NICHOLAS JAMES;
HOWSHAM, CATHERINE;
HUNT, PETER y
HUNT, THOMAS ANTHONY**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 736 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).

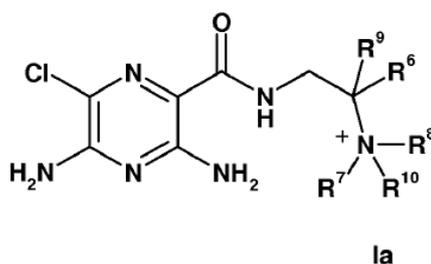
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazina como bloqueadores de los canales de sodio epitelial

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

5 Los compuestos de la invención incluyen por lo general un contraión cargado negativamente apropiado. Esto puede ser cualquier contraión apropiado y, en particular, puede ser cualquier contraión apropiado farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de contraiones apropiados incluyen, pero no se limitan a: fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, hexafluorofosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato, trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y benenosulfonato.

10 En un aspecto, se provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula la:



o las sales, solvatos o hidratos de este farmacéuticamente aceptables, en donde

15 R^6 es -(alquileo C_0-C_6)- R^{6a} , en donde el ligador de alquileo es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halo y OH;

R^{6a} se selecciona entre H, un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros y un grupo de la fórmula $P-(CH_2)_m-Q$, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

20 P se selecciona entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(=N)NH- y $-S(O_2)-$, $-S(O_2)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-NR^aC(O)O-$, $-NR^aS(O_2)-$ y $-NR^aC(O)NR^b-$;

R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y - (alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} ;

25 Q se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde los grupos carbocíclico, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

m es 0, 1, 2 o 3;

30 R^7 , R^8 y R^{10} son cada uno independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , grupo -(alquileo C_1-C_3)- carbocíclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un grupo de la fórmula $(CH_2)_d-A-(CH_2)_b-B$, en donde el carbocíclico, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros grupos son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z; y en donde los grupos alquilo y alquileo son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o grupos fenilo; o

35 R^7 y R^8 , juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4- a 10-miembros que es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z; o

R^6 y R^8 , juntos con los átomos a los cuales se unen forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4- a 10-miembros que es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

5 A se selecciona entre un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)NR^c-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O₂)- -S(O₂)NR^c-, -NR^cC(O)-, -NR^cC(O)O-, -OC(O)NR^c-, -NR^cS(O₂)-, -C(O)NR^cS(O₂)-, -NR^cC(O)NR^d-, -NR^c-, -arilo C₆-C₁₀-, -carbociclilo C₃-C₁₀-, -heteroarilo de 5 a 6 miembros-, -heterociclilo de 5 a 6 miembros-, -arilo C₆-C₁₀-O-, -O-arilo C₆-C₁₀-, -O-carbociclilo C₃-C₁₀- y -carbociclilo C₃-C₁₀-O-, en donde los grupos arilo C₆-C₁₀, carbociclilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

10 B se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, NR^xR^y, C(O)OR^z, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde los grupos carbocíclico, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

d es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

b es 0, 1, 2 o 3;

R^c, R^d, R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados a partir de H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀;

15 R^z es H o alquilo C₁-C₆;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₆; o

R⁶ y R⁹, juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen, forman un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ o un grupo heterociclilo de 4- a 10- miembros o de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

20 R¹¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀;

25 R¹² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀, -C(O)alquilo C₁-C₆, -C(O)carbocíclico C₃-C₁₀, -C(O)(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀, -C(O)(CH₂)_x arilo C₆-C₁₀, -C(O)(CH₂)_x heteroarilo de 5 a 6 miembros, -C(O)(CH₂)_x heterociclilo de 5 a 6 miembros, -C(O)Oalquilo, C(O)Oarilo C₆-C₁₀, (CH₂)_x arilo C₆-C₁₀, (CH₂)_x heteroarilo de 5 a 6 miembros y - (CH₂)_x heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo, es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀;

30 R¹⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀, - (CH₂)_z arilo C₆-C₁₀, (CH₂)_z heteroarilo de 5 a 6 miembros y (CH₂)_z heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

x es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1, 2 o 3;

35 cada Z es independientemente seleccionada entre OH, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, -Oarilo C₆-C₁₀, -O-bencilo, -O(CH₂)_aC(O)E, NR¹⁵(SO₂)R¹⁷, (SO₂)NR¹⁵R¹⁶, (SO₂)R¹⁸, NR¹⁵C(O)R¹⁷, C(O)NR¹⁵R¹⁷, NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(O)OR¹⁷, NR¹⁵R¹⁷, C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, OC(O)NR¹⁵, C(O)R¹⁷, SR¹⁵, CN, NO₂, y halógeno; y cuando existen dos o más sustituyentes Z, dos sustituyentes Z juntos con los átomos a los cuales se unen opcionalmente forman un carbocíclico de 5- a 7- miembros o un sustituyente heterocíclico de 4- a 7-miembros fusionado al sistema de anillo;

40 a es 0, 1, 2, 3 o 4, donde el grupo alquileo es sustituido opcionalmente por OH o NH₂ cuando a es 1, 2, 3 o 4;

E es NR¹⁵R¹⁷ u OR¹⁷;

cada R¹⁵ y R¹⁶ es independientemente seleccionado entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀;

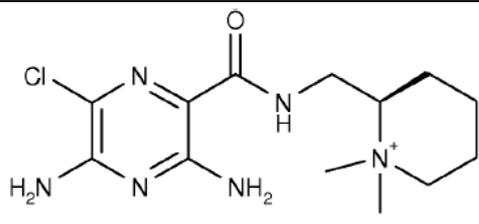
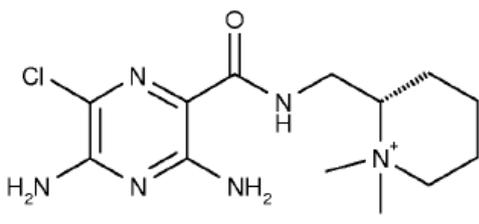
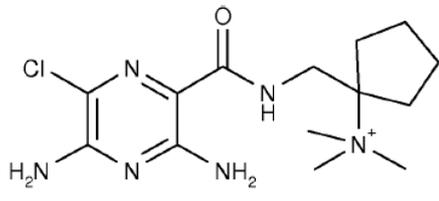
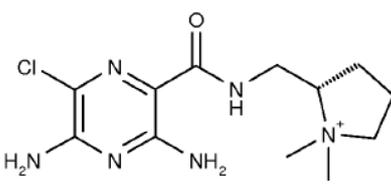
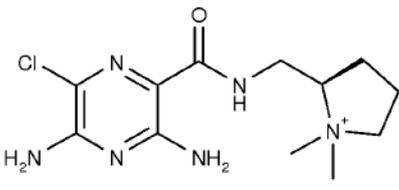
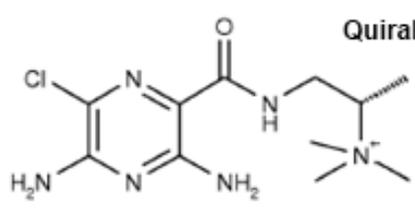
cada R¹⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por OH, halo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; y

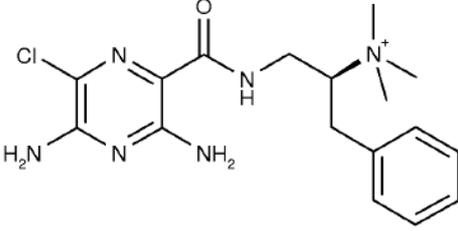
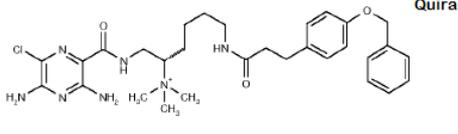
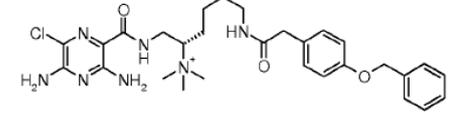
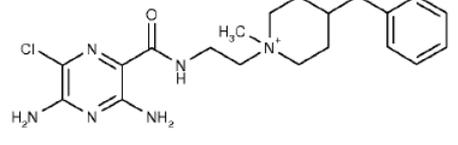
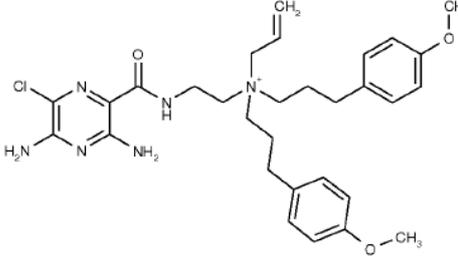
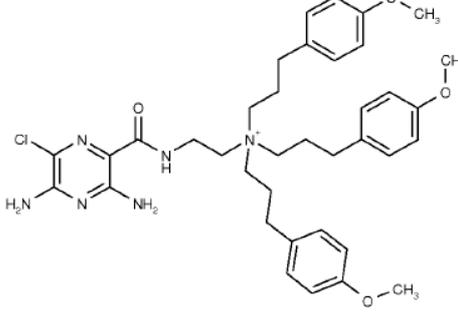
5 R¹⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, -(alquileo C₁-C₃)-carbocíclico C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros y NHC(=NH)NH₂, donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por OH, halo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

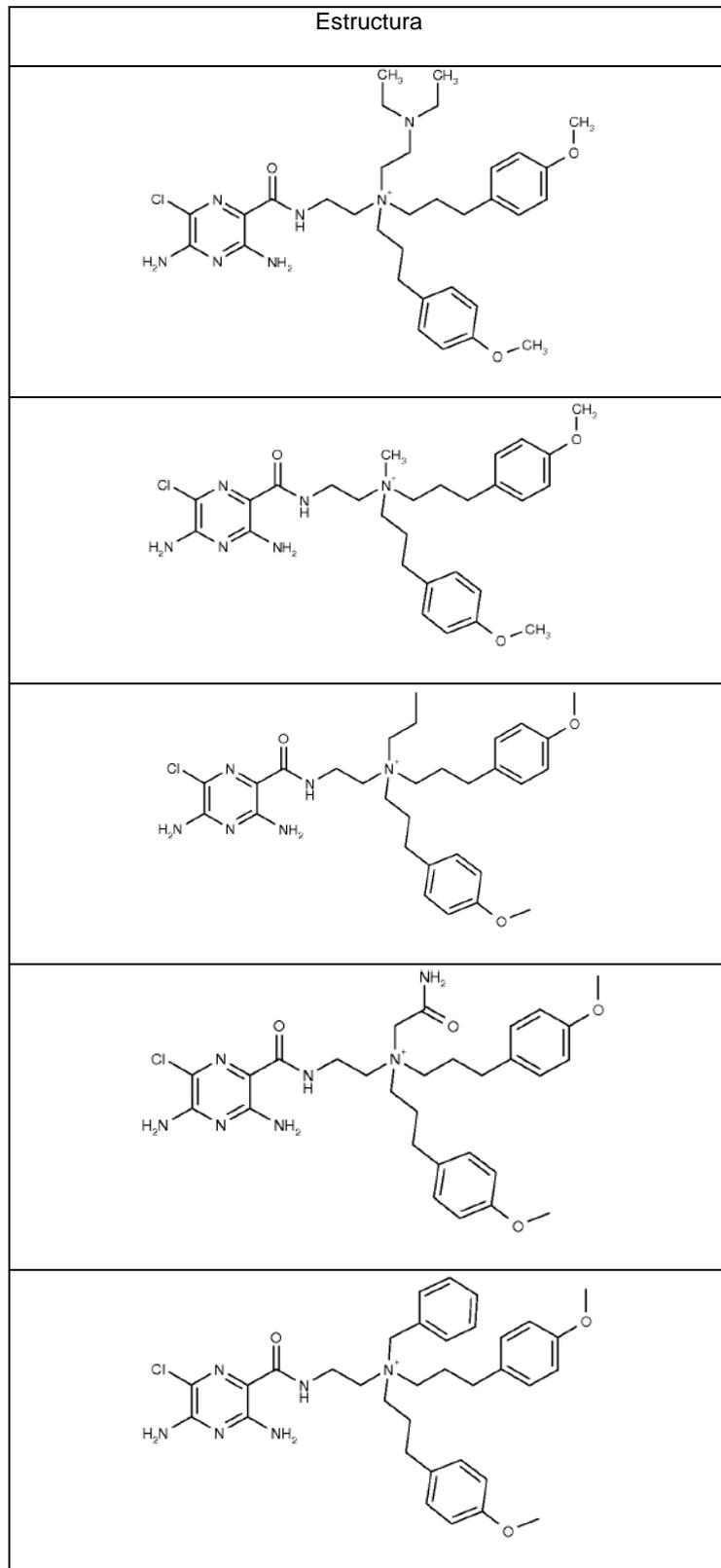
En incluso una realización adicional de la invención como se define anteriormente en cualquier lugar, R⁹ es H. En consecuencia, R⁹ es H y R⁶ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₆. Opcionalmente, R⁹ y R⁶ son ambos H.

10 En incluso una realización adicional de la invención como se define anteriormente en cualquier parte, se provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula I seleccionado de:

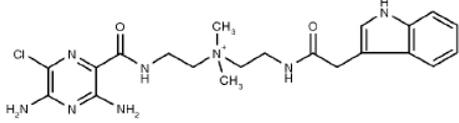
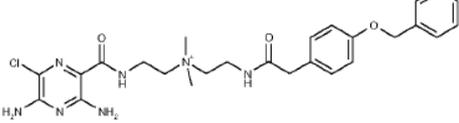
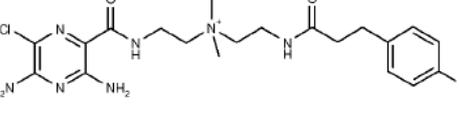
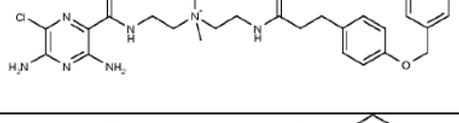
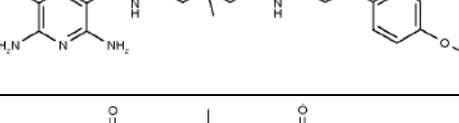
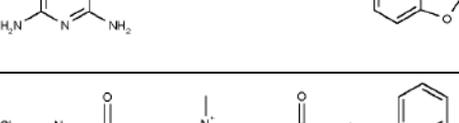
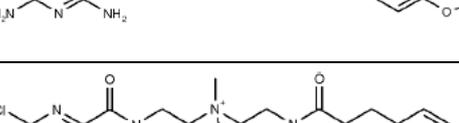
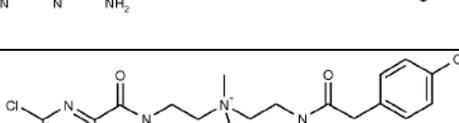
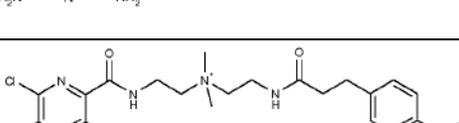
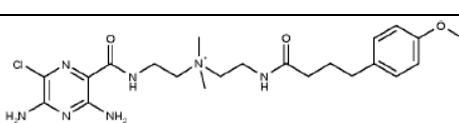
Estructura	
	Quiral

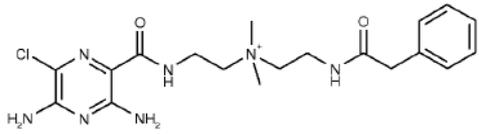
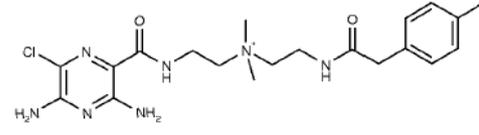
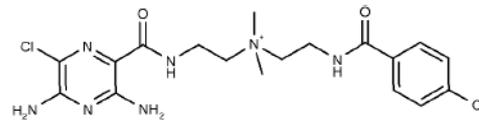
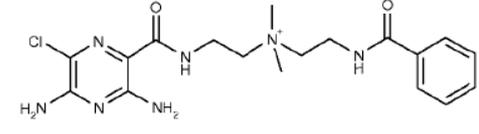
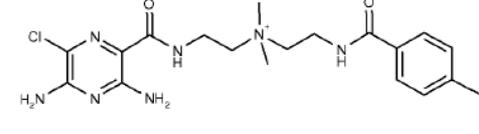
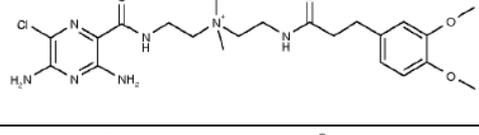
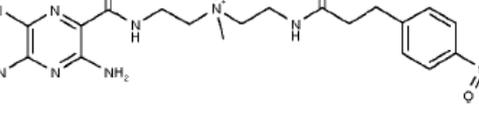
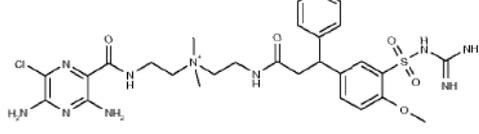
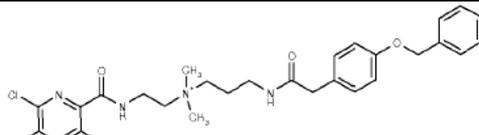
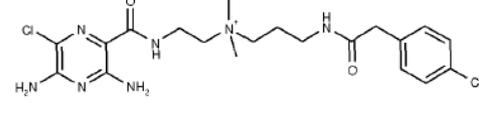
Estructura	
	
	Quiral
	
	Quiral
	Quiral
	Quiral

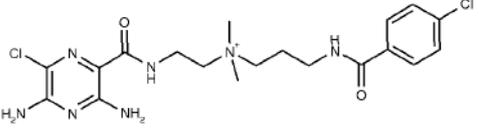
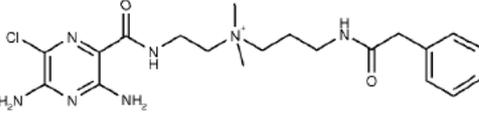
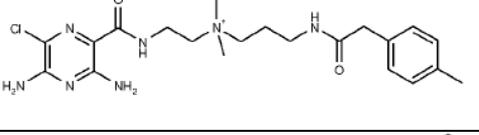
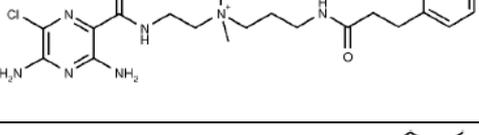
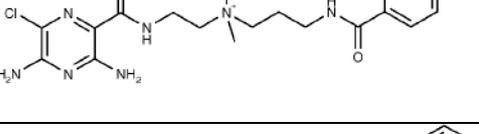
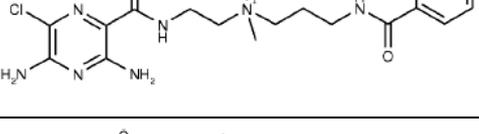
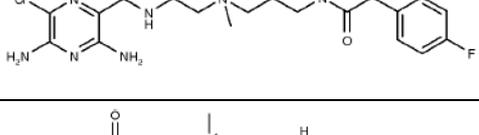
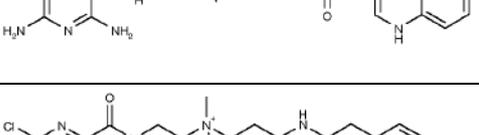
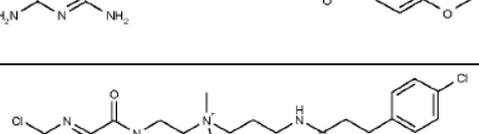
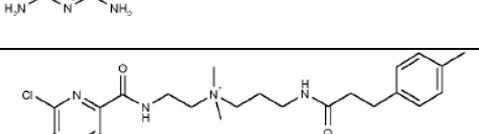
Estructura







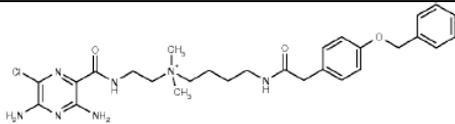
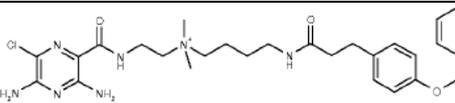
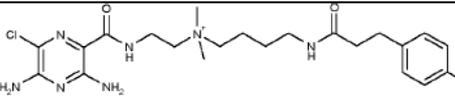
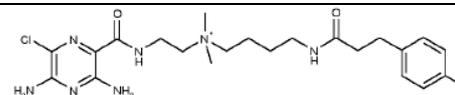
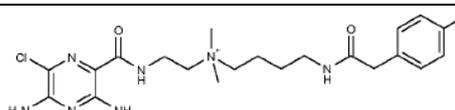
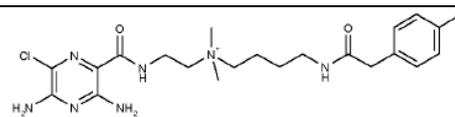
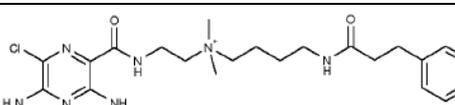
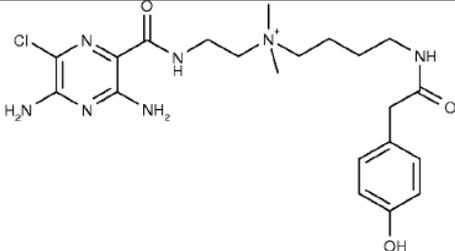
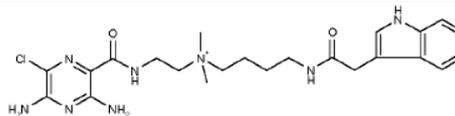
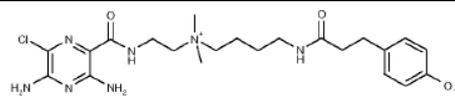
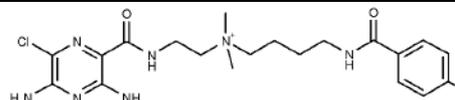


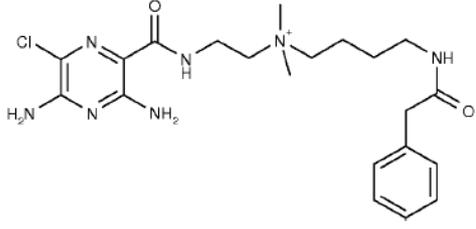
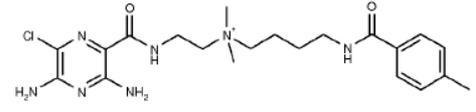
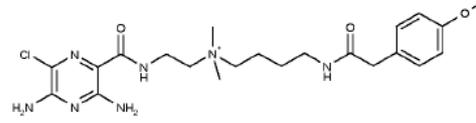
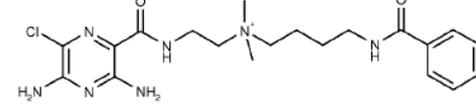
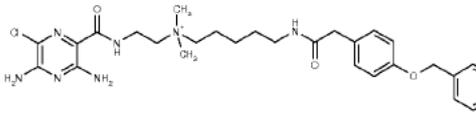
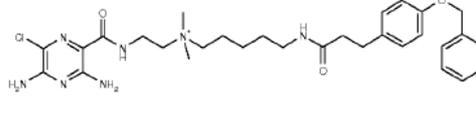
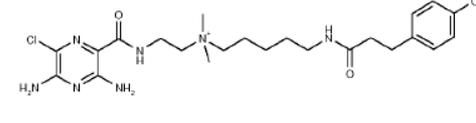
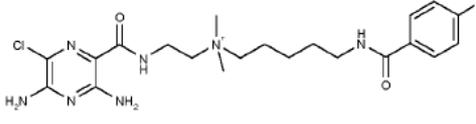
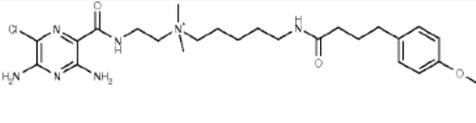
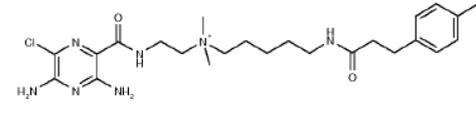
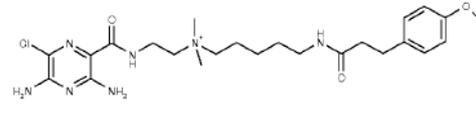
Estructura

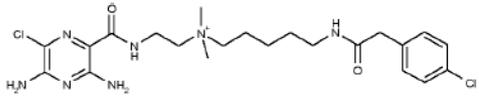
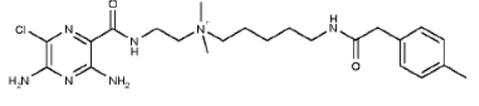
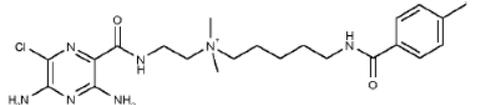
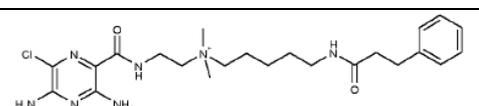
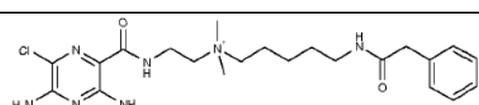
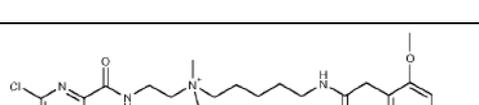
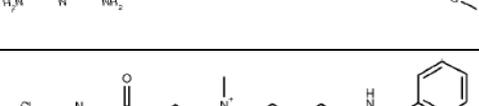
Estructura











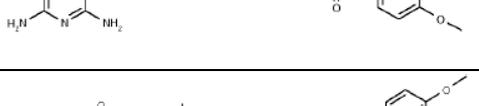
Estructura











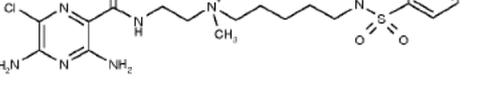
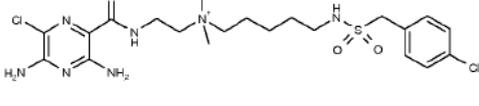
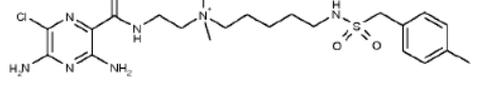
Estructura











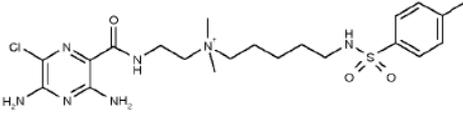
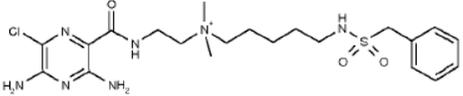
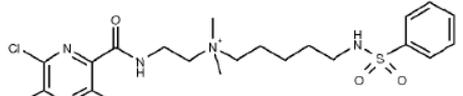
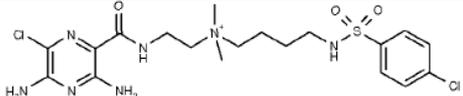
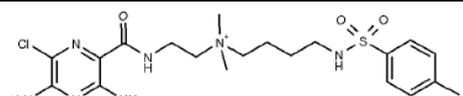
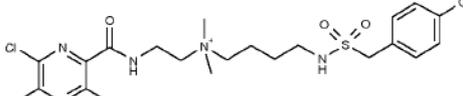
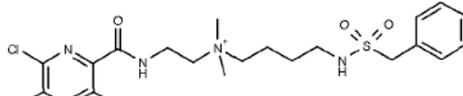
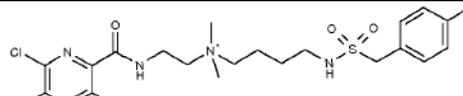
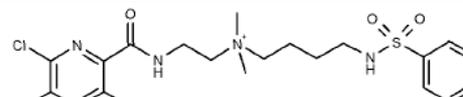
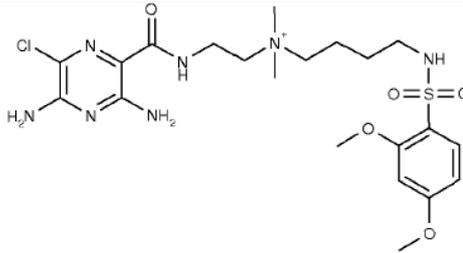
Estructura












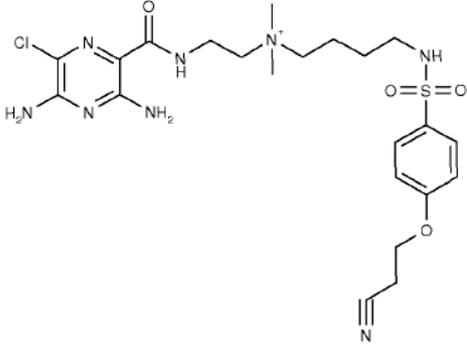
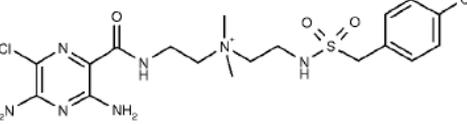
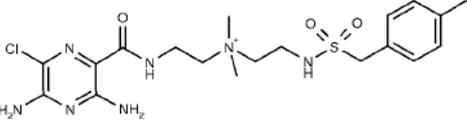
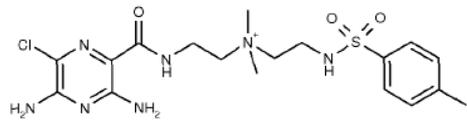
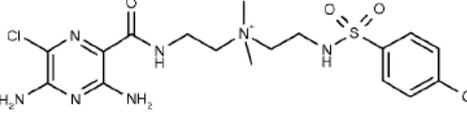
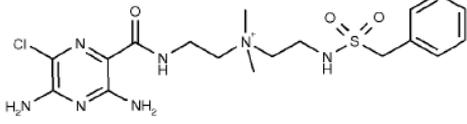
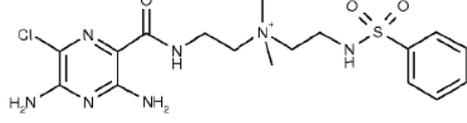
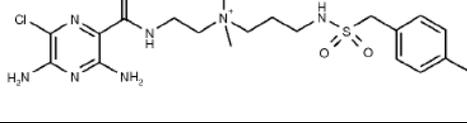
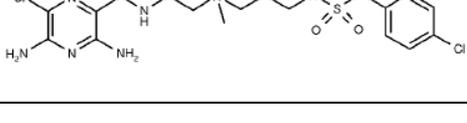
Estructura












Estructura








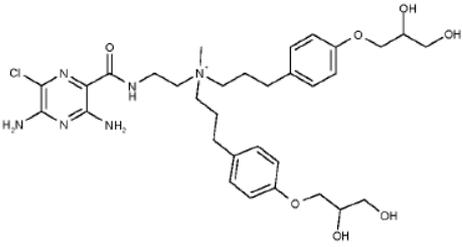
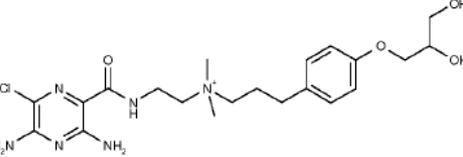
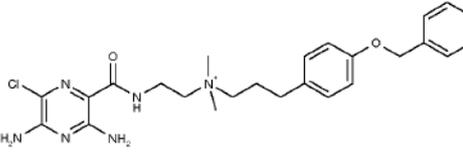
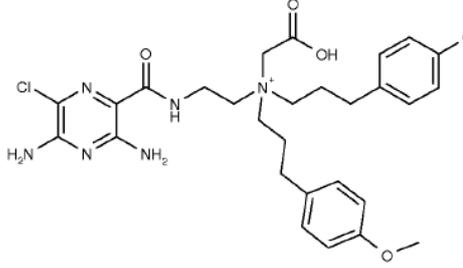
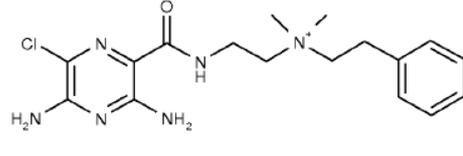
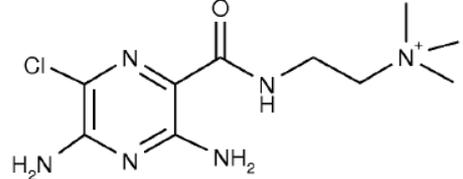
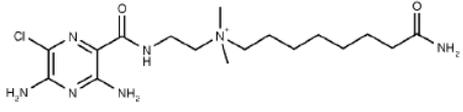


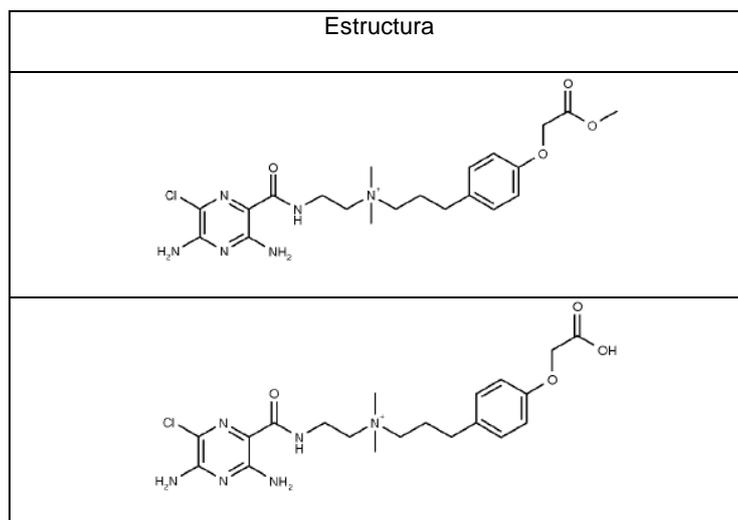




Estructura











Estructura










Estructura

Estructura










y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

- 5 Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se refiere puede ser sustituido en una o más posiciones por una cualquiera o cualquier combinación de los radicales indicados posteriormente.

- 10 "Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z" indica que el grupo de referencia puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de los grupos incluidos en la definición de Z. De tal manera, cuando hay dos o más sustituyentes del grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"alquilo C₁-C₆", como se usa en este documento, indica grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₄ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

- 15 "alqueno C₂-C₆", como se usa en este documento, indica grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2-6 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₄ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

- 20 "alquino C₂-C₆", como se usa en este documento, indica grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene 2-6 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₄ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

"alcoxi C₁-C₆", como se usa en este documento, indica alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₄ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

- 25 El término "alqueno" indica un grupo de enlace de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene el número correspondiente de átomos de carbono.

Los términos "- (alqueno C₁-C₆) -" o "- (alqueno C₁-C₄) -" indican un grupo de enlace de hidrocarburo que tiene el número correspondiente de átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₄ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

- 30 "un grupo carbocíclico C₃-C₁₀", "carbocíclico C₃-C₁₀" o "carbociclilo C₃-C₁₀", como se usa en este documento, indica un grupo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo que está saturado o parcialmente insaturado. Este término incluye tanto grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ como cicloalqueno C₅-C₁₀, así como grupos bicíclicos y espirocíclicos. Cuando el grupo es bicíclico, puede comprender un anillo monocíclico aromático o

no aromático fusionado a un anillo monocíclico no aromático. Opcionalmente, el sistema de anillo contiene de 3-6 átomos de carbono, esto es, un grupo carbocíclico C₃-C₆. Ejemplos de grupos carbocíclicos C₃-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoñilo incluyendo indanilo y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₆, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

"cicloalquilo C₃-C₁₀", como se usa en este documento indica un sistema de anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Opcionalmente, el sistema de anillo contiene 5 o 6 átomos de carbono, esto es, cicloalquilo C₅-C₆.

"cicloalqueno C₅-C₁₀", como se usa en este documento, indica un grupo carbocíclico no aromático que tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Opcionalmente, el sistema de anillo contiene 5 o 6 átomos de carbono, esto es, cicloalqueno C₅-C₆.

Los términos "arilo" y "grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅", como se usan en este documento, indican un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo o antrileno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tales como C₁₀ (por ejemplo, un grupo arilo C₆-C₁₀), entonces la definición debe ser modificada en consecuencia. En ciertas realizaciones, arilo es fenilo o naftileno. En otras realizaciones, arilo es fenilo.

Los términos "grupo heterocíclico" y "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros" se refieren a anillos heterocíclicos de 4 a 10 miembros que contienen al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado o parcialmente saturado. El grupo incluye sistemas de anillos heterocíclicos benzofusionados. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidinona, morfina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano y 1,4-oxatiano. En consecuencia, el grupo heterocíclico puede ser un grupo de 5 a 6 miembros.

Los términos "grupo heteroarilo" y "grupo heteroaromático" indican un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, indolizina, indazol, bencimidazol, purina, quinolizina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, ftalazina, pteridina, acridina, fenazina y fenantrolina. Convenientemente, el grupo heteroarilo puede ser un grupo de 5 a 6 miembros.

Se debe entender que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización para describir las realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización está destinado a ser combinable con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. Se entiende por los expertos en la técnica que las combinaciones de sustituyentes, donde no es posible, no son un aspecto de la presente invención.

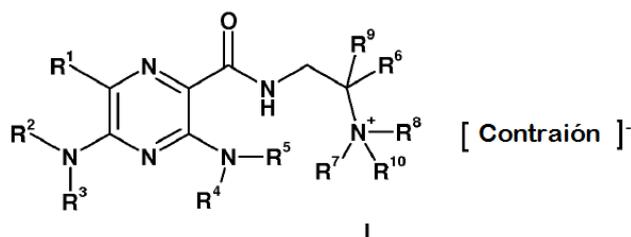
Un segundo aspecto de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva, o la hidratación de la mucosa.

Una realización de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada entre fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones de las vías respiratorias, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos especialmente apropiados de fórmula (I) son los descritos a continuación en los ejemplos.

Como se mencionó anteriormente, la persona experta apreciará que los compuestos de Fórmula (I) incluirán por lo general un contraión. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser considerados de la siguiente manera:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen anteriormente y [contraión] - es un contraión apropiado, opcionalmente seleccionado de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, hexafluorofosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato, trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2 carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato.

La persona experta también apreciará que el contraión puede existir en diferentes estequiometrias. Por lo tanto, no pueden existir dos componentes iónicos del compuesto en una proporción de 1:1. Por ejemplo, pueden existir ciertos contraiones conjugados en una forma "2-" de tal manera que la relación del componente catiónico con el contraión puede ser de 2:1. Otras estequiometrias son, por supuesto, posibles y todas estas combinaciones se consideran dentro del alcance de la invención.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona o d_6 -DMSO.

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

La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isómeras puras. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver una de la otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos de síntesis convencionales o; mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. Dado que los compuestos de la invención están destinados para uso en composiciones farmacéuticas, será fácil entender que se proporcionan todos ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% de pureza, más apropiadamente al menos 75% de pureza y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% de pureza (los % están expresados en una base peso a peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más apropiadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

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

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o drogas. Los isótopos radiactivos tritio (3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I, se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado, utilizado anteriormente.

Algunos de los compuestos de Fórmula I, pueden existir en diferentes formas tautoméricas. La tautomería es bien conocida por los expertos en la técnica y el experto en la materia apreciará fácilmente que los grupos son capaces de tautomerizar para formar las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

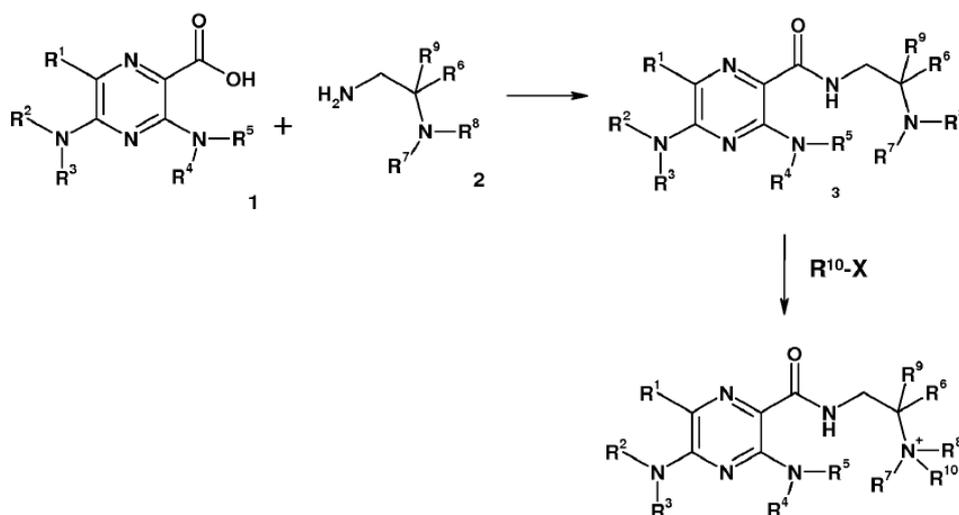
5 Síntesis

Generalmente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, se pueden sintetizar por las rutas descritas en el Esquema 1 y los Ejemplos.

Por ejemplo, el intermedio 1, se puede hacer reaccionar con el intermedio 2, en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado y la base orgánica en un solvente orgánico para proveer un compuesto de Fórmula 3, como la base libre. La reacción de este intermedio con un agente de alquilación apropiado, $R^{10}\text{-X}$, en donde X es un grupo saliente apropiado, provee un compuesto de Fórmula I. El grupo saliente X es bien conocido en la técnica y puede ser cualquier grupo apropiado que facilite la alquilación. Ejemplos de grupo saliente X incluyen grupos cloruro, bromuro, yoduro, mesilato y tosilato.

Los compuestos intermedios se pueden preparar a partir de métodos conocidos por los expertos en la técnica o están disponibles comercialmente.

Esquema 1



Los compuestos de la Fórmula (I), se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula (I) se pueden recuperar de las mezclas de reacción y purificar de manera convencional. Los isómeros, tales como estereoisómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir materiales iniciales asimétricamente sustituidos según el caso, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descritas a continuación y en los Ejemplos. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por los expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diversos sustituyentes en los intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores apropiados cuando sea necesario como se entiende por los expertos en la técnica. Los sustituyentes también se pueden adicionar en varias etapas en toda la secuencia de síntesis o después de la finalización de la secuencia de síntesis. En muchos casos, las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente utilizados se pueden utilizar para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de un éster a

una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonación de alcoholes y aminas; y muchas otras. Los sustituyentes también se pueden adicionar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente utilizadas en la técnica de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección centrada del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Los múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula pueden ser elegidos de tal manera que cada uno de estos grupos protectores se pueden eliminar ya sea sin eliminación de otros grupos protectores en la misma molécula, o varios grupos protectores se pueden eliminar utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta autorizada que describe muchas alternativas al practicante entrenado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999).

Actividad farmacológica

Teniendo en cuenta el bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), de los compuestos de fórmula (I), en lo sucesivo alternativamente denominados como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que responden al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa.

Las enfermedades que se pueden tratar por el bloqueo del canal de sodio epitelial, incluyen enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen del líquido de la superficie de las vías respiratorias es un regulador clave del aclaramiento mucociliar y el mantenimiento de la salud pulmonar. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de líquido en el lado de la mucosa del epitelio de las vías respiratorias, promoviendo así la eliminación del moco y previniendo la acumulación de moco y esputo en los tejidos respiratorios (incluidas las vías respiratorias pulmonares). Tales enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como la fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones de las vías respiratorias (aguda y crónica; vírica y bacteriana) y carcinoma de pulmón. Las enfermedades tratables mediante el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades distintas de las enfermedades respiratorias que se asocian con la regulación anormal de líquido a través de un epitelio, quizás relacionadas con la fisiología anormal de los líquidos de superficie protectora en su superficie, por ejemplo, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Además, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón podría usarse para promover la diuresis y con ello inducir un efecto hipotensor.

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

El asma incluye tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también se debe entender como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como "niños con sibilancia", una categoría de paciente establecida de gran preocupación médica y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor comodidad, este estado asmático particular, se conoce como "síndrome de niños con sibilancia").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la reducción de la frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, la mejora en la función pulmonar o la mejorada hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, esto es, terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo, anti-inflamatorio (por ejemplo, cortico-esteroides) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede, en particular, ser evidente en sujetos propensos a "congestión matutina". La "congestión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4-6 am, esto es, en un momento de manera normal sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia de fármaco inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupal, crónica o fitoide.

La idoneidad de bloqueador del canal de sodio epitelial como un tratamiento de una enfermedad que se beneficia de la hidratación de la mucosa, se puede evaluar determinando el efecto inhibitor del bloqueador de canal de sodio epitelial en: la función de transporte de iones/canal de iones en células aisladas apropiadas o epitelios confluentes utilizando los métodos descritos en Hirsh et al., J Pharm Exp Ther (2004).

- 5 Los bloqueadores de los canales de sodio epitelial, incluyendo los compuestos de fórmula (I), también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas, tales como fármacos anti-inflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos o antitusivos, particularmente en el tratamiento de la fibrosis quística o de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para
10 reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

El bloqueador del canal de sodio epitelial se puede mezclar con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente o después de la otra sustancia farmacéutica.

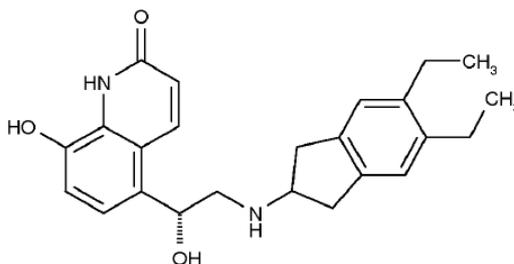
- 15 Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de bloqueador de canal de sodio epitelial con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, Xilitol) + modificadores de la función de CFTR, tanto de tipo salvaje como mutante (correctores + potenciadores), por ejemplo, los descritos en los documentos 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 US 2005/0176761, un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico, antitusivo, antibiótico o DNasa, estando dicho bloqueador de canal de sodio epitelial y dicha sustancia farmacéutica en la misma o diferente
20 composición farmacéutica.

Los antibióticos apropiados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).

- 25 Las sustancias farmacéuticas de DNasa apropiadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa humana recombinante I (DNasa hr), que escinde selectivamente el ADN. La dornasa alfa se usa para tratar la fibrosis quística.

- Otras combinaciones útiles de los bloqueadores del canal de sodio epitelial con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimioquinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; los antagonistas de Takeda, tales como N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5Hbenzo-ciclohepten-8-
30 il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amin-io cloruro (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en USP 6,166,037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

- 35 Los fármacos antiinflamatorios apropiados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos 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 de glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO
40 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; los antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (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),
45 KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los revelados en los documentos 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 de adenosina A2B tales como los revelados
50 en el documento WO 02/42298; y los agonistas del adrenoreceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, fenoterol salmeterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 0075114, cuyo documento se incorpora en este documento por referencia, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos del mismo, especialmente un compuesto de fórmula:



que corresponde al indacaterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también los compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, 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 apropiados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los descritos en el documento EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales apropiados incluyen agonista del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos duales tales como los revelados en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Los fármacos antihistamínicos apropiados incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y terfenadina, así como los revelados en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee también como un aspecto adicional los compuestos de fórmula (Ia) para su uso en el tratamiento de una condición sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, por ejemplo, enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula (I) para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística y EPOC.

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica; por vía tópica a la piel; o rectal. En un aspecto adicional, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. De esta manera, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmicos, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco. Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidrofluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más cosolventes conocidos en la técnica, tales como el etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más surfactantes, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa.

Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la deseada distribución de tamaño de partícula y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el

compuesto de fórmula (I) ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un cosolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

Otros aspectos de la invención incluyen:

- 5 (a) un compuesto de fórmula (I) en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo, forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de fórmula I, en forma inhalable.
- 10 Las dosis de los compuestos de fórmula (I) empleados en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para administración por inhalación son del orden de 0.005-10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.05-100 mg.

Uso de Productos Farmacéuticos y Ensayo

- 15 Los compuestos de fórmula (I), a partir de ahora alternativamente denominados como "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen buena actividad del bloqueador de ENaC y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Cultivo de células

- 20 Las células epiteliales bronquiales humanas (HBECs) (Cambrex) se cultivaron en condiciones de interfase aire-líquido para proveer un fenotipo mucociliar bien diferenciado.

Las HBECs se cultivaron utilizando una modificación del método descrito por Gray and colaboradores (Gray et al., 1996). Las células se sembraron en matraces de plástico T-162 y se cultivaron en medio de crecimiento de células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex) suplementado con extracto de pituitaria bovina (52 µg/ml), hidrocortisona (0.5 µg/ml), factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0.5 ng/mL), epinefrina (0.5 µg/ml), transferrina (10 µg/ml), insulina (5 µg/ml), ácido retinoico (0,1 µg/ml), triyodotironina (6.5 µg/ml), gentamicina (50 µg/ml) y anfotericina B (50 ng/ml). El medio se cambió cada 48 horas hasta que las células alcanzaron un 90% de confluencia. A continuación, las células se pasaron y se sembraron (8.25×10^5 células/inserto) en insertos Snapwell de policarbonato (Costar) en medio de diferenciación que contiene 50% de DMEM en BEGM con los mismos suplementos que el anterior pero sin triyodotironina y una concentración de ácido retinoico final de 50 nM (todo ácido trans retinoico). Las células se mantuvieron sumergidas durante los primeros 7 días en cultivo, después de lo cual fueron expuestas a una interfase de aire apical durante el resto del período de cultivo. En este momento, se cambió el medio a medio DMEM:F12 que contenía 2% v/v de Ultrosor G para el resto del cultivo. La anfotericina B fue retirada de los 3 medios de nutrición, antes de su uso en las Cámaras de Ussing. Las células se utilizaron entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfase aire-apical. En todas las etapas de cultivo, las células se mantuvieron a 37 °C en 5% de CO₂ en una incubadora de aire.

Mediciones de corriente de cortocircuito (ISC)

Los insertos Snapwell se montaron en Cámaras Verticales de Difusión (Costar) y se bañaron con solución de Ringer gaseados continuamente (5% de CO₂ en O₂; pH 7.4), mantenida a 37 °C que contiene (en mM): NaCl 120, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 3.3, K₂HPO₄ 0.8, CaCl₂ 1.2, MgCl₂ 1.2, y glucosa 10. La osmolaridad de la solución fue entre 280 y 300 mOsmol/kg de H₂O para todas las soluciones salinas fisiológicas utilizadas. Las células fueron fijadas a un voltaje a 0 mV (modelo EVC4000; WPI). RT se midió mediante la aplicación de un pulso de 1 o 2 mV a intervalos de 30-s y se calcula RT por la ley de Ohm. Los datos fueron registrados usando una estación de trabajo PowerLab (ADInstruments).

Los compuestos de ensayo se prepararon como una solución madre 10 mM en DMSO (95%). Las diluciones de 3 veces en serie se preparan frescamente en un vehículo apropiado (H₂O destilada o solución de Ringer). La concentración inicial se adicionó a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 µL, resultando en una concentración final de 1x el volumen de 5 ml de la cámara de Ussing. Se adicionaron las adiciones posteriores del compuesto en un volumen de 3.3µl de la solución madre diluida 1000x en serie. En la terminación del experimento

de concentración-respuesta, se adicionó amilorida (10 μM) en la cámara apical para permitir que la corriente total sensible a amilorida sea medida. Se estableció una IC_{50} de control de amilorida en el inicio de cada experimento.

5 Los resultados se expresan como la media del % de inhibición de la ISC sensible a amilorida. Las curvas de concentración-respuesta se representaron gráficamente y los valores de IC_{50} se generaron utilizando GraphPad Prism 3.02. Los insertos de las células por lo general se realizaron por duplicado y la IC_{50} se calculó en base de los datos de la media del % de inhibición.

Los compuestos de los Ejemplos, a continuación en este documento, generalmente tienen valores de IC_{50} en las mediciones de los datos descritos anteriormente, por debajo de 10 μM . Por ejemplo, los compuestos detallados a continuación tienen los valores de IC_{50} mostrados.

Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)
1	0.25	38	0.81
5	0.02	50	0.24
9	3.46	51	0.42
11	5.32	53	0.60
13	0.17	63	0.043
14	0.046	65	0.15
15	0.052	78	0.062
16	0.64	94	0.25
17	0.0075	100	0.29
18	0.037	108	0.54
19	0.020	120	0.004
20	0.002	121	0.01
21	5.69	122	0.13
22	0.051	124	0.025
23	0.034	125	0.24
26	0.012	126	2.27
27	0.22	129	1.14
29	0.025	130	5.81
30	0.14	132	1.49
33	0.15	133	6.52
35	0.41		

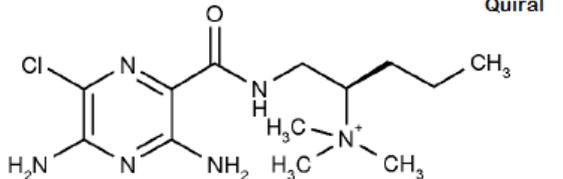
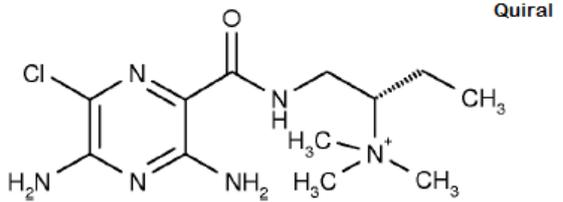
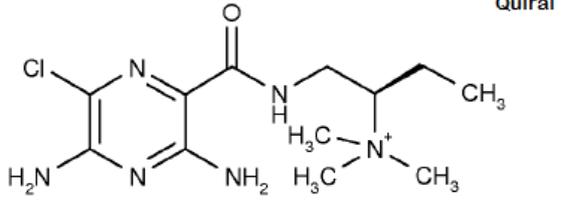
10

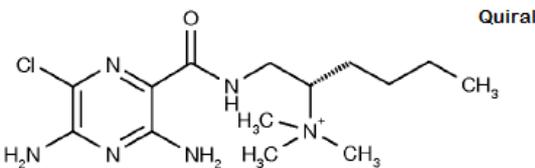
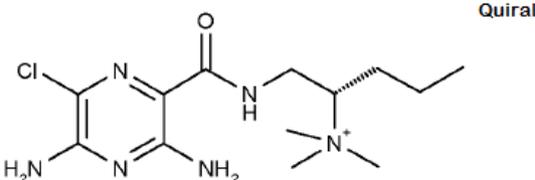
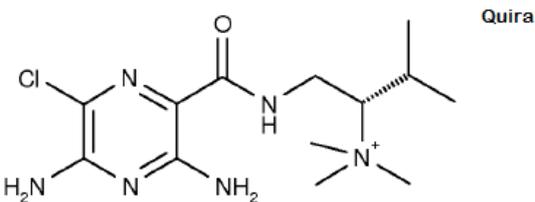
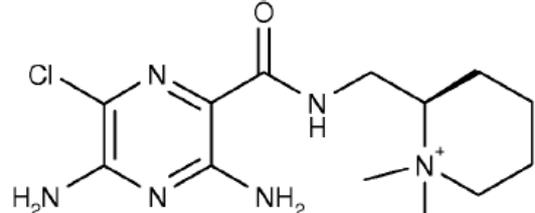
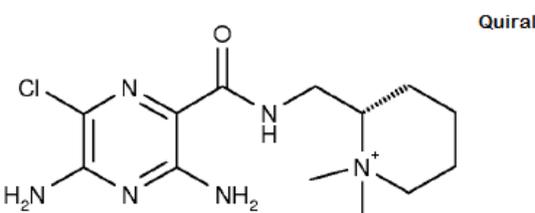
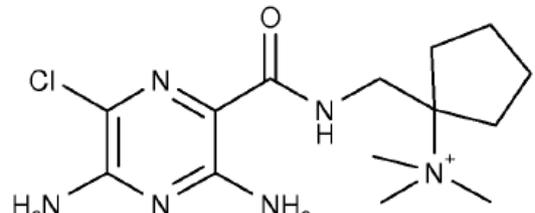
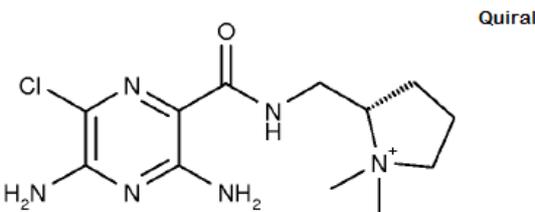
La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

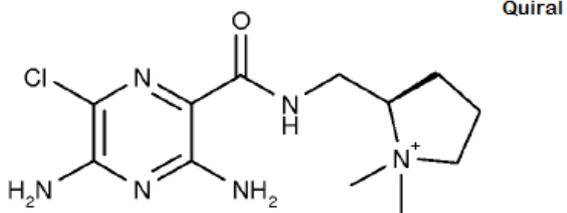
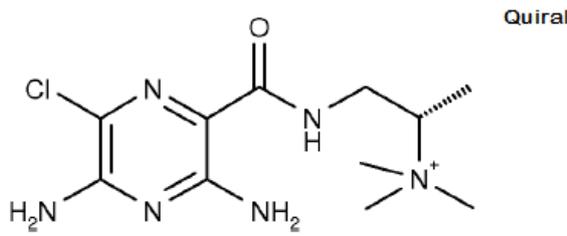
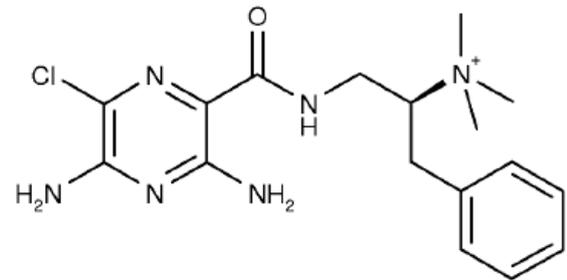
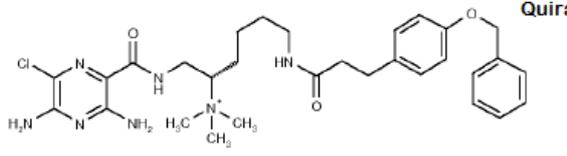
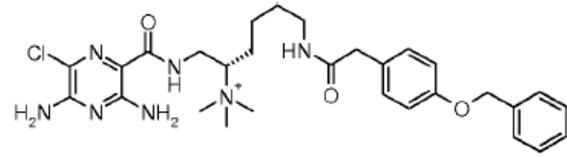
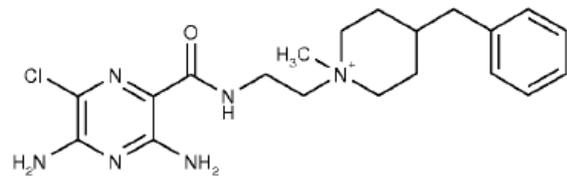
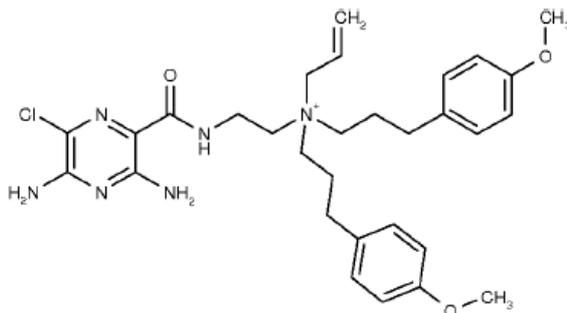
EJEMPLOS

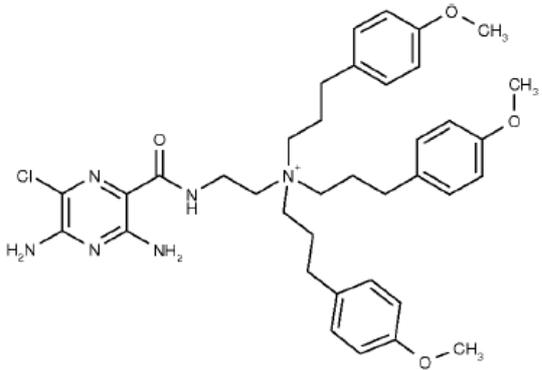
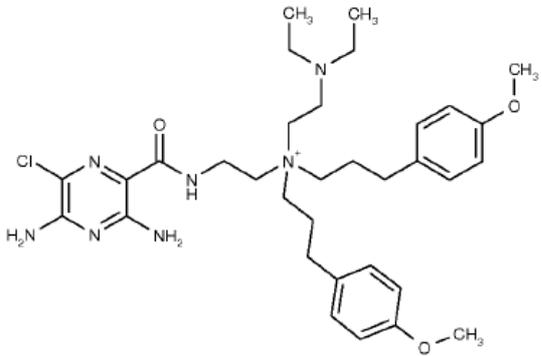
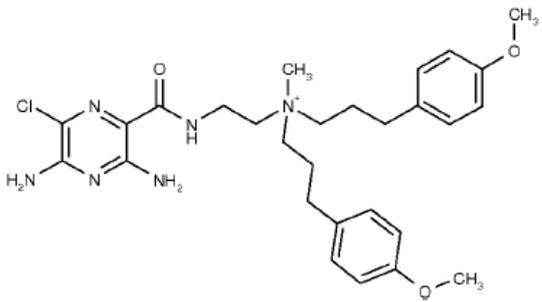
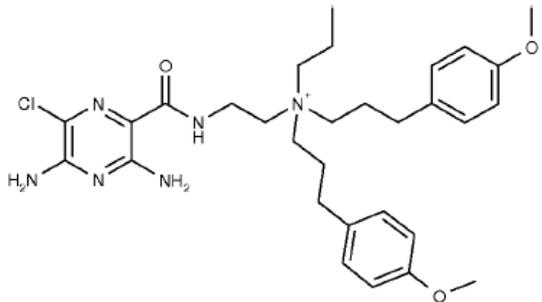
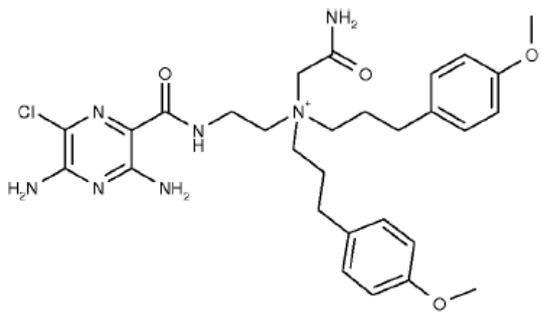
Los compuestos apropiados de la presente invención incluyen compuestos de fórmula Ia, que como se muestra a continuación en la Tabla 1. A partir de ahora, se describe el método de preparación.

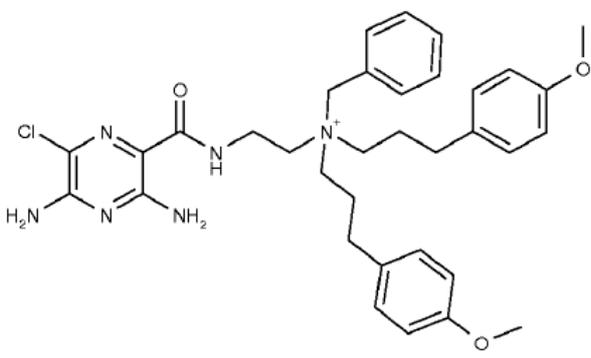
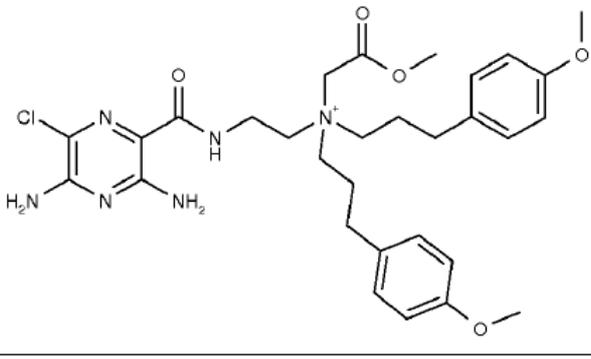
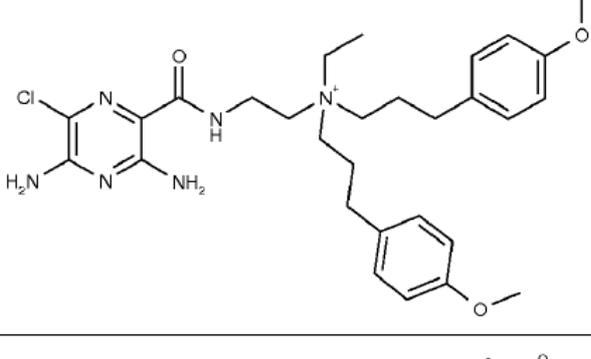
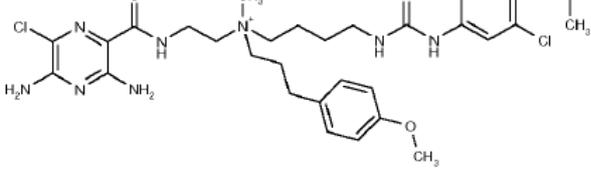
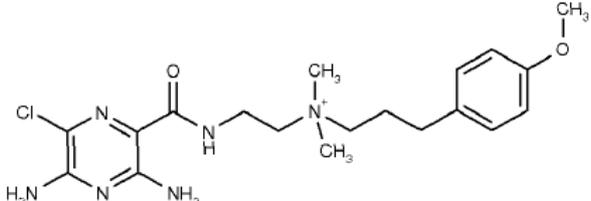
TABLA 1

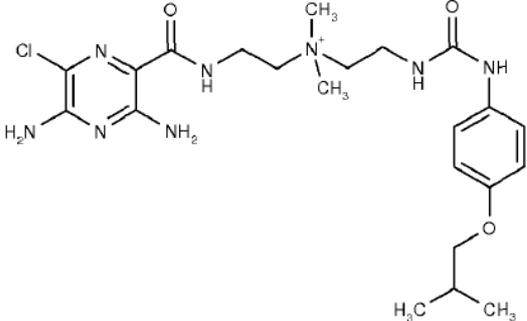
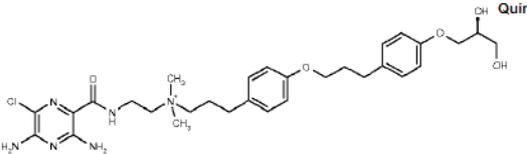
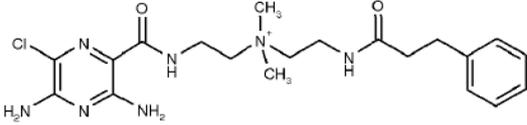
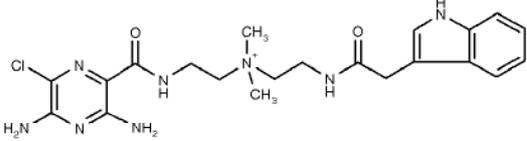
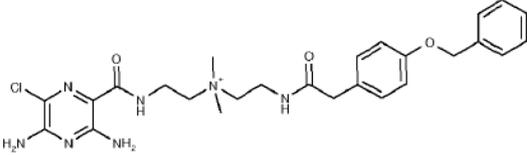
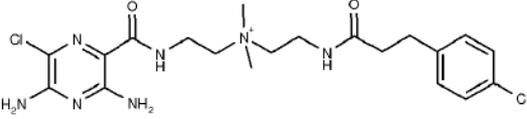
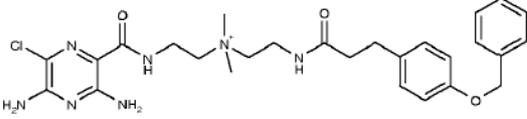
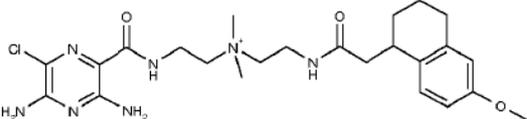
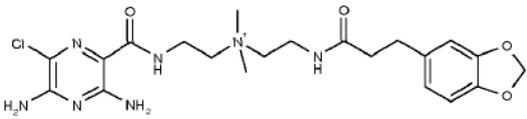
Ej.	Estructura	M ⁺
1	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	315
2	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	301
3	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	301

4	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	329
5	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	315
6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	315
7		313
8	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	313
9		327
10	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	299

11	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	299
12	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	287
13		363
14	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	582
15		568
16		403
17		567

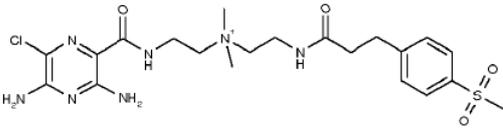
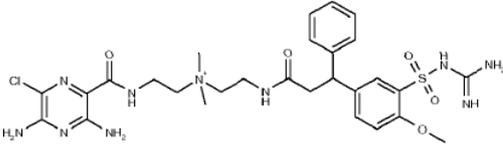
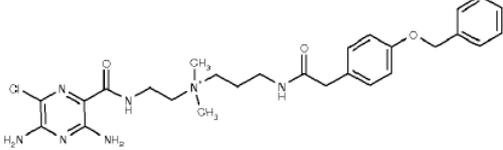
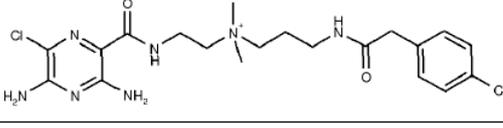
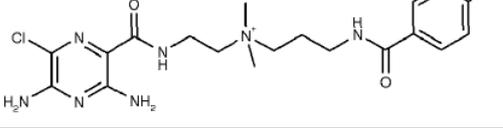
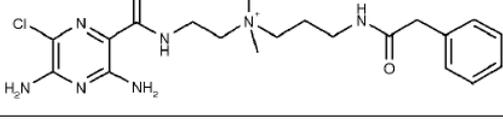
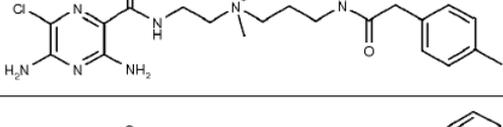
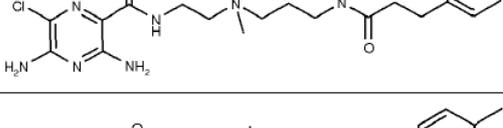
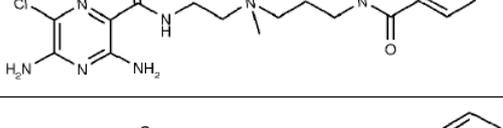
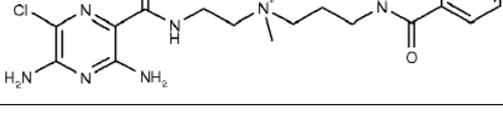
18		675
19		626
20		541
21		0.011
22		584

23		617
24		599
25		555
26		661
27		407

28		493
29		601
30		434
31		459
32		526
33		468
34		540
35		504
36		478

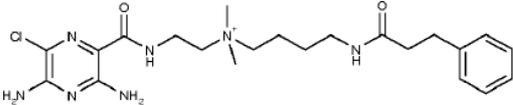
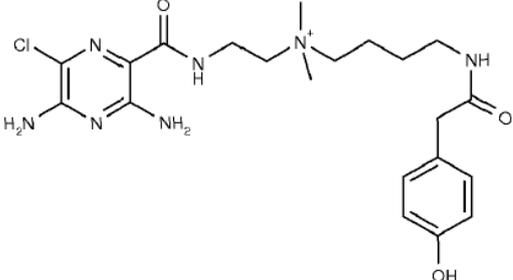
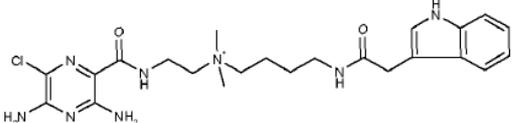
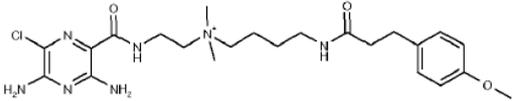
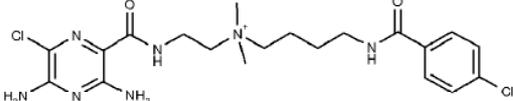
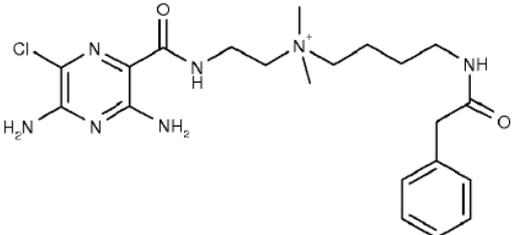
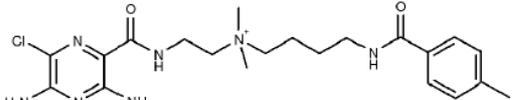
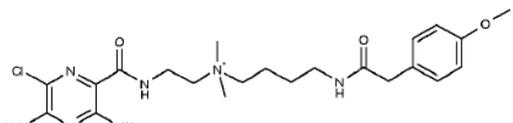
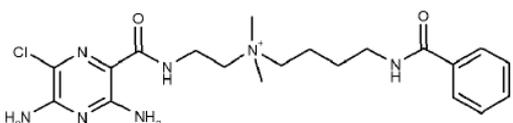
ES 2 535 736 T3

37		514
38		452
39		454
40		464
41		478
42		420
43		434
44		440
45		406
46		420
47		494

48		512
49		661
50		540
51		468
52		454
53		434
54		448
55		448
56		434
57		420

ES 2 535 736 T3

58		452
59		473
60		464
61		482
62		462
63		554
64		568
65		496
66		476
67		482
68		463

69		462
70		464
71		487
72		492
73		468
74		448
75		448
76		478
77		434

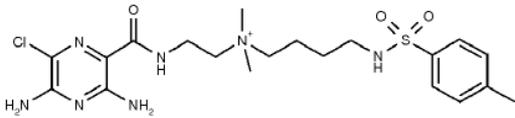
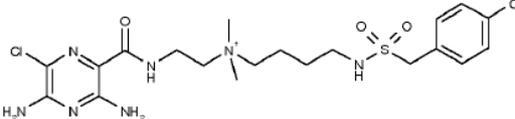
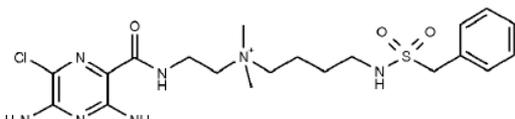
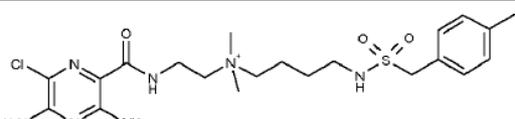
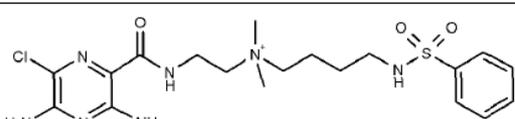
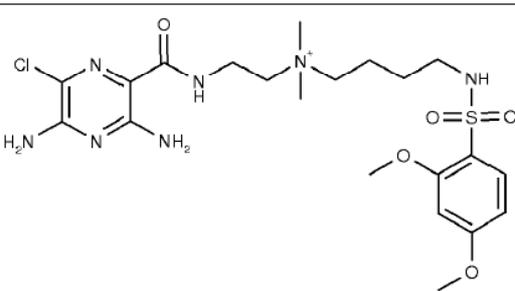
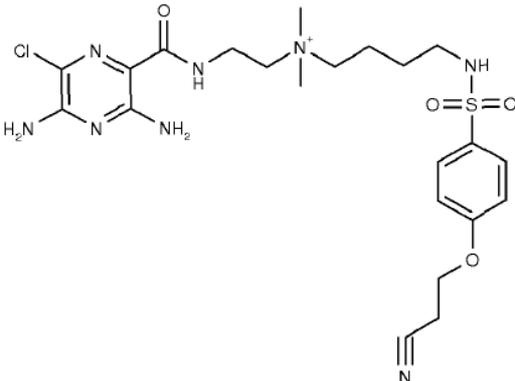
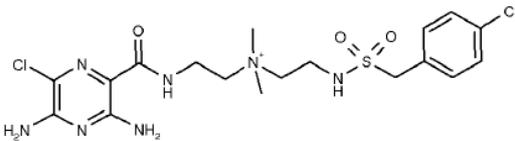
ES 2 535 736 T3

78		568
79		582
80		510
81		482
82		520
83		490
84		506
85		496
86		476
87		462
88		476
89		462

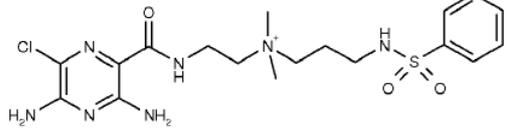
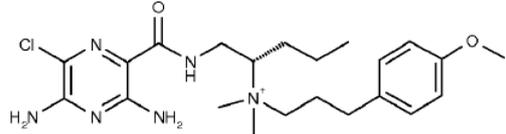
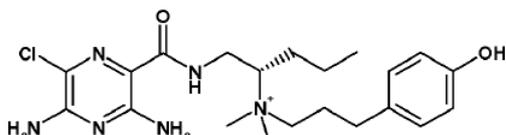
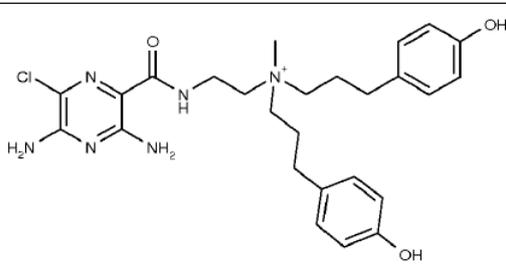
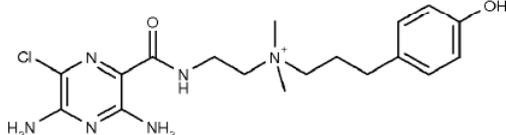
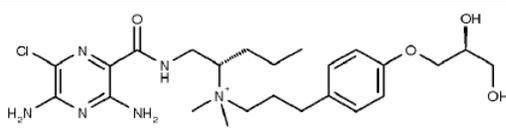
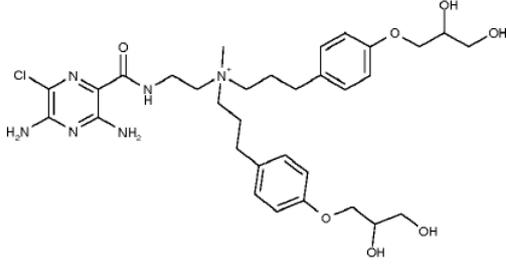
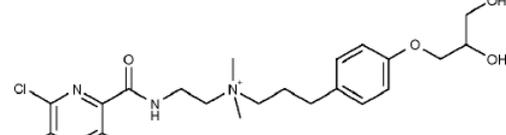
ES 2 535 736 T3

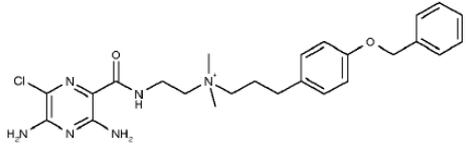
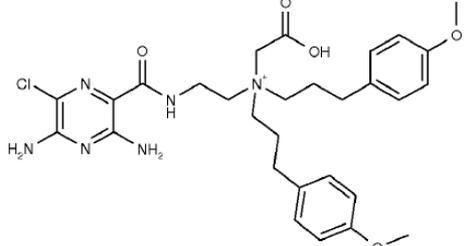
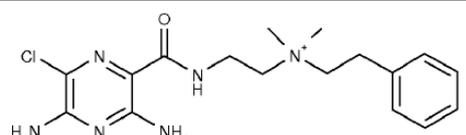
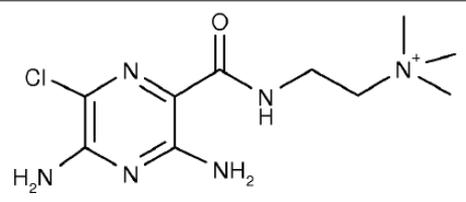
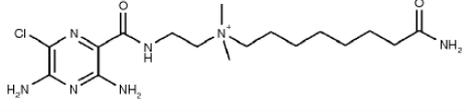
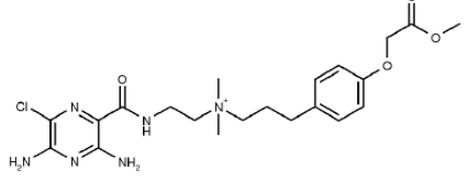
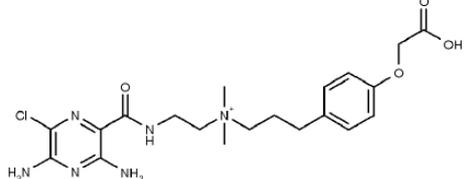
90		522
91		448
92		522
93		536
94		578
95		533
96		512
97		498
98		498
99		484
100		504

ES 2 535 736 T3

101		484
102		518
103		484
104		498
105		470
106		530
107		539
108		490

109		470
110		456
111		476
112		456
113		442
114		484
115		504
116		490
117		470
118		470

119		456
120		449
121		435
122		513
123		393
124		509
125		661
126		467

127		483
128		585
129		363
130		273
131		400
132		465
133		451

En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

- 5 Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento para la ilustración, sino que abarca todas esas formas de la misma que entran dentro del alcance de la descripción anterior.

- 10 Condiciones Generales:

Los espectros de masas se ejecutan en sistemas LCMS por ionización electrospray. Estos son ya sea combinaciones de HPLC Agilent 1100/Espectrómetro de Masas Micromass Platform o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. $[M + H]^+$ y M^+ se refieren a pesos moleculares mono-isotópicos.

5 Los diversos materiales iniciales, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas se pueden aislar y purificar, en su caso, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos por medio de procedimientos conocidos de formación de sales.

10 Además, se han utilizado diversos reactivos comerciales y materiales disponibles. Tales reactivos y materiales incluyen: [Isolute™ (disponible de Biotage) y Celite® (disponible de Aldrich)] y se pueden obtener fácilmente a partir de los proveedores indicados.

Para los siguientes ejemplos, así como en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

- 15 RT temperatura ambiente
- DMF dimetil-formamida
- THF tetrahidrofurano
- MeOH metanol
- DCM diclorometano
- 20 EtOAc acetato de etilo
- EtOH etanol
- LCMS espectroscopía de masas de cromatografía de líquidos
- TEA trietilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- 25 HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- DMSO dimetilsulfóxido
- Et₃N trietilamina
- HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- HATU N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-B]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminiohexafluorofosfato
- 30 CDI 1,1'-carbonil-diimidazol
- DEAD dietilazodicarboxilato
- PS soporte de polímero
- 9-BBN 9-borabicyclo [3.3.1] nonano
- dppf (difenilfosfino)ferroceno
- 35 Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1

((R)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-trimetilamonio yoduro

Etapa 1: tert-butil éster del ácido ((R)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil)-carbámico

5 A una mezcla de ftalimida (1.43 g, 9.72 mmol), tert-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetil-butil)-carbámico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters (1987), 28(48), 6069-72) (1.97 g, 9.69 mmol) y trifetilfosfina (2.55 g, 9.72 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C, se le adiciona gota a gota DEAD (1.6 mL, 10.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbe sobre sílica gel y la purificación por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/iso-hexano, gradiente de 0-15% de EtOAc) proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. [M+H]⁺ 233.

10 Etapa 2: tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometil-butil)-carbámico. Una mezcla de tert-butil éster del ácido ((R)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil)-carbámico (1.2 g, 3.61 mmol) e hidrazina monohidrato (1.0 mL, 20.6 mmol) en EtOH (25 mL) y DCM (75 mL) se agita a RT, durante 48 h. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con DCM. El filtrado se concentra *in vacuo* para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco que se utiliza sin una purificación adicional.

Etapa 3: tert-butil éster del ácido ((R)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-carbámico

15 Una mezcla de tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometil-butil)-carbámico (0.70 g, 3.46 mmol), ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (0.65 g, 3.45 mmol), N-metilmorfolina (1.5 mL, 13.6 mmol) y HATU (1.32 g, 3.47 mmol) en DMF anhidro (50 mL) se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo resultante se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-1% de metanol en DCM) para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido. [M+H]⁺ 373.

20 Etapa 4: ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

25 A una solución de tertbutiléster del ácido ((R)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-carbámico (0.65 g, 1.74 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se le adiciona HCl (30 mL de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agita a RT, durante 16h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el sólido de color amarillo obtenido se tritura con éter dietílico; la capa etérea se decanta y el producto se disuelve en un mínimo de MeOH y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. El solvente se decanta y el sólido resultante se seca con vacío para proveer el compuesto base. [M+H]⁺ 273.

Etapa 5: ((R)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-trimetil-amonio yoduro

30 A una mezcla del ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (0.08 g, 0.26 mmol) y carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se le adiciona yodometano (0.10 mL, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante 16 h después de este tiempo la mezcla de reacción se filtra a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentra y el sólido resultante se disuelve en acetonitrilo y se filtra a través de Celite®. El filtrado se concentra y luego se tritura con éter dietílico y el solvente se decanta. El sólido resultante se seca con vacío para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. M⁺ 315. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (1H, t), 7.36 (2H, br), 7.10 (2H, br), 3.70-3.64 (1H, m), 3.51-3.43 (2H, m), 3.02 (9H, s), 1.85-1.79 (1H, m), 1.61-1.41 (3H, m), 0.92 (3H, t).

35

Ejemplo 2

((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-propil)-trimetil-amonio yoduro

40 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con el tert-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-propil)-carbámico. M⁺ 301.

Ejemplo 3

((R)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-propil)-trimetil-amonio yoduro

45 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometil-propil)-carbámico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2007125331, página 217-218). M⁺301.

Ejemplo 4

((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-trimetil-amonio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la Etapa 1 con el tert-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-pentil)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1987, 28(48), 6069-72). M+ 329.

Ejemplo 5((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-trimetil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la Etapa 1 con ((S)-1-hidroximetil-butil)-carbámico tert-butil éster del ácido (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2007/0032433 página 232). M+ 315. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (1H, t), 7.20 (2H, br), 7.09 (2H, br), 3.73-3.62 (1H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.08 (9H, s), 1.90-1.78 (1H, m), 1.65-1.47 (3H, m), 0.93 (3H, t).

Ejemplo 6((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-2-metil-propil)-trimetil-amonio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la Etapa 1 con *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinol. M+ 315.

Ejemplo 7(R)-2-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-1,1-dimetil-piperidinio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con la (R)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina. M+ 313.

Ejemplo 8(S)-2-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-1,1-dimetil-piperidinio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con (S)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina. M+ 313.

Ejemplo 9(1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-ciclopentil)-trimetil-amonio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con el tert-butil éster del ácido (1-aminometil-ciclopentil)-carbámico. M+ 327.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (1H, t), 7.50 (2H, br), 7.12 (2H, br), 3.69 (2H, d), 3.09 (9H, s), 2.19-2.09 (2H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.67-1.53 (4H, m).

Ejemplo 10(S)-2-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-1,1-dimetil-pirrolidinio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con (S)-2-aminometil-1-N-Boc-pirrolidina. M+ 299.

Ejemplo 11(R)-2-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-1,1-dimetil-pirrolidinio yoduro

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con (R)-2-aminometil-1-N-Boc-pirrolidina. M+ 299. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (1H, t), 7.60 (2H, br), 7.10 (2H, br), 3.81-3.71 (1H, m), 3.69-3.43 (4H, m), 3.11 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.23-2.19 (1H, m), 2.05-1.88 (3H, m).

Ejemplo 12

{{(S)T2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-1-metil-etil}-trimetil-amonio yoduro

- 5 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el tert-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la Etapa 1 con el tert-butil éster del ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico. M+ 287.

Ejemplo 13

{{(S)-1-Bencil-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-trimetilamonio yoduro

- 10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando la ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico en la Etapa 4 con ((S)-2-amino-3-fenil-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio A). M+ 363. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.00 (5H, m), 3.85-3.56 (2H, m), 3.57 (1H, dd), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.22 (9H, s).

Ejemplo 14

- 15 {{(S)-5-[3-(4-Benciloxi-fenil)-propionilamino]-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil}-trimetil-amonio yoduro

Etapa 1: tert-butil éster del ácido ((S)-5-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionilamino]-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil)-carbámico

- 20 A una solución de ácido 3-(4-benciloxifenil)propiónico (0.19 g, 0.74 mmol) y HATU (0.29 g, 0.75 mmol) en DMF (10 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (0.32 mL, 2.91 mmol) seguido por el tert-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil)-carbámico (Intermedio B) (0.30 g, 0.75 mmol). La mezcla resultante se agita a RT, durante 16 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 2% de MeOH en DCM), para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$ 540.

- 25 Etapa 2: {{(S)-2-amino-6-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionilamino]-hexil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 30 Una solución del tert-butil éster del ácido ((S)-5-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionilamino]-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil)-carbámico (0.29 g, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y HCl (5 mL de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 20 mmol) se agita a RT, durante 2 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo resultante se tritura con éter dietílico y a continuación el éter dietílico se decanta. El sólido restante se disuelve en una cantidad mínima de MeOH, luego se adiciona éter dietílico para causar la precipitación. Los solventes del sobrenadante se decantan y el sólido restante se lava con éter dietílico, luego se seca con vacío para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540.

- 35 Etapa 3: {{(S)-5-[3-(4-Benciloxi-fenil)-propionilamino]-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil}-trimetil-amonio yoduro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando el ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico en la Etapa 5 con el {{(S)-2-amino-6-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionilamino]-hexil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico M+ 582.

- 40 **Ejemplo 15**

{{(S)-5-[2-(4-Benciloxi-fenil)-acetilamino]-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-pentil}-trimetil-amonio yoduro

- 45 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 14, reemplazando el ácido 3-(4-benciloxifenil) propiónico en la Etapa 1 con el ácido (4-benciloxi-fenil)-acético. M+ 568. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (1H, t), 7.97 (1H, t), 7.42-7.31 (4H, m), 7.14 (2H, d), 7.13-7.09 (1H, m), 7.05 (4H, br), 6.90 (2H, d), 5.04 (2H, s), 3.50-3.40 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.05 (9H, s), 1.49-1.32 (6H, m).

Ejemplo 164-Bencil-1-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-1-metil-piperidinio yoduro

Etapa 1: [2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etil] amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

5 Una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (0.10 g, 0.53 mmol) y CDI (0.172 g, 1.06 mmol) en DMF (2 mL) se agita a RT, durante 1 h. A esta mezcla de reacción se le adiciona 2-(4-bencilpiperidinol)-1-etanamina (0.139 g, 0.63 mmol) y se continúa la agitación a RT, durante otras 48 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (20 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 20 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y concentran *in vacuo* para proveer un sólido de color amarillo que se recristaliza a partir de acetonitrilo para producir el compuesto base como cristales de color blanco crema. [M+H]⁺ 389.

10 Etapa 2: 4-Bencil-1-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-1-metil-piperidinio yoduro

15 Una solución de [2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (39 mg, 0.10 mmol) y yoduro de metilo (0.031 mL, 0.50 mmol) en acetona (2 mL) se calienta a reflujo, durante 3 h. Después del enfriamiento a RT, el solvente se retira *in vacuo* para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. M⁺ 403. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (1H, t), 7.62 (2H, br), 7.39-7.36 (2H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 7.16 (2H, br), 3.73-3.47 (6H, m), 3.35-3.28 (2H, m), 3.14 (3H, s), 2.67 (2H, d), 1.92-1.81 (1H, m), 1.74-1.68 (4H, m).

Ejemplo 17Alil-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-metoxifenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

20 A una solución del (2-{bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amino}-etil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio D) (0.20 g, 0.31 mmol) en acetona (5 mL), se le adiciona carbonato de sodio (99 mg, 0.94 mmol) seguido de bromuro de alilo (0.082 mL, 0.94 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo, durante 72 h, se enfría a RT, luego se filtra para eliminar sales inorgánicas. El filtrado se concentra y la purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base. M⁺ 567. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (1H, t), 7.76 (2H, br), 7.16 (2H, br), 7.11 (4H, d), 6.85 (4H, d), 5.95 (1H, ddt) 5.62 (1H, d), 5.57 (1H, d), 3.99 (2H, d), 3.72 (6H, s), 3.58-3.54 (2H, m), 3.30 (2H, t), 3.24-3.20 (4H, m), 2.50 (4H, t), 1.97-1.78 (4H, m).

Ejemplo 18{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-tris-[3-(4-metoxifenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

30 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno. M⁺ 675. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.07 (6H, d), 6.83 (6H, d), 3.88 (9H, s), 3.59 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.26-3.21 (6H, m), 2.54 (6H, t), 1.80 (6H, m).

Ejemplo 19{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-(2-dietilamino-etil)-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

35 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con bromuro de dietilaminoetilo. M⁺ 626.

Ejemplo 20{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-metil-amonio trifluoroacetato

40 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con yoduro de metilo. M⁺ 541. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (1H, t), 7.75 (2H, br), 7.14 (4H, d), 6.97 (2H, br), 6.83 (4H, d), 3.73 (6H, s), 3.57 (2H, dt), 3.38 (2H, t), 3.34-3.41 (4H, m), 3.03 (3H, s), 2.49 (4H, t), 1.94-1.87 (4H, m).

Ejemplo 21{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-propil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con yoduro de propilo. M+ 569.

Ejemplo 22

5 Carbamoilmetil-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con 2-bromoacetamida. M+ 584.

Ejemplo 23

Bencil-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con bromuro de bencilo. M+ 617.

Ejemplo 24

2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-metoxicarbonilmetil-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

15 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con bromoacetato de metilo. M+ 599.

Ejemplo 25

2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-etil-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato

20 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 17, reemplazando el bromuro de alilo con yoduro de etilo. M+ 555.

Ejemplo 26

4-[3-(3-Cloro-4-etoxi-fenil)-ureido]-butil-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-3-(4-metoxi-fenil)-propil-metil-amonio bromuro

25 Etapa 1: 2-[(4-[3-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-ureido]-butil)-metil-amino]-etil-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 Una mezcla que contiene 2-[(4-amino-butil)-metil-amino]-etil-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio F), (0.20 g, 0.63 mmol) y 1-etoxi-2-cloro-4-isocianato-benceno (Intermedio G) (0.91 g, 0.95 mmol) en DMF (3 mL) se agita bajo una atmósfera inerte de argón a 50 °C, durante 48 h. La purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base. [M+H]⁺ 513.

Etapa 2: 4-[3-(3-Cloro-4-etoxi-fenil)-ureido]-butil-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-3-(4-metoxi-fenil)-propil-metil-amonio bromuro

35 Una mezcla que contiene 2-[(4-[3-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-ureido]-butil)-metil-amino]-etil-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (435 mg, 0.85 mmol), 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno (1.83 g, 7.99 mmol) y carbonato de sodio (270 mg, 2.54 mmol) en acetona (8 mL) se calienta a reflujo, durante 11 días. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se filtra y concentra *in vacuo*. Se adiciona DCM y el sólido precipitado se recolecta por filtración. El sólido se cristaliza a partir de etanol para proveer el compuesto base. M+ 661. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (1H, s), 8.29 (1H, t), 7.63 (2H, br), 7.62 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.10 (2H, d), 6.99 (1H, d), 6.93 (2H, br), 6.81 (2H, d), 6.23 (1H, t), 4.01 (2H, q), 3.71 (3H, s), 3.61-3.56 (2H, m), 3.39-3.29 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.03 (3H, s), 2.49 (2H, t), 2.00-1.91 (2H, m), 1.72-1.64 (2H, m), 1.42 (2H, quinteto), 1.32 (3H, t).

40

Ejemplo 27

2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil-3-(4-metoxi-fenil)-propil-dimetil-amonio bromuro

Una mezcla que contiene ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida (Intermedio H) (1.8 g, 7.0 mmol) y 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno (3.2 g, 14.0 mmol) en acetona (50 mL) se calienta a reflujo, durante 72 h. Después del enfriamiento a RT, el solvente se retira *in vacuo* y el sólido resultante se recrystaliza a partir de etanol para proveer el compuesto base. M+ 407. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (1H, t), 7.76 (2H, br), 7.19 (2H, br), 7.17 (2H, d), 6.90 (2H, d), 3.79 (3H, s), 3.67 (2H, q), 3.49 (2H, t), 3.15 (6H, s), 2.55 (2H, t), 2.02 (2H, quinteto).

Ejemplo 28

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[3-(4-isobutoxi-fenil)-ureido]-etil}-dimetil-amonio cloruro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 27, reemplazando el 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno con 1-(2-cloro-etil)-3-(4-isobutoxi-fenil)-urea (Intermedio I). M+ 493.

Ejemplo 29

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propoxi)-fenil]-propil}-dimetil-amonio bromuro

(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio H) (0.65 g, 2.52 mmol) y (S)-3-(4-{3-[4-(3-bromo-propil)-fenoxi]-propil}-fenoxi)-propano-1,2-diol (Intermedio J) (1.60 g, 3.78 mmol) en butan-2-ona (25 mL) se calienta a reflujo durante la noche durante este tiempo se observa la precipitación de un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se filtra para recolectar el producto, se lava con acetona caliente y se seca con vacío para proveer el compuesto base. M+ 601. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (1H, t), 7.30 (1H, br), 7.12 (2H, d), 7.11 (2H, br), 7.07 (2H, d), 6.95 (1H, br), 6.84 (2H, d), 6.82 (2H, d), 4.89 (1H, d), 4.63 (1H, t), 3.94 (1H, dd), 3.89 (2H, t), 3.81 (1H, dd), 3.77 (1H, m), 3.59 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.08 (6H, s), 2.66 (2H, m), 2.47 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.93 (2H, m).

Ejemplo 30

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-aminol-etil]-dimetil-[2-(3-fenil-propionilamino)-etil]-amonio hexafluorofosfato

Una mezcla de (2-amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio K) (0.50 g, 1.31 mmol), ácido 3-fenilpropionico (0.20 g, 1.33 mmol), N-metilmorfolina (0.60 mL, 5.46 mmol) y HATU (0.50 g, 1.33 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se agita bajo a atmósfera de nitrógeno a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-3% de MeOH en DCM), para proveer el compuesto base. M+ 434. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (1H, t), 8.16 (1H, t), 7.40 (2H, br), 7.28-7.23 (2H, m), 7.20-7.17 (3H, m), 7.15 (2H, br), 3.62-3.59 (2H, m), 3.49-3.29 (6H, m), 3.07 (6H, s), 2.81 (2H, t), 2.41 (2H, t).

Ejemplo 31

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[2-(2-1H-indol-3-il-acetilamino)-etil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido (1H-indol-3-il)-acético. M+ 459.

Ejemplo 32

{2-[2-(4-Benciloxi-fenil)-acetilamino]-etil}-[2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil]-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido (4-benciloxi-fenil)-acético. M+ 526.

Ejemplo 33

{2-[3-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-etil}-[2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil]-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido 3-(4-cloro-fenil)-propiónico. M+ 468.

Ejemplo 34

5 {2-[3-(4-Benciloxi-fenil)-propionilamino]-etil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-propiónico. M+ 540.

Ejemplo 35

10 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)acetilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético. M+ 504.

Ejemplo 36

15 [2-(3-Benzof[1,3]dioxol-5-il-propionilamino)-etil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propiónico. M+ 478.

Ejemplo 37

20 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[3-(4-metoxi-naftalen-1-il)-propionilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-(4-metoxi-naftalen-1-il)-propiónico. M+ 514.

Ejemplo 38

25 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{3-(4-fluoro-fenil)-propionilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-(4-fluoro-fenil)-propiónico. M+ 452.

Ejemplo 39

30 {2-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-etil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido (4-cloro-fenil)-acético. M+ 454.

Ejemplo 40

35 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[3-(4-metoxi-fenil)-propionilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-(4-metoxi-fenil)-propiónico. M+ 464.

Ejemplo 41

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[4-(4-metoxi-fenil)-butirilamino]-etil}-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 4-(4-metoxi-fenil)-butírico. M+ 478.

5 **Ejemplo 42**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(2-fenilacetilamino-etil)-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido fenil-acético. M+ 420.

Ejemplo 43

10 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[2-(2-p-toluil-acetilamino)-etil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido p-toluil-acético. M+ 434.

Ejemplo 44

15 [2-(4-Cloro-benzoilamino)-etil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 4-cloro-benzoico. M+ 440.

Ejemplo 45

20 (2-Benzoilamino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido benzoico. M+ 406.

Ejemplo 46

25 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[2-(4-metil-benzoilamino)-etil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con 4-metil-ácido benzoico. M+ 420.

Ejemplo 47

30 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con el ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico. M+ 494.

Ejemplo 48

35 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{2-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-propionilamino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico. M+ 512.

Ejemplo 49

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-(2-{3-[3-(diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-3-fenil-propionilamino}-etil)-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 30, reemplazando el ácido 3-fenilpropionico con ácido 3-[3-(Diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxifenil]-3-fenil-propiónico (Intermedio L). M+ 661.

5 Ejemplo 50

{3-[2-(4-Benciloxi-fenil)-acetilamino]-propil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-aminol-etil]-dimetil-amonio bromuro

Una mezcla de (3-amino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio M) (1.0 g, 2.52 mmol), ácido 4-benciloxifenilacético (0.61 g, 2.52 mmol), N-metilmorfolina (1.0 mL, 9.10 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.52 g, 2.52 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.34 g, 2.52 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra con vacío y se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-3% de MeOH en DCM), para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco. M+ 540. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (1H, t), 8.07 (1H, t), 7.52 (2H, br), 7.41-7.28 (5H, m), 7.16 (2H, d), 7.09 (2H, br), 6.91 (2H, d), 5.05 (2H, s), 3.58-3.351 (2H, m), 3.40-3.25 (6H, m), 3.11-3.03 (2H, m), 3.02 (6H, s), 1.87-1.75 (2H, m).

Ejemplo 51

{3-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-propil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetilamonio hexafluorofosfato

Una mezcla de (3-amino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio M) (0.25 g, 0.63 mmol), ácido (4-cloro-fenil)-acético (0.11 g, 0.64 mmol), N-metilmorfolina (0.25 mL, 2.27 mmol) y HATU (0.24 g, 0.63 mmol) en DMF anhidro (8 mL) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-4% de MeOH en DCM), para proveer el compuesto base. M+ 468. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (1H, t), 8.14 (1H, t), 7.45 (2H, br), 7.32 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.08 (2H, br), 3.57-3.51 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.42-3.25 (4H, m), 3.12-3.03 (2H, m), 3.02 (6H, s), 1.86-1.78 (2H, m).

Ejemplo 52

{3-(4-Cloro-benzoilamino)-propil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con el ácido 4-cloro- benzoico. M+ 454.

Ejemplo 53

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(3-fenilacetilamino-propil)-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido fenil acético. M+ 434.

35 Ejemplo 54

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[3-(2-p-toluil-acetilamino)-propil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido p-toluil-acético. M+ 448.

40 Ejemplo 55

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[3-(3-fenil-propionilamino)-propil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)- acético con ácido 3-fenil-propiónico. M+ 448.

Ejemplo 56

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[3-(4-metil-benzoilamino)-propil]-amonio hexafluorofosfato

5 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido 4-metil-benzoico. M+ 434.

Ejemplo 57

(3-Benzoilamino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido benzoico. M+ 420

10 **Ejemplo 58**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-acetilamino]-propil]-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido (4-fluoro-fenil)-acético. M+ 452.

15 **Ejemplo 59**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(2-1H-indol-3-il-acetilamino)-propil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido (1H-indol-3-il)-acético. M+ 473.

20 **Ejemplo 60**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-[2-(4-metoxifenil)-acetilamino]-propil]-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido (4-metoxi-fenil)-acético. M+ 464.

25 **Ejemplo 61**

{3-[3-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-propil}-[2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido 3-(4-cloro-fenil)-propiónico. M+ 482.

30 **Ejemplo 62**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[3-(3-p-toluil-propionilamino)-propil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 51, reemplazando el ácido (4-cloro-fenil)-acético con ácido 3-p-toluil-propiónico. M+ 462.

35 **Ejemplo 63**

{4-[2-(4-Benciloxi-fenil)-acetilamino]-butil}-[2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil]-dimetilamonio bromuro

A una solución de ácido 4-benciloxifenil acético (0.013 g, 0.30 mmol) en DMF (1.5 mL), se le adiciona HATU (0.12 g, 0.3 mmol), N-metilmorfolina (0.13 mL, 1.2 mmol) y (4-amino-butyl)-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-

amino]-etil)-dimetil-amonio bromuro (Intermedio N) (0.1 g, 0.30 mmol). La solución se agita a RT, durante 2 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) para producir el compuesto base. M+ 535. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (1H, t), 8.05 (1H, t), 7.25 (2H, br), 7.42-7.32 (5H, m), 7.17 (2H, d), 7.09 (2H, br), 6.92 (2H, d), 5.06 (2H, s), 3.61-3.53 (2H, m), 3.39-3.33 (4H, m), 3.32 (2H, s), 3.10-3.03 (2H, m), 3.02 (6H, s), 1.61-1.49 (2H, m), 1.44-1.33 (2H, m).

Ejemplo 64

{4-[3-(4-Benciloxi-fenil)-propionilamino]-butil}-2-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-propiónico. M+ 568.

Ejemplo 65

{4-[3-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-butil}-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-cloro-fenil)-propiónico. M+ 496.

Ejemplo 66

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[4-(3-p-toluil-propionilamino)-butil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-para-toluil-propiónico. M+ 476.

Ejemplo 67

{4-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-butil}-2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (4-cloro-fenil)-acético. M+ 482.

Ejemplo 68

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[4-(2-p-toluil-acetilamino)-butil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido para-toluil-acético. M+ 463.

Ejemplo 69

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[4-(3-fenil-propionilamino)-butil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-fenil-propiónico. M+ 462

Ejemplo 70

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[4-[2-(4-hidroxifenil)-acetilamino]-butil]-dimetilamonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (4-hidroxi-fenil)-acético. M+ 464.

Ejemplo 71

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[4-(2-1H-indol-3-il-acetilamino)-butil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

5 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (1H-indol-3-il)-acético. M+ 487.

Ejemplo 72

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-propionilamino]-butil]-dimetil- amonio hexafluorofosfato

10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-metoxi-fenil)-propiónico. M+ 492.

Ejemplo 73

[4-(4-Cloro-benzoilamino)-butil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

15 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-cloro- benzoico. M+ 468.

Ejemplo 74

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(4-fenilacetilamino-butil)-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido fenil-acético. M+ 448.

Ejemplo 75

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[4-(4-metil-benzoilamino)-butil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-metil- benzoico. M+ 448.

Ejemplo 76

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-butil]-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (4-metoxi-fenil)-acético. M+ 478.

Ejemplo 77

(4-Benzoilamino-butil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 63, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido benzoico. M+ 434.

Ejemplo 78

35 {5-[2-(4-Benciloxi-fenil)-acetilamino]-pentil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

Una solución de (5-amino-pentil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio O) (1.0 g, 2.35 mmol), ácido 4-benciloxi fenil acético (0.57 g, 2.35 mmol), N-metilmorfolina (1.0 mL, 9.09 mmol), DCC (0.49 g, 2.35 mmol) y HOBt (0.32 g, 2.36 mmol) en DMF (20 mL) se agita a RT, durante 1 h. La mezcla

de reacción se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-4% de metanol en DCM), para proveer un sólido de color marrón que se cristaliza a partir de metanol y EtOAc para proveer el compuesto base. M+ 568.

Ejemplo 79

- 5 {5-[3-(4-Benciloxi-fenil)-propionilamino]-pentil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-propiónico. M+ 582.

Ejemplo 80

- 10 {5-[3-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-pentil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-cloro-fenil)-propiónico. M+ 510.

Ejemplo 81

- 15 {5-(4-Cloro-benzoilamino)-pentil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-cloro- benzoico. M+ 482.

Ejemplo 82

- 20 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{5-[4-(4-metoxi-fenil)-butirilamino]-pentil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-(4-metoxi-fenil)-butírico. M+ 520.

Ejemplo 83

- 25 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[5-(3-p-toluil-propionilamino)-pentil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-p-toluil-propiónico. M+ 490.

Ejemplo 84

- 30 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-{5-[3-(4-metoxi-fenil)-propionilamino]-pentil}-dimetil- amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-metoxi-fenil)-propiónico. M+ 506.

Ejemplo 85

- 35 {5-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-pentil}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetilamonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (4-cloro-fenil)-acético. M+ 496.

Ejemplo 86

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[5-(2-p-toluil-acetilamino)-pentil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido p-toluil-acético. M+ 476.

5 **Ejemplo 87**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[5-(4-metil-benzoilamino)-pentil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-metil-benzoico. M+ 462.

10 **Ejemplo 88**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[5-(3-fenil-propionilamino)-pentil]-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-fenil-propiónico. M+ 476.

15 **Ejemplo 89**

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(5-fenilacetilamino-pentil)-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido fenil-acético. M+ 462.

Ejemplo 90

20 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[5-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-pentil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-acético. M+ 522.

Ejemplo 91

25 (5-Benzoilamino-pentil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido benzoico. M+ 448.

Ejemplo 92

30 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[5-[2-(3,4-dimetoxifenil)-acetilamino]-pentil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético. M+ 522.

Ejemplo 93

35 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[5-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propionilamino]-pentil]-dimetil-amonio hexafluorofosfato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 78, reemplazando el ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico. M+ 536.

Ejemplo 94

[5-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-pentil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetilamonio bromuro

5 Una mezcla de (5-amino-pentil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio O) (0.25 g, 0.59 mmol), 4-clorobencenosulfonil cloruro (0.13 g, 0.59 mmol) y N-metilmorfolina (0.30 mL, 2.73 mmol) en DMF (5 mL) se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-10% de MeOH en DCM). El sólido que se obtiene se disuelve en una mínima cantidad de MeOH y DCM luego se precipita, mediante la adición de éter dietílico. La mezcla de solventes de sobrenadante se decanta y el producto se lava de nuevo con éter dietílico, luego se seca con vacío para proveer el compuesto base. M+ 578. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (1H, t), 7.78 (2H, d), 7.74 (1H, t), 7.57 (2H, br), 7.67 (2H, d), 7.11 (2H, br), 3.56 (2H, q), 3.36 (2H, t), 3.28-3.22 (2H, m), 3.04 (6H, s), 2.95 (2H, q), 1.65-1.58 (2H, m), 1.37 (2H, quinteto), 1.24-1.16 (2H, m).

Ejemplo 95[5-(4-Cloro-fenilmetanosulfonilamino)-pentil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

15 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 94, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro. M+ 533.

Ejemplo 96{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(5-p-tolilmetanosulfonilamino-pentil)-amonio bromuro

20 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 94, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con p-toluil-metanosulfonil cloruro. M+ 512.

Ejemplo 97{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[5-(tolueno-4-sulfonilamino)-pentil]-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 94, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con 4-metil-bencenosulfonil cloruro. M+ 498.

Ejemplo 98{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(5-fenilmetanosulfonilamino-pentil)-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 94, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con fenil-metanosulfonil cloruro. M+ 498.

Ejemplo 99(5-Bencenosulfonilamino-pentil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

30 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 94, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con bencenosulfonil cloruro. M+ 484.

Ejemplo 100[4-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-butil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

35 Una solución de (4-amino-butil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio N) (0.25 g, 0.60 mmol), 4-clorobencenosulfonil cloruro (0.125 g, 0.59 mmol) y N-metilmorfolina (0.3 mL, 2.73 mmol) en DMF (5 mL) se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica por cromatografía (alúmina básica, 0-15% de metanol en DCM) para obtener el compuesto base. M+ 504.

Ejemplo 101{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-butil]-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con 4-metil-bencenosulfonil cloruro. M+ 484

Ejemplo 102

5 [4-(4-Cloro-fenilmetanosulfonilamino)-butil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro. M+ 518.

Ejemplo 103

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(4-fenilmetanosulfonilamino-butyl)-amonio bromuro

10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con fenil-metanosulfonil cloruro. M+ 484.

Ejemplo 104

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(4-p-tolilmetanosulfonilamino-butyl)-amonio bromuro

15 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con p-toluil-metanosulfonil cloruro. M+ 498.

Ejemplo 105

(4-Bencenosulfonilamino-butyl)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con bencenosulfonil cloruro. M+ 470.

Ejemplo 106

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[4-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-butyl]-dimetil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con 2,4-dimetoxi-bencenosulfonil cloruro. M+ 530.

Ejemplo 107

{4-[4-(2-Ciano-etoxi)-bencenosulfonilamino]-butyl}-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 100, reemplazando el 4-clorobencenosulfonil cloruro con 4-(2-ciano-etoxi)-bencenosulfonil cloruro. M+ 539.

Ejemplo 108

[2-(4-Cloro-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

35 Una solución de (2-amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio K) (0.3 g, 0.78 mmol), (4-clorofenil)-metanosulfonil cloruro (0.18 g, 0.78 mmol) y N-metilmorfolina (0.35 mL, 3.18 mmol) en DMF (5 mL) se agita a RT, durante 16 h. Después de este tiempo el solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a cromatografía (alúmina básica, 0-15% de metanol en DCM) para producir el compuesto base. M+ 490.

Ejemplo 109

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(2-p-tolilmetanosulfonilamino-etil)-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 108, reemplazando el (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro con p-toluil-metanosulfonil cloruro. M+ 470.

Ejemplo 110

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-{2-(tolueno-4-sulfonilamino)-etil}-amonio bromuro

- 5 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 108, reemplazando el (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro con 4-metil-bencenosulfonil cloruro. M+ 456.

Ejemplo 111

[2-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-etil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

- 10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 108, reemplazando el (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro con 4-cloro-bencenosulfonil cloruro. M+ 476.

Ejemplo 112

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-amonio bromuro

- 15 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 108, reemplazando el (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro con fenil-metanosulfonil cloruro. M+ 456.

Ejemplo 113

(2-Bencenosulfonilamino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 108, reemplazando el (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro con bencenosulfonil cloruro. M+ 442.

20 Ejemplo 114

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(3-p-tolilmetanosulfonilamino-propil)-amonio bromuro

- 25 Una solución de (3-amino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio M) (0.30 g, 0.756 mmol), p-toluil-metanosulfonil cloruro (0.16 g, 0.76 mmol) y N-metilmorfolina (0.4 mL, 3.64 mmol) en DMF (5 mL) se agita a RT, durante 16 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a cromatografía (alúmina básica; 0-15% de metanol en DCM) para producir el compuesto base. M+ 484.

Ejemplo 115

[3-(4-Cloro-fenilmetanosulfonilamino)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

- 30 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 114, reemplazando el p-toluil-metanosulfonil cloruro con (4-cloro-fenil)-metanosulfonil cloruro. M+ 504.

Ejemplo 116

[3-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetilamonio bromuro

- 35 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 114, reemplazando el p-toluil-metanosulfonil cloruro con 4-cloro-bencenosulfonil cloruro. M+ 490.

Ejemplo 117

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-(3-fenilmetanosulfonilamino-propil)-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 114, reemplazando el *p*-toluilmétanosulfonil cloruro con fenil-metanosulfonil cloruro. M+ 470.

Ejemplo 118

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-[3-(tolueno-4-sulfonilamino)-propil]-amonio bromuro

- 5 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 114, reemplazando el *p*-toluilmétanosulfonil cloruro con 4-metil-bencenosulfonil cloruro. M+ 470.

Ejemplo 119

(3-Bencenosulfonilamino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

- 10 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 114, reemplazando el *p*-toluilmétanosulfonil cloruro con bencenosulfonil cloruro. M+ 456.

Ejemplo 120

[(S)-1-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil]-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato

Etapa 1: tert-butil éster del ácido [(S)-1-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil]-carbámico

- 15 A una mezcla de ftalimida (1.43 g, 9.72 mmol), tert-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-butil)-carbámico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2007/0032433 página 232) (1.97 g, 9.69 mmol) y trifetilfosfina (2.55 g, 9.72 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C, se le adiciona gota a gota DEAD (1.6 mL, 10.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbe sobre sílica gel y purificación por cromatografía (SiO₂, 0-15% EtOAc en *iso*-hexano) proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. [M+H]⁺ 233.

Etapa 2: tert-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-carbámico

- 25 Una mezcla del tert-butil éster del ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil]-carbámico (2.80 g, 8.42 mmol) e hidrazina monohidrato (3.0 mL, 60.0 mmol) en EtOH (50 mL) y DCM (75 mL) se agita a RT, durante 48 h. El sólido precipitado se recolecta por filtración y se lava con DCM para proveer el producto en bruto como un sólido de color blanco que se utiliza sin una purificación adicional.

Etapa 3: tert-butil éster del ácido ((S)-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil)-butil-carbámico

- 30 Una mezcla de tert-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-butil)-carbámico (1.70 g, 8.40 mmol), ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (1.59 g, 8.43 mmol), N-metilmorfolina (3.8 mL, 34.5 mmol) y HATU (3.2 g, 8.42 mmol) en DMF anhidro (50 mL) se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo resultante se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, MeOH:DCM), para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. [M+H]⁺ 333.

Etapa 4: ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 35 A una solución de tertbutiléster del ácido ((S)-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil)-butil-carbámico (1.30 g, 3.49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se le adiciona HCl (50 mL de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el sólido de color amarillo obtenido se tritura con éter dietílico; la capa de éter dietílico se decanta y el producto se disuelve en un volumen mínimo de MeOH y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. El solvente se decanta y el sólido resultante se seca con vacío para proveer el compuesto base.

40 Etapa 5: {(S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

- 45 ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (400 mg, 1.467 mmol), 3-(4-metoxifenil)propionaldehído (181 mg, 1.103 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (467 mg, 2.205 mmol) se disuelven en DCM (150 mL). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se le adiciona una solución de NaOH 1M (50 mL) y DCM (50 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y

concentran *in vacuo* para proveer un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, MeOH:DCM, gradiente 2-10% + 0.1% TEA) proporciona el compuesto base. [M+H]⁺ 421.

Etapa 6: ((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato

5 {(S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (500 mg, 0.935 mmol) se disuelve en butan-2-ona (50 mL). Se adicionan carbonato de potasio (646 mg, 4.67 mmol) y MeI (0.234 ml, 3.74 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 80 °C, durante la noche. Además, se adiciona MeI (0.234 ml, 3.74 mmol) y la reacción se calienta a 80 °C, durante 24 h. La mezcla de reacción filtrada a través de Celite™, se lava con MeOH y el filtrado se concentra. La purificación mediante cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) produce el compuesto base. M+ 449. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (1H, t), 7.11 (2H, br), 7.01 (2H, d), 6.79 (2H, d), 5.76 (2H, br), 3.70 (3H, s), 3.59-3.41 (2H, m), 3.37-3.29 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.55-2.34 (4H, m), 1.97-1.72 (3H, m), 1.61-1.36 (3H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 121

15 ((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato

A una solución de ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 120) (313 mg, 0.556 mmol) en DCM (100 mL), se le adiciona BBr₃ (3.34 mL de una solución 1M en heptano, 3.34 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con precaución mediante la adición de agua, a continuación los solventes orgánicos se eliminan *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-50% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base. M+ 435. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (1H, t), 7.13 (2H, br), 6.89 (2H, d), 6.64 (2H, d), 5.29 (3H, br), 3.79-3.68 (1H, m), 3.57-3.43 (3H, m), 3.37-3.25 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.41-2.30 (2H, m), 1.95-1.73 (3H, m), 1.64-1.35 (3H, m), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 122

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-metil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 121, reemplazando el ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 120) con {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-metil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 20). M+ 513.

Ejemplo 123

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio bromuro

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 121, reemplazando el ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 120) con {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio bromuro (Ejemplo 27). M+ 393.

Ejemplo 124

((S)-1-((3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato

40 Se adiciona trietilamina (63.5 μL, 0.46 μmol), a una solución de ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 121) (50 mg, 0.091 mmol) en EtOH (5 mL) y la solución se calienta a reflujo. Una vez a reflujo, se le adiciona (S)-glicidol (6.04 μL, 0.091 mmol), y la reacción se calienta a reflujo durante la noche. Se adicionan otras dos porciones de (S)-glicidol (2 x 6.04 μL, 2 x 0.091 mmol) y la reacción se calienta a reflujo, durante 24 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y la purificación por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-30% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base. M+ 509. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (1H, t), 8.20-7.18 (2H, br), 7.24-6.98 (2H, br), 6.99 (2H, d), 6.79 (2H, d), 5.70-3.98 (2H, br), 3.93-3.89 (1H, m), 3.85-3.67 (3H, m), 3.60-3.43 (3H, m), 3.42 (2H, d), 3.39-3.28 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.48-2.32 (2H, m), 2.00-1.71 (3H, m), 1.61-1.37 (3H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 125

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil]-metil-amonio trifluoroacetato

- 5 El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 124, reemplazando el ((S)-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil)-butil-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 121) con {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-metil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 122) y, reemplazando el (S)-glicidol con (6)-glicidol. M+ 661.

Ejemplo 126

10 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil]-dimetilamonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 124, reemplazando el ((S)-1-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil)-butil-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 121) con {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio bromuro (Ejemplo 123), y, reemplazando el (S)-glicidol con (6)-glicidol. M+ 467.

Ejemplo 127

15 [3-(4-Benciloxi-fenil)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio trifluoroacetato

El compuesto base se prepara utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 126, reemplazando el (6)-glicidol con bromuro de bencilo. M+ 483.

Ejemplo 128

20 Carboximetil-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio cloruro

- 25 Se adiciona hidróxido de litio (12 mg, 0.28 mmol) a una suspensión agitada de {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-metoxicarbonilmetil-bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 24) (113 mg, 0.16 mmol) en metanol (9 mL), y la solución resultante se agita a RT, durante 3 días. Después de este tiempo el pH de la solución se ajusta a 1, utilizando solución de HCl 1N, y a continuación el solvente se elimina *in vacuo*. El residuo se lava con agua (10 mL), y se seca *in vacuo* para producir el compuesto base como un sólido de color naranja. M+ 585.

Ejemplo 129

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-fenetil-amonio trifluoroacetato

- 30 Una suspensión de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (2-dimetilaminoetil)-amida (Intermedio H) (100 mg, 0.39 mmol) y fenilyoduro de etilo (280 µL, 1.9 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se calienta en el microondas a 150 °C, durante 1 h. El solvente se retira *in vacuo* para proveer un aceite de color marrón que se purifica por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) para producir el compuesto base. M+ 363. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (1H, t), 7.34-7.24 (5H, m), 7.13 (2H, br), 3.66 (2H, t), 3.58-3.50 (4H, m), 3.06-3.02 (2H, m), 3.17 (6H, s).

Ejemplo 130

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-trimetil-amonio yoduro

- 40 Se adiciona yoduro de metilo (120 µL, 1.9 mmol) a una suspensión de 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico ácido (2-dimetilamino-etil)-amida (Intermedio H) (100 mg, 0.39 mmol) en DCM (4 mL), y la solución resultante se agita a RT, durante 2 h. El sólido de color blanco que se ha formado, se recolecta por filtración y se lava con DCM (5 mL), para proveer el compuesto base. M+ 273. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (1H, t), 7.09 (2H, br s), 3.61 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.11 (9H, s).

Ejemplo 131

(7-Carbamoil-heptil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

Una solución de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio H) (100 mg, 0.39 mmol) y amida del ácido 8-Bromo-octanoico (Intermedio P) (130 mg, 0.6 mmol) en DMF (3 mL) se calienta a 70 °C, durante 3 días. Después de este tiempo, el solvente se retira *in vacuo* para producir un aceite de color naranja, que se tritura con acetona (2 x 10 mL), para proveer el compuesto base. M+ 400.

5 Ejemplo 132

{2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propil]-dimetilamonio trifluoroacetato y Ejemplo 133

[3-(4-Carboximetoxi-fenil)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio trifluoroacetato

10 Etapa 1: éster metílico del ácido {4-[3-({2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil)-metil-amino]-propil}-fenoxil-acético

15 A una solución de (2-metilaminoetil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio E) (0.97 g, 2.7 mmol) y éster metílico del ácido [4-(3-bromo-propil)-fenoxi]-acético (Intermedio Q) (2.33 g, 8.12 mmol) en acetona (30 mL), se le adiciona carbonato de sodio (0.86 g, 8.12 mmol), y la reacción se calienta a reflujo, durante 4 días. Después de este tiempo, la reacción se deja enfriar a RT, se filtra, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) para producir el éster metílico del ácido {4-[3-({2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil)-metil-amino)-propil]-fenoxi}-acético. [M+H]⁺ 451.

20 Etapa 2: {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propil]-dimetil-amonio trifluoroacetato y

[3-(4-Carboximetoxi-fenil)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio trifluoroacetato

25 A una solución de éster metílico del ácido {4-[3-({2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil)-metil-amino)-propil]-fenoxi}-acético (0.45 g, 0.79 mmol) en acetona (10 mL), se le adiciona carbonato de sodio (0.42 g, 3.98 mmol) y yoduro de metilo (0.24 ml, 3.98 mmol). La reacción se calienta a reflujo, durante 3 h, luego se deja enfriar a RT. La mezcla de reacción se filtra, y el sólido se lava con metanol. El metanol se retira *in vacuo* y la separación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) produce los compuestos base.

30 {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[3-(4metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propil]-dimetilamonio trifluoroacetato (Ejemplo 133) M+ 465. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (1H, t), 7.95 (2H, br s), 7.10 (2H, d), 6.82 (2H, d), 4.75 (2H, s), 3.60 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.34 (2H, m), 3.07 (6H, s), 2.98 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.94 (2H, m).

35 [3-(4-Carboximetoxi-fenil)-propil]-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio trifluoroacetato (Ejemplo 134) M+ 451. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (2H, d), 6.85 (2H, d), 4.64 (2H, s), 3.74 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.41-3.38 (2H, m), 3.16 (6H, s), 2.59 (2H, t), 2.10 (2H, m).

Preparación de Compuestos Intermedios

Intermedio A

((S)-2-amino-3-fenil-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

40 A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (0.225 g, 1.2 mmol) y HATU (0.46 g, 1.2 mmol) en DMF (10 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (0.53 mL, 4.8 mmol) y tert-butil éster del ácido ((S)-t-aminometil-2-fenil-etil)-carbámico (0.3 g, 1.2 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agita a RT, durante 18 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se diluye con agua (10 mL). El precipitado que se forma se recolecta por filtración y se disuelve en DCM (5 mL). Se le adiciona TFA (1 mL) y la solución se agita a RT, durante 1 h. El solvente se retira *in vacuo*, y el residuo se purifica por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) para producir el compuesto base. [M+H]⁺ 321

Intermedio B

Tert-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-metil)-pentil)-carbámico:

Etapa 1: tert-butil éster del ácido ((S)-5-benciloxicarbonilamino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico:

5 A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (0.39 g, 2.05 mmol) y HATU (0.78 g, 2.05 mmol) en DMF (10 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (0.83 g, 8.22 mmol) seguido por tert-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-5-benciloxicarbonilamino-pentil)-carbámico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO1997/01204 página 20) (750 mg, 2.05 mmol). La solución resultante se agita a RT, durante 18 h y a continuación se concentra *in vacuo* para proveer un aceite de color naranja. El aceite se disuelve en MeOH (10 mL) y se deja en reposo a RT, después de este tiempo se forma un precipitado de color crema, que se recolecta por filtración y se seca con vacío para producir el compuesto base. [M+H]⁺ 536.

10 Etapa 2: tert-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico:

15 Una suspensión de tert-butil éster del ácido ((S)-5-benciloxicarbonilamino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico (0.68 g, 1.27 mmol) en EtOH (20 mL) bajo una atmósfera inerte de N₂ se trata con paladio sobre carbón activado (10%). La mezcla de reacción luego se coloca bajo una presión positiva de hidrógeno y se agita a RT. Después de 3 h, el catalizador se retira por filtración a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentra *in vacuo* y el aceite incoloro resultante se disuelve en MeOH (10 mL) y se deja en reposo a RT, durante la noche. Se forma un precipitado de color crema, el cual se retira por filtración y la solución se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de NH₃) proporciona el compuesto base. [M+H]⁺ 402.

20 **Intermedio C**

(2-amino-etil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

25 El éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (2.0 g, 9.88 mmol) en diamina de etileno pura (18 mL) se calienta utilizando irradiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 130 °C, durante 1 h a 4 bar. El solvente se retira *in vacuo*, se le adiciona agua (10 mL) al sólido de color naranja y a continuación la suspensión se enfría a 0 °C. El sólido de color blanco crema se recolecta por filtración y se seca con vacío a 50 °C, para proveer el compuesto base. [M+H]⁺ 231.

Intermedio D

(2-{bis-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amino}-etil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 A una solución de (2-amino-etil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio C) (0.90 g, 3.91 mmol) en acetona (20 mL), se le adiciona 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno (2.30 g, 10.0 mmol) y carbonato de sodio (1.04 g, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C, durante 48 h. Después del enfriamiento a RT la mezcla se filtra para eliminar las sales inorgánicas y el solvente se elimina *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base. [M+H]⁺ 527.

Intermedio E

(2-metilamino-etil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Etapa 1: tert-butil éster del ácido {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil)-metil-carbámico:

40 Una solución de ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (3.85 g, 20.5 mmol) en DMF (90 mL) se trata con CDI (6.64 g, 41 mmol) y se agita a RT, durante 1 h. A esta mezcla se le adiciona tert-butil éster del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico (5.0 g, 28.6 mmol) y la agitación se continúa a RT, durante 72 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (60 mL). La porción orgánica se separa, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El residuo de color amarillo resultante se lava con éter dietílico para proveer el compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación. [M+H]⁺ 345.

45 Etapa 2: (2-metilamino-etil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

Una mezcla que contiene tertbutiléster del ácido {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil)-metil-carbámico en DCM:TFA (60 mL de una solución 5:1 de DCM/TFA) se agita a RT, durante 3 h. El solvente se retira *in*

vacuo y el aceite de color amarillo resultante se disuelve en agua con calentamiento. Cualquier material sin disolver se retira por filtración y el filtrado se concentra *in vacuo* para proveer el compuesto base. [M+H]⁺ 245.

Intermedio F

{2-[(4-amino-butil)-metil-amino]-etil}-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

5 Etapa 1: tert-butil éster del ácido [4-({2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-metil-amino)-butil]-carbámico:

A una mezcla que contiene (2-metilamino-etil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Intermedio E) (0.5 g, 2.0 mmol) y 4-(Boc-amino)butil bromuro (0.8 g, 3.1 mmol) en DMF (5 mL), se le adiciona carbonato de sodio (0.4 g, 4.0 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo, durante 3 h y a continuación se deja enfriar a RT, se filtra y concentra *in vacuo*. El producto en bruto se disuelve en DCM y se filtra para eliminar cualquier impureza no disuelta. El filtrado se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 2: {2-[(4-amino-butil)-metil-amino]-etil}-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico:

15 Tert-butil éster del ácido [4-({2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-metil-amino)-butil]-carbámico (0.54 g, 2.2 mmol) en DCM (10 mL) y TFA (2 mL) se agita a RT, durante 1 h. El solvente se retira *in vacuo* y el aceite resultante se disuelve en solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se concentra *in vacuo* y el residuo se disuelve en MeOH y se filtra para eliminar el carbonato de sodio. El filtrado se concentra *in vacuo* para proveer el compuesto base. [M+H]⁺ 316

Intermedio G

20 1-Etoxi-2-cloro-4-isocianato-benceno

Se prepara el 1-etoxi-2-cloro-4-isocianato-benceno mediante la adición de trietilamina a una solución de 4-etoxi-3-clorofenilamina en EtOAc a 0-5 °C. Se adiciona trifosgeno y la mezcla de reacción se calienta lentamente a reflujo durante 2 h. El solvente se retira *in vacuo* y el producto en bruto se filtra a través de sílica para proveer el compuesto base.

25 **Intermedio H**

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

30 El éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (25.0 g, 0.12 mol) y N,N-dimetiletildiamina (100 mL) se calientan a 100 °C en un miniclave, durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y los cristales de color amarillo pálido que se forman se recolectan por filtración, se lavan con MeOH y se secan con vacío para proveer el compuesto base. [M+H]⁺ 259.

Intermedio I

1-(2-Cloro-etil)-3-(4-isobutoxi-fenil)-urea

35 Una solución de 2-cloroetil isocianato (15 g, 142 mmols), se adiciona gota a gota a una solución de 4-isobutoxi fenilamina (20 g, 121 mmols) en éter dietílico (100 mL) y se agita a RT, durante 1 h. El sólido formado se recolecta por filtración y la recristalización a partir de etanol proporciona el compuesto base.

Intermedio J

(S)-3-(4-{3-[4-(3-Bromo-propil)-fenoxi]-propil}-fenoxi)-propano-1,2-diol

Etapa 1: (S)-3-[4-(3-Hidroxi-propil)-fenoxi]-propano-1,2-diol

40 A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (15.0 g, 99 mmol) en acetona (300 mL), se le adiciona S-(-)-glicidol (10.0 g, 105 mmol) y carbonato de potasio (20.0 g, 145 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo, durante 24 h. La mezcla resultante se deja enfriar a RT, se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (SiO₂, 0-4% de MeOH en DCM) proporciona el producto como un sólido de color blanco. [M+H]⁺ 227.

Etapa 2: 3-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol. A una solución de (S)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (6.5 g, 28.7 mmol) en DMF anhidro (100 mL), se le adiciona 2,2-dimetoxipropano (15.0 mL, 122.0 mmol) y piridinio p-toluenosulfonato (0.75 g, 2.98 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante 16 h y a continuación se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en EtOAc y la porción orgánica se lava con 10% de solución acuosa de NaHCO₃, agua, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se retira *in vacuo* y el producto en bruto se purifica por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc en éter de petróleo, gradiente 0-30% EtOAc) para obtener el compuesto base como un aceite incoloro. [M+H]⁺ 267.

Etapa 3: (R)-4-(4-{3-[4-(3-Bromo-propil)-fenoxi]-propil}-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano

A una mezcla de 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol (6.2 g, 23.3 mmol), 4-(3-bromo-propil)-fenol (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2006/097744, página 30) (5.0 g, 23.3 mmol) y trifetilfosfina (6.1 g, 23.3 mmol) en DCM (75 mL) a 0 °C, se le adiciona gota a gota DEAD (3.7 mL, 23.5 mmol) y la mezcla resultante se agita a RT, durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se tritura con éter dietílico. El sólido precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra *in vacuo*. La purificación del residuo en bruto por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc en éter de petróleo, gradiente 0-4% de EtOAc) proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco.

Etapa 4: (S)-3-(4-{3-[4-(3-Bromo-propil)-fenoxi]-propil}-fenoxi)-propano-1,2-diol

A una solución de (R)-4-(4-{3-[4-(3-bromo-propil)-fenoxi]-propil}-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (5.0 g, 10.8 mmol) en DCM (50 mL), se le adiciona gota a gota TFA (2.0 mL, 26.9 mmol) seguido por agua (2.0 mL) y la mezcla de reacción se agita a RT durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se trata con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 200 mL) y las porciones orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo*. La recristalización del residuo a partir de éter dietílico-hexano proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco.

Intermedio K

(2-Amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

Etapa 1: {2-[(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-dimetil-amonio bromuro

El compuesto base se prepara análogamente al Ejemplo 27, reemplazando el 1-(3-bromo-propil)-4-metoxi-benceno con N-(4-bromoetil)-ftalimida.

Etapa 2: (2-Amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

Una mezcla de {2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-dimetil-amonio bromuro (47 g, 92 mmol) e hidrazina monohidrato (20 mL, 412 mmol) en EtOH (500 mL) se calienta a 40 °C, durante 4 h. Después del enfriamiento a RT, el sólido resultante se separa por filtración y se lava con éter dietílico. El filtrado se concentra *in vacuo* para proveer el producto base. [M+H]⁺ 302.

Intermedio L

Ácido 3-[3-(diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-3-fenil-propiónico

Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(4-metoxi-3-sulfo-fenil)-3-fenil-propiónico

A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-propiónico (preparada de acuerdo con el procedimiento reportado en Tetrahedron (2006), 62(41), 9610-9621) (2.50 g, 9.25 mmol) en DCM (250 mL) a 0 °C se le adiciona ácido clorosulfónico (30.7 mL, 462.5 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a RT y se agita a esta temperatura, durante 2 h. Se adiciona agua helada para causar la precipitación del producto. Los solventes se decantan y el sólido residual se lava con agua helada. El sólido luego se seca con vacío para proveer el compuesto base que se utiliza sin una purificación adicional.

Etapa 2: éster metílico del ácido 3-(3-clorosulfonil-4-metoxi-fenil)-3-fenil-propiónico

A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-metoxi-3-sulfo-fenil)-3-fenil-propiónico (850 mg, 2.43 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (25 mL), se le adiciona POC₃ (0.57 mL, 6.06 mmol) y piridina (0.33 mL, 4.13 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante 1 h. Después de este tiempo, se le adiciona agua (50 mL) y la mezcla de

reacción se extrae con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (30 mL), luego se secan sobre MgSO₄, se filtran y concentran *in vacuo* para proveer el compuesto base como un aceite.

Etapa 3: éster metílico del ácido 3-[3-(diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-3-fenil-propiónico

5 A una solución de éster metílico del ácido 3-(3-clorosulfonil-4-metoxi-fenil)-3-fenil-propiónico (500 mg, 1.36 mmol) en DCM (50 mL), se le adiciona trietilamina (0.57 ml, 4.08mmol) y clorhidrato de guanidina (0.14 g, 1.50 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT durante la noche, luego se diluye con DCM (100 mL). La mezcla de reacción se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), agua (30 mL), después salmuera (30 mL). A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra *in vacuo*. La purificación del residuo por cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA) proporciona el
10 compuesto base.

Etapa 4: ácido 3-[3-(diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-3-fenil-propiónico

15 A una solución de éster metílico del ácido 3-[3-(diaminometileno-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-3-fenil-propiónico (400 mg, 1.02 mmol) en una mezcla de MeOH y agua (30 mL de 1:1 solución), se le adiciona LiOH (73 mg, 3.06 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante la noche. Se adiciona HCl acuoso 1M, para neutralizar la mezcla de reacción. El sólido resultante se recolecta por filtración y se seca con vacío para proveer el compuesto base que se utiliza sin una purificación adicional.

Intermedio M

(3-Amino-propil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

20 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del (2-amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio K), reemplazando la N-(4-bromoetil)-ftalimida con N-(4-bromopropil)-ftalimida. M+ 316.

Intermedio N

(4-Amino-butil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

25 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del (2-amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio K), reemplazando el N-(4-bromoetil)-ftalimida con N-(4-bromobutil)-ftalimida. M+ 330.

Intermedio O

(5-Amino-pentil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro

30 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del (2-amino-etil)-{2-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-etil}-dimetil-amonio bromuro (Intermedio K), reemplazando la N-(4-bromoetil)-ftalimida con N-(4-bromopentil)-ftalimida.

Intermedio P

8-Bromo octanamida

35 El compuesto base se prepara como se describe en "Ortho esters with 2,4,10-Trioxa admanatane Structure as Carboxyl Protecting Groups; Applications in the Synthesis of Substituted Carboxylic Acids by Means of Grignard Reagents", G. Voss and H. Gerlach, Helvetica Chimica Acta, 1983, 66, 2294-2307, p2300

Intermedio Q

éster metílico del ácido [4-(3-bromo-propil)-fenoxi]-acético

Etapa 1: éster metílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-acético

40 A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (3 g, 19.7 mmol) en acetona (30 mL), se le adiciona carbonato de potasio (4.08 g, 29.5 mmol) y bromoacetato de metilo (2.8 mL, 29.3 mmol) y la reacción se calienta a reflujo, durante 15 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a RT, se filtra, y el solvente se elimina *in vacuo*. El residuo se purifica por

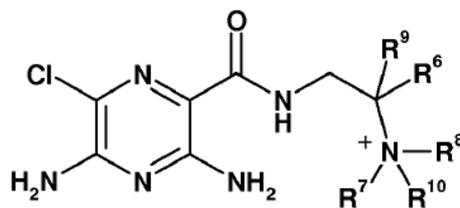
cromatografía (SiO₂, EtOAc: iso-hexano, 2:3), para proveer el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (2H, d), 6.85 (2H, d), 4.64 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.69 (2H, t), 2.68 (2H, t), 1.82 (2H, m).

Etapa 2: éster metílico del ácido [4-(3-bromo-propil)-fenoxi]-acético

5 A una solución de éster metílico del ácido [4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-acético (2.45 g, 10.9 mmol) en DCM (60 mL), se le adiciona trifenilfosfina soportada en polímero (7.26 g, 21.8 mmol) y tetrabromuro de carbono (3.47 g, 11.99 mmol) y la mezcla resultante de reacción se agita a RT, durante 15 h. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el reactivo en el soporte de polímero, y a continuación se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía (SiO₂, EtOAc: iso-hexano, 1:5) para producir el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (2H, d), 6.86 (2H, d), 4.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.40 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.15 (2H, m).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula la



1a

o las sales, solvatos o hidratos de este farmacéuticamente aceptables, en donde

- 5 R^6 es $-(\text{alquileo } C_0-C_6)-R^{6a}$, en donde el ligador de alquileo es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halo y OH;
- R^{6a} se selecciona entre H, un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros y un grupo de la fórmula $P-(CH_2)_m-Q$, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;
- 10 P se selecciona entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(=N)NH-$ y $-S(O_2)-$, $-S(O_2)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-NR^aC(O)O-$, $-NR^aS(O_2)-$ y $-NR^aC(O)NR^b-$;
- R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y $-(\text{alquileo } C_1-C_3)\text{-carbocíclico } C_3-C_{10}$;
- 15 Q se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde los grupos carbocíclico, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- 20 R^7 , R^8 y R^{10} son cada uno independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , grupo $-(\text{alquileo } C_1-C_3)\text{-carbocíclico } C_3-C_{10}$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un grupo de la fórmula $(CH_2)_d-A-(CH_2)_b-B$, en donde los grupos carbocíclico, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z; y en donde los grupos alquilo y alqueno son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o grupos fenilo; o
- 25 R^7 y R^8 , juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4- a 10-miembros que es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z; o
- R^6 y R^8 , juntos con los átomos a los cual se unen forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4- a 10-miembros que es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;
- 30 A se selecciona entre un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^c-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NHC(=N)NH-$, $-S(O_2)-$, $-S(O_2)NR^c-$, $-NR^cC(O)-$, $-NR^cC(O)O-$, $-OC(O)NR^c-$, $-NR^cS(O_2)-$, $-C(O)NR^cS(O_2)-$, $-NR^cC(O)NR^d-$, $-NR^c-$, $-\text{arilo } C_6-C_{10}-$, $-\text{carbociclilo } C_3-C_{10}-$, $-\text{heteroarilo de 5 a 6 miembros}-$, $-\text{heterociclilo de 5 a 6 miembros}-$, $-\text{arilo } C_6-C_{10}-O-$, $-O-\text{arilo}-$, $-O-\text{carbociclilo } C_3-C_{10}-$ y $-\text{carbociclilo } C_3-C_{10}-O-$, en donde los grupos arilo C_6-C_{10} , carbociclilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5-a-6-miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;
- 35 B se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , NR^xR^y , $C(O)OR^z$, arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde los grupos carbocíclico, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5- a 6- miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

d es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

b es 0, 1, 2 o 3;

R^c , R^d , R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados a partir de H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} ;

5 R^z es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^9 es H o alquilo C_1-C_6 ; o

R^6 y R^9 , juntos con los átomos de carbono al cual se unen, forman un grupo carbocíclico C_3-C_{10} o un grupo heterociclilo de 4- a 10- miembros o de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

10 R^{11} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} ;

R^{12} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} , -C(O)alquilo C_1-C_6 , -C(O)carbocíclico C_3-C_{10} , -C(O)(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} , -C(O)(CH_2) $_x$ arilo C_6-C_{10} , -C(O)(CH_2) $_x$ heteroarilo de 5 a 6 miembros, -C(O)(CH_2) $_x$ heterociclilo de 5 a 6 miembros, -C(O)Oalquilo, C(O)Oarilo C_6-C_{10} , (CH_2) $_x$ arilo C_6-C_{10} , (CH_2) $_x$ heteroarilo de 5 a 6 miembros y - (CH_2) $_x$ heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

15

R^{13} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} ;

20 R^{14} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} , - (CH_2) $_z$ arilo C_6-C_{10} , (CH_2) $_z$ heteroarilo de 5 a 6 miembros y (CH_2) $_z$ heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista Z;

x es 0, 1, 2 o 3;

z es 0, 1, 2 o 3;

25 cada Z es independientemente seleccionado entre OH, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, bencilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, -Oarilo C_6-C_{10} , -Obencilo, -O(CH_2) $_a$ C(O)E, $NR^{15}(SO_2)R^{17}$, $(SO_2)NR^{15}R^{16}$, $(SO_2)R^{18}$, $NR^{15}C(O)R^{17}$, C(O)NR¹⁵R¹⁷, $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(O)OR^{17}$, $NR^{15}R^{17}$, C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, OC(O)NR¹⁵, C(O)R¹⁷, SR¹⁵, CN, NO₂, y halógeno; y cuando existen dos o más sustituyentes Z, dos sustituyentes Z juntos con los átomos al cual se unen opcionalmente forman un sustituyente carbocíclico de 5- a 7- miembros o un heterocíclico de 4- a 7- miembros fusionado al sistema de anillo;

30 a es 0, 1, 2, 3 o 4, donde el grupo alquileo es sustituido opcionalmente por OH o NH₂ cuando a es 1, 2, 3 o 4;

E es $NR^{15}R^{17}$ u OR^{17} ;

cada R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} y -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} ;

35 cada R^{17} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por OH, halo, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ; y

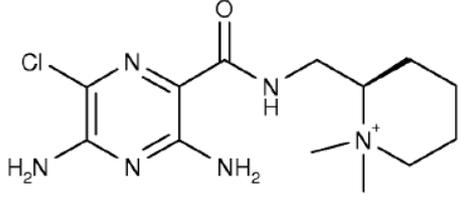
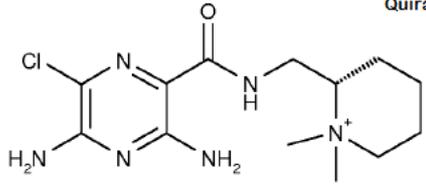
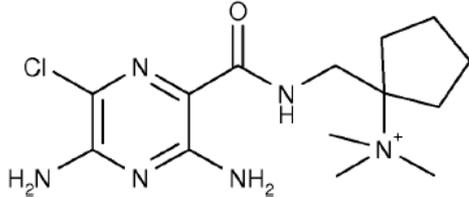
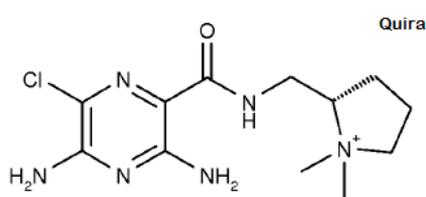
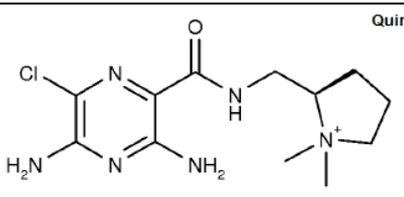
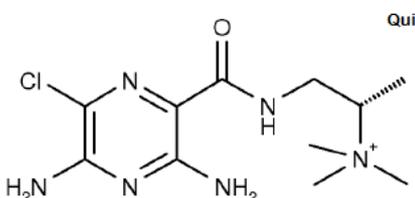
R^{18} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , un grupo carbocíclico C_3-C_{10} , -(alquileo C_1-C_3)-carbocíclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros y NHC(=NH)NH₂, donde cada uno de los sistemas del anillo es sustituido opcionalmente por OH, halo, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 .

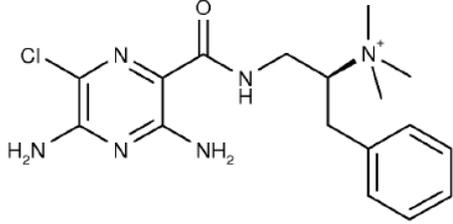
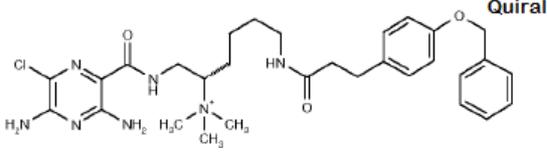
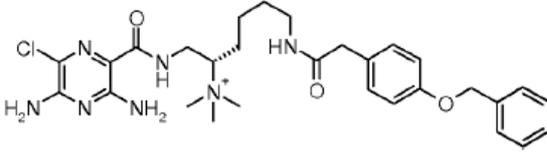
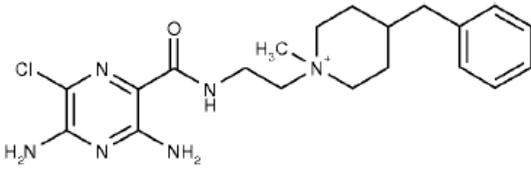
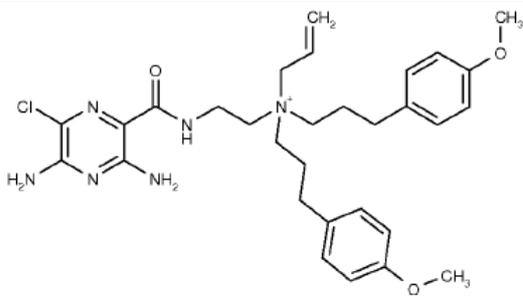
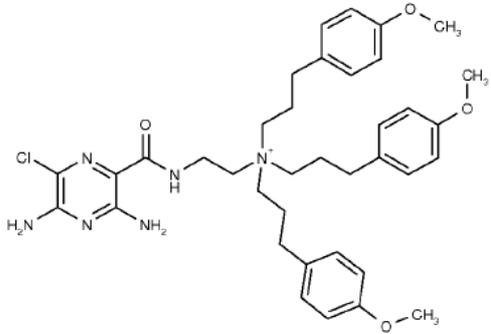
40 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^9 es H.

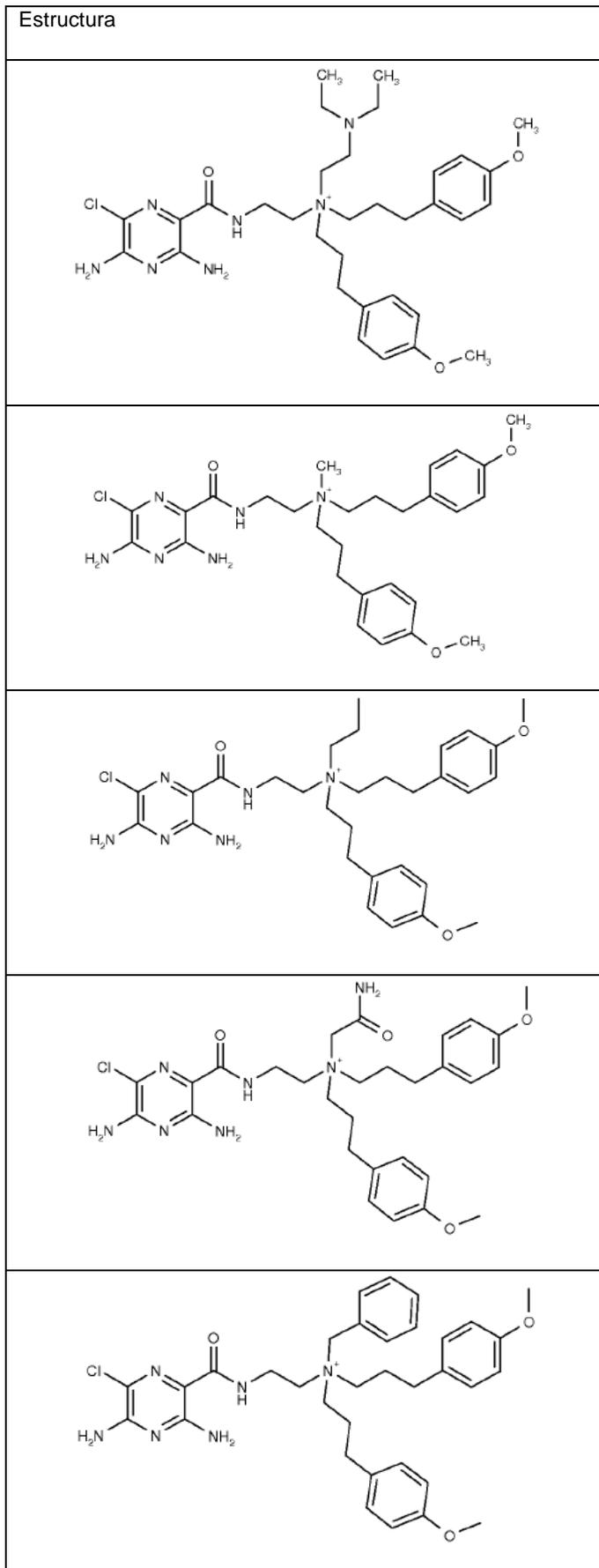
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente, en donde R^9 es H y R^6 se selecciona entre H y alquilo C_1-C_6 .

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona entre:

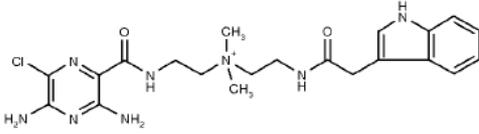
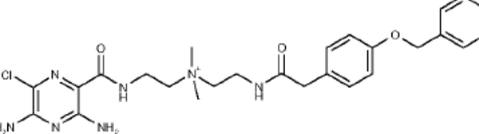
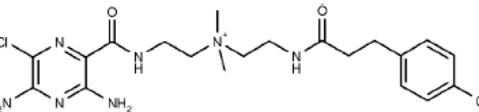
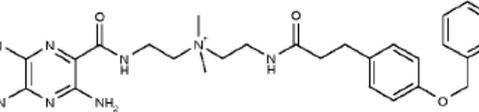
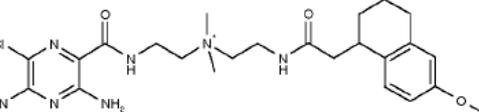
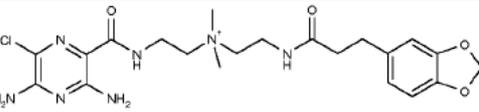
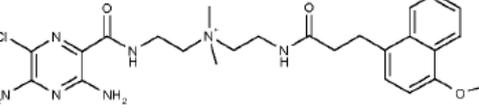
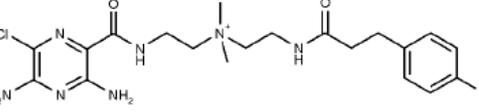
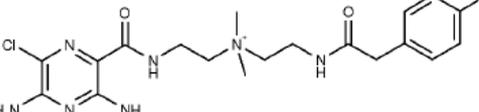
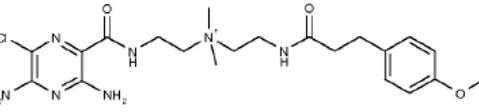
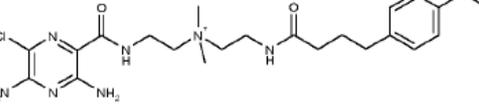
Estructura	
	Quiral

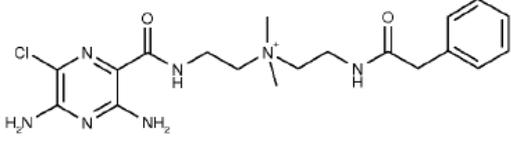
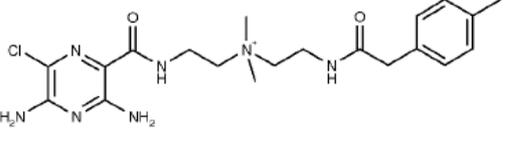
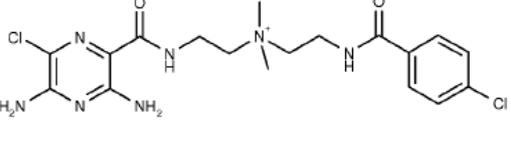
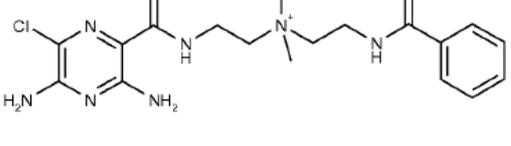
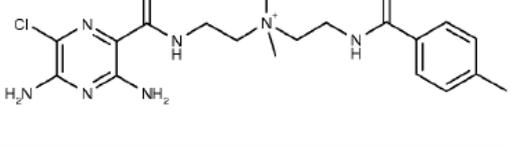
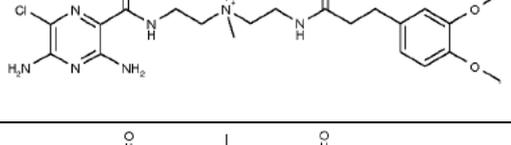
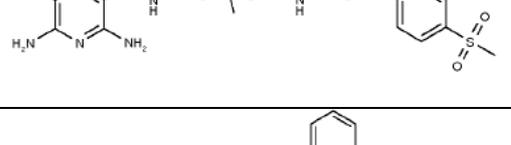
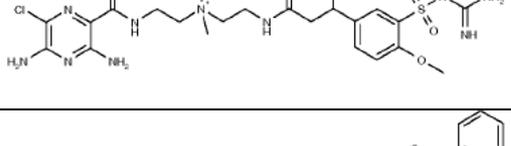
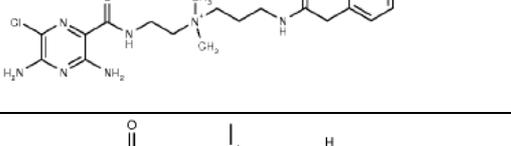
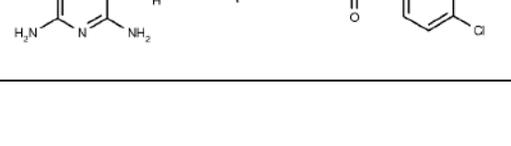
Estructura	
	
	Quiral
	
	Quiral
	Quiral
	Quiral

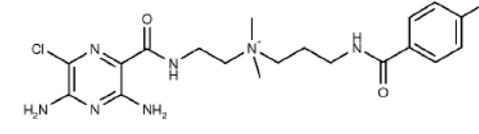
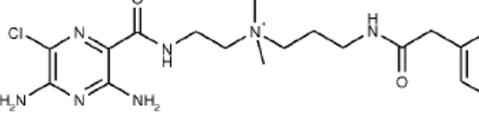
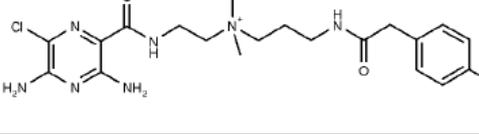
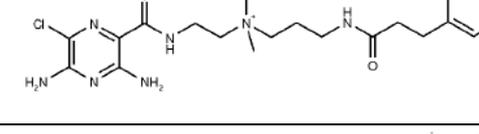
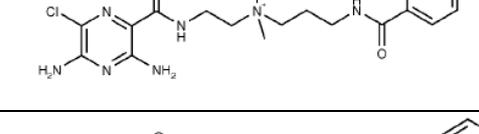
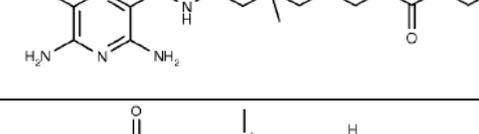
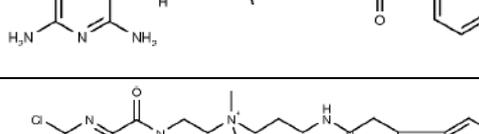
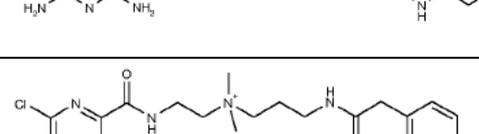
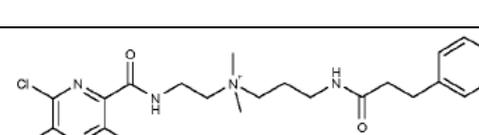
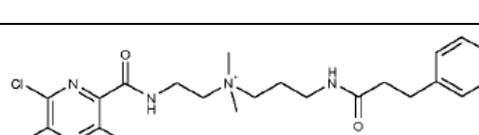
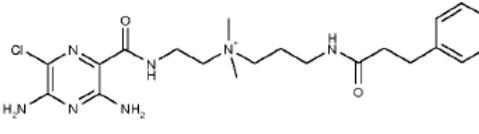
Estructura







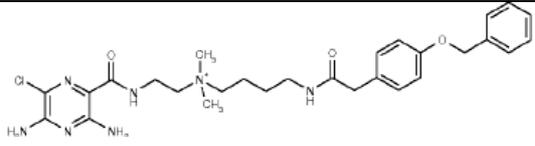
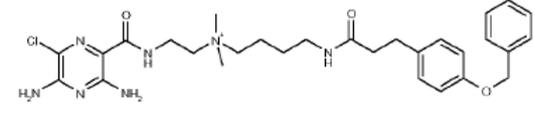
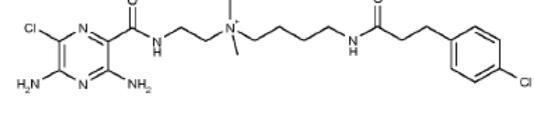
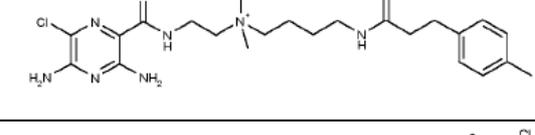
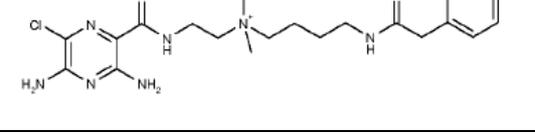
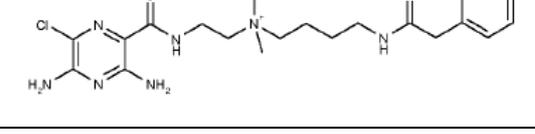
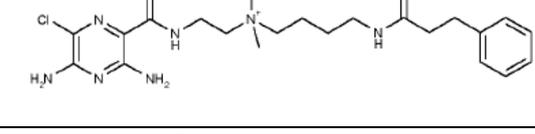
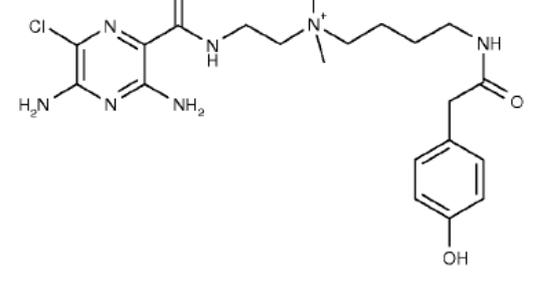
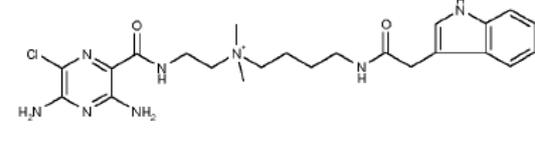
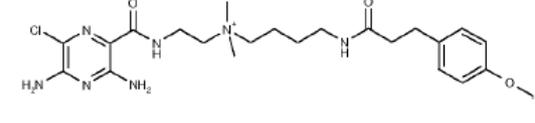


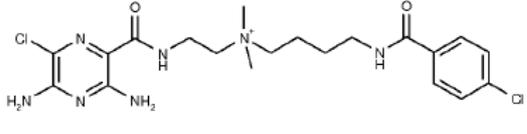
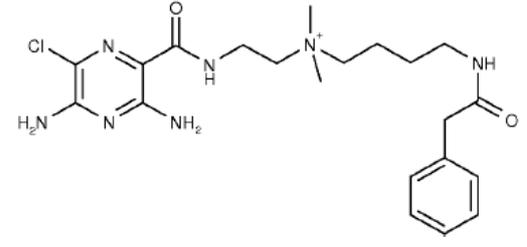
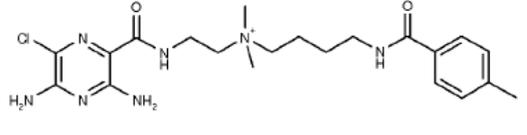
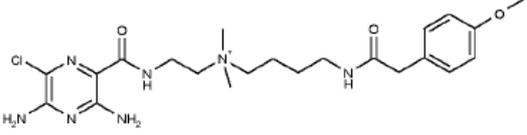
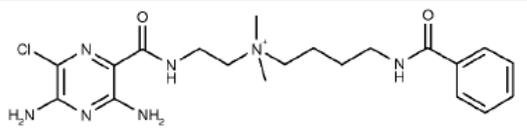
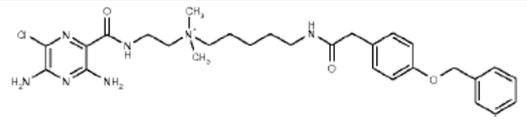
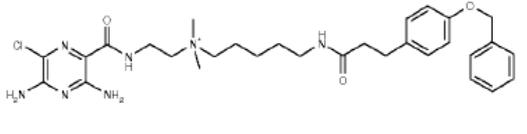
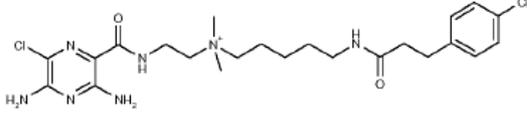
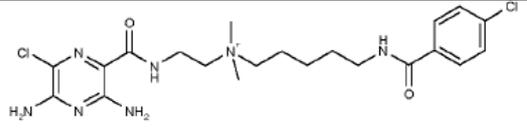
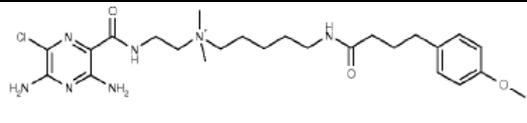
Estructura

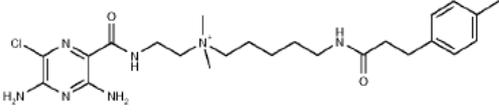
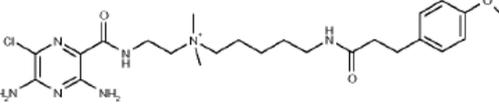
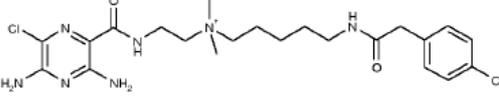
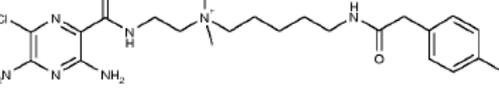
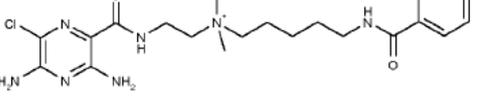
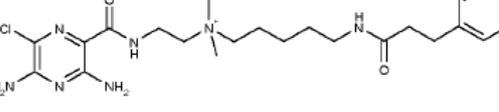
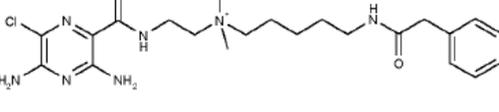
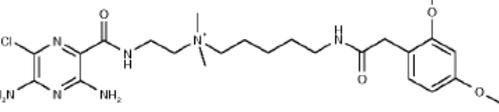
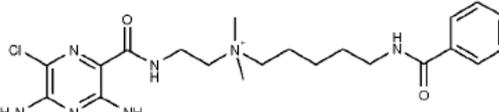
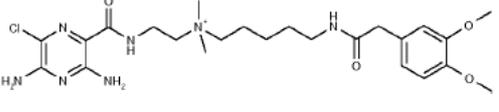
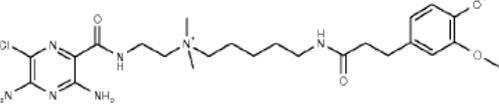
Estructura












Estructura











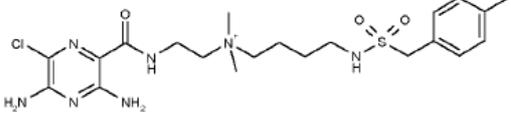
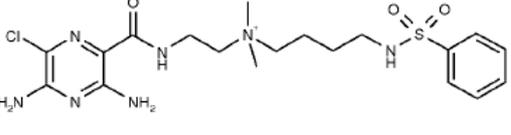
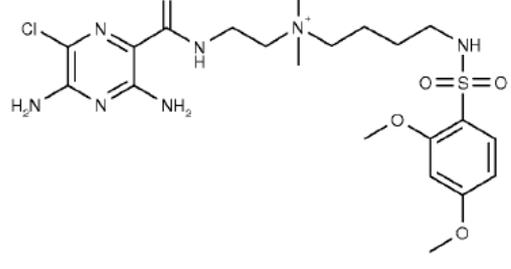
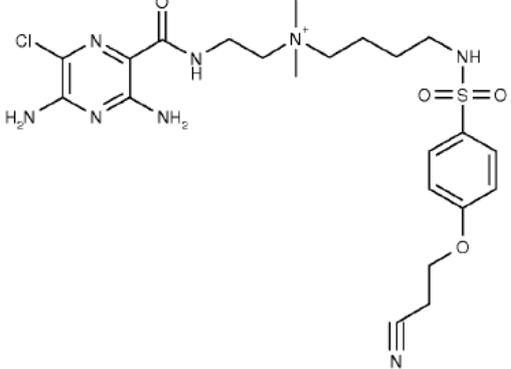
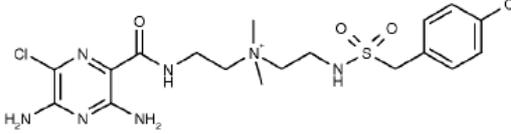
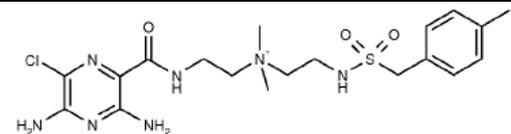
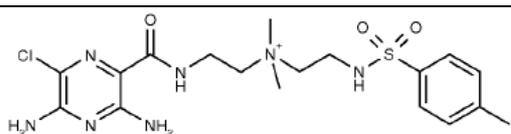
Estructura












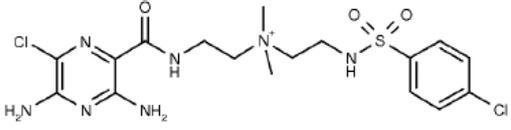
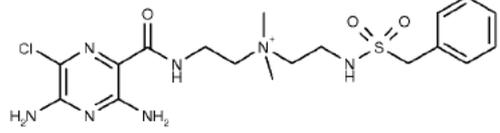
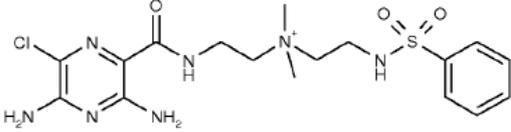
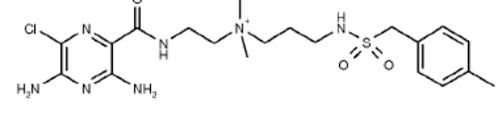
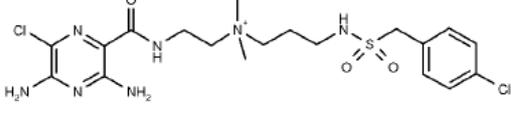
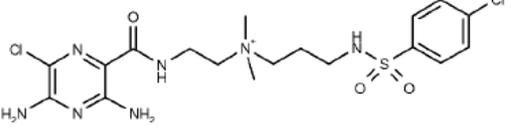
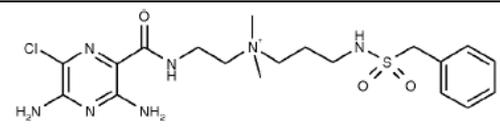
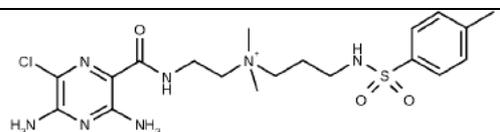
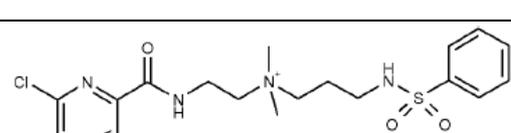
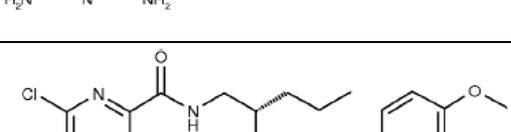
Estructura











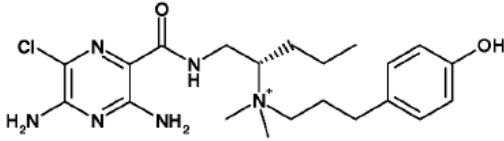
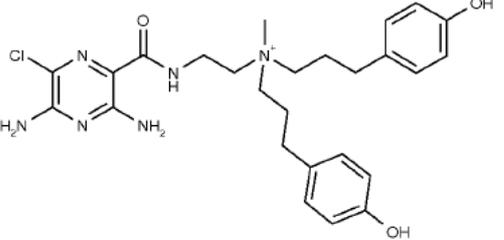
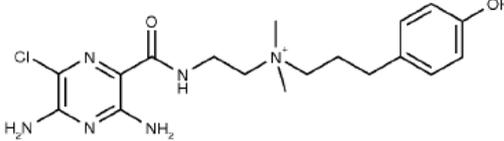
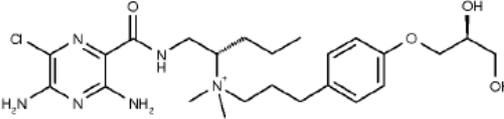
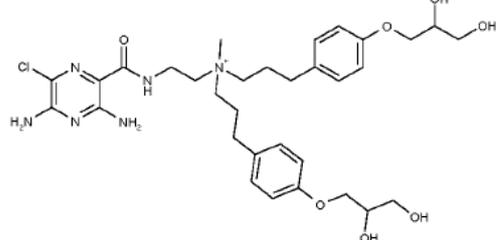
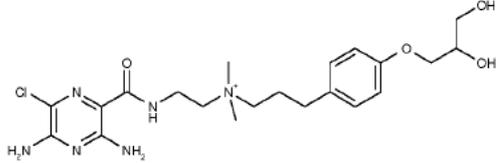
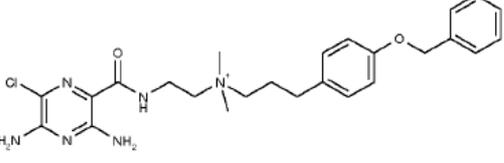
Estructura











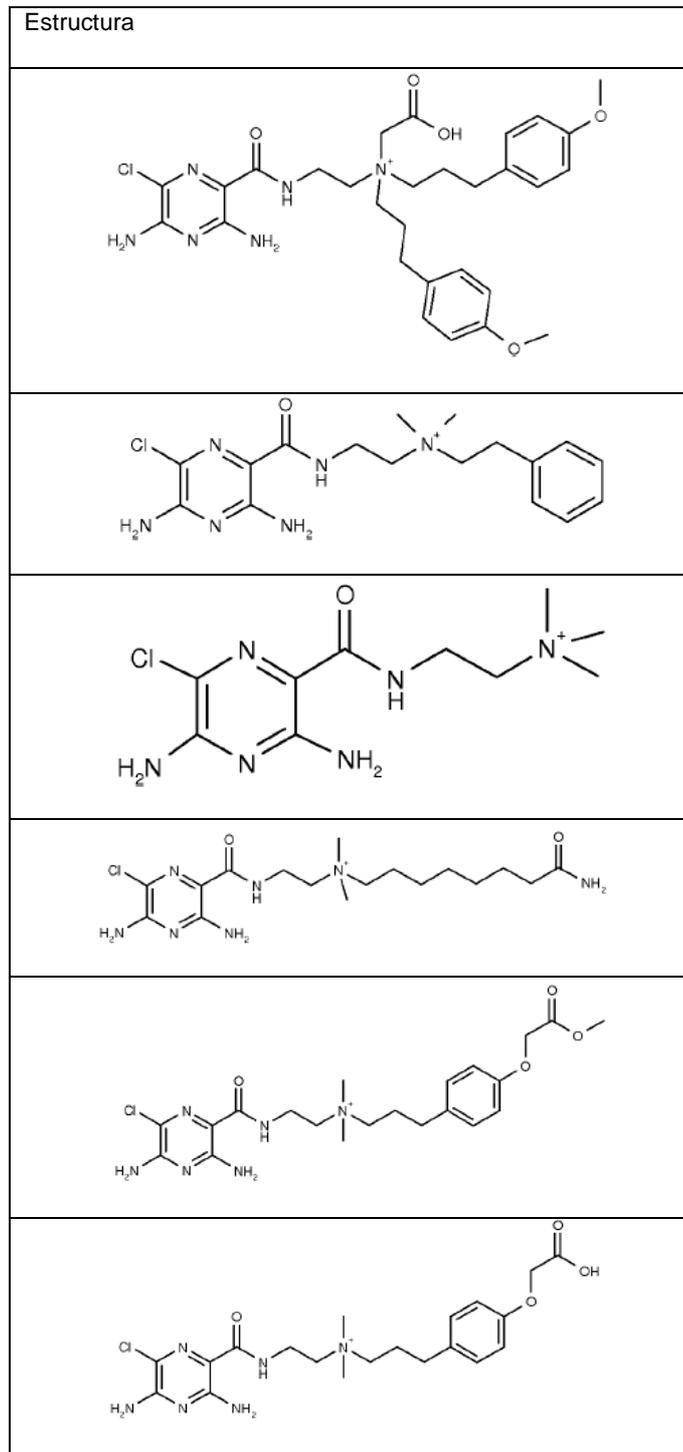
Estructura












Estructura

Estructura








Estructura











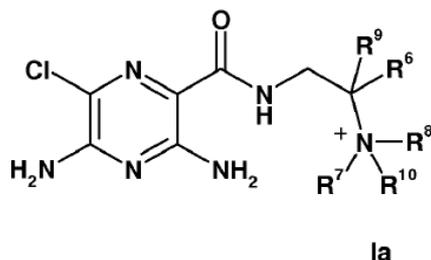
Estructura










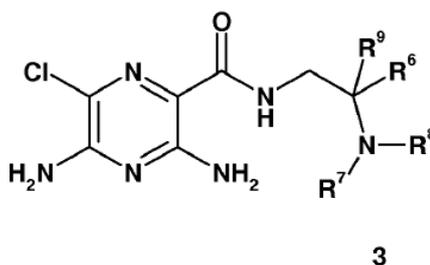
y las sales, solvatos e hidratos de este farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, para uso como un producto farmacéutico.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.
7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada entre fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones de las vías respiratorias, carcinoma de pulmón, xerostomía, y queratoconjuntivitis sive.
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 y una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva.
10. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3:



10

con un agente de alquilación $R^{10}X$, en donde X es un grupo saliente apropiado y en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen en la Reivindicación 1.