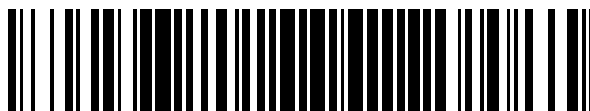


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 907**

51 Int. Cl.:

C07H 19/16	(2006.01)
C07H 19/20	(2006.01)
C07H 15/203	(2006.01)
C07H 21/00	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2007 PCT/US2007/024150**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2008 WO08060632**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2007 E 07867522 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2367837**

54 Título: **Análogos de 5-polifosfato de ribosa sustituido en 1' y su uso como moduladores de la actividad de receptores P2Y**

30 Prioridad:

17.11.2006 US 859920 P
17.11.2006 US 859919 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2016

73 Titular/es:

MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (100.0%)
4262 U.S. Route 1, Suite 3
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

BEN-ZEEV, EFRAT;
JACQUES, VINCENT;
MARANTZ, YAEL;
REDDY, A. SEKAR;
ZHANG, ZHAODA;
BECKER, OREN;
MCCAULAY, DILARA;
ORBACH, PINI;
SHACHAM, SHARON;
SAHA, ASHIS K. y
XIE, MICHAEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 589 907 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

Análogos de 5'-polifosfato de ribosa sustituido en 1' y su uso como moduladores de la actividad de receptores P2Y

5 Campo de la invención

La invención se refiere en general al campo de compuestos análogos de adenosina que actúan en los receptores P2Y, por ejemplo, el receptor P2Y₁ o P2Y₂, y por lo tanto se pueden usar para aumentar la secreción de moco de las superficies de la mucosa haciéndolos adecuados para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor P2Y, por ejemplo, trastornos relacionados con la secreción de moco, fibrosis quística, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), ojo seco, disfunción sexual femenina, asma, estreñimiento, estreñimiento idiopático crónico, sequedad de boca (xerostomía), enfermedades de las encías, y problemas gastrointestinales causados por radiación y quimioterapia para el cáncer.

15 Antecedentes de la invención

Los receptores P2Y₂ están presentes en las superficies de mucosa del organismo, incluyendo los pulmones, ojos, vías respiratorias superiores, boca, tracto vaginal y tracto gastrointestinal, y en superficies distintas de mucosa, tales como el epitelio pigmentario de la retina (RPE). El receptor P2Y₂ coordina todo el mecanismo de eliminación mucociliar en la parte superior del respiratorio inferior y del tracto digestivo. Este proceso se puede regular de forma terapéutica mediante la administración local de moléculas que se unen y activan estos receptores.

Los receptores P2Y₂ se encuentran en cada uno de los tres tipos de células principales que revisten las vías respiratorias: células epiteliales ciliadas, células caliciformes, y células alveolares de tipo II. Después de la activación del receptor P2Y₂ en células epiteliales ciliadas, se liberan sal y agua de la célula, las secreciones mucosas se hidratan, y aumenta la frecuencia del ritmo ciliar. La activación del receptor P2Y₂ en células caliciformes modula la liberación de mucina. Y cuando los receptores P2Y₂ se activan en células alveolares de tipo II, se libera tensioactivo, manteniendo la tensión superficial de las vías respiratorias periféricas más pequeñas y evitando su colapso.

La activación de la hidratación de la mucosa y la eliminación mucociliar en los pulmones y vías respiratorias superiores a través de los moduladores de P2Y₂ proporciona oportunidades para el tratamiento de enfermedades tales como fibrosis quística y trastornos del tracto respiratorio superior implicando síntomas nasales tales como congestión, presión y obstrucción nasal. Estos trastornos del tracto respiratorio superior incluyen rinosinusitis, rinitis alérgica e infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado común y la gripe. Además, el aumento de la eliminación mucociliar en los pulmones permite la recogida no invasiva de muestras de moco de los pulmones, lo que puede ser beneficioso en el diagnóstico de cáncer de pulmón.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la retención de secreción de moco en los pulmones, dando como resultado una disfunción pulmonar progresiva con el tiempo. Muchos pacientes diagnosticados con EPOC tienen un trastorno conocido como bronquitis crónica (CB). La fibrosis quística y la displasia ciliar primaria (PCD) son otros ejemplos de trastornos pulmonares que tienen un perfil clínico similar al de la EPOC. La displasia ciliar primaria o secundaria da como resultado la retención de secreciones que solamente se pueden eliminar con la tos. La mayoría de los pacientes con EPOC utilizan la tos para ayudar a eliminar las secreciones retenidas debido a la alteración de la eliminación mucociliar.

La sinusitis, que también se caracteriza por una acumulación de secreciones mucosas retenidas, es una inflamación de los senos paranasales asociada por lo general con una infección de las vías respiratorias superiores. Esta afección afecta a muchas personas en Estados Unidos.

La otitis media (OM) es una infección vírica o bacteriana del oído medio, que afecta principalmente a los niños con menos de tres años de edad. Normalmente se precipita por una infección de las vías respiratorias superiores que se extiende hacia el oído medio a través de la nasofaringe y la trompa de Eustaquio. Después del tratamiento con antibióticos, el fluido acumulado en el oído medio provoca una alteración de la audición y retrasos potenciales en el desarrollo del lenguaje y cognitivo. Una mayor limpieza de las secreciones del oído medio podría reducir o eliminar las secuelas significativas de la otitis media.

La neumonía es una enfermedad del sistema respiratorio que se relaciona con las secreciones retenidas. Esta enfermedad afecta a muchas personas cada año y es una causa principal de muerte en los pacientes con enfermedades crónicas. Entre los que están en riesgo de desarrollar neumonía, los pacientes que están inmovilizados por lo general tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad.

En ocasiones, es terapéuticamente deseable aumentar el drenaje del sistema lagrimal porque un funcionamiento inapropiado del sistema de drenaje lagrimal puede dar como resultado un lagrimeo excesivo (epífora), descarga mucopurulenta y/o dacriocistitis recurrente. Los tratamientos actuales para la obstrucción del conducto nasolagrimal son en su mayoría procedimientos quirúrgicos invasivos, que no son deseables. La secreción lagrimal se puede estimular a partir de tejidos lagrimales auxiliares a través de mecanismos mediados por receptores purinérgicos P2Y₂ y/o

P2Y₄ similares a los que hidratan los epitelios de las vías respiratorias. La enfermedad del ojo seco es la expresión general para las indicaciones producidas por anomalías de la película lagrimal precorneal caracterizadas por una disminución de la producción de lágrimas o un aumento de la evaporación de la película lagrimal, junto con la enfermedad de la superficie ocular que resulta. El tratamiento farmacológico actual para la enfermedad del ojo seco a menudo se limita a la administración de lágrimas artificiales (solución salina) para rehidratar temporalmente los ojos. Por lo general este tratamiento proporciona solamente alivio a corto plazo, y la dosificación frecuente es necesaria.

Normalmente, las secreciones mucosas se eliminan a través del sistema de eliminación mucociliar (MCC). La MCC se basa en la acción integrada de tres componentes: 1) secreción de moco por las células caliciformes y las glándulas submucosales 2) el movimiento de los cilios de las células epiteliales lo que impulsa la mucosidad a través de la superficie luminal; y 3) transporte de iones dentro y fuera de las células epiteliales luminales que controla de forma simultánea el flujo de agua en el moco. Las funciones secretoras de las células del útero, cuello uterino y vaginales también tienen un profundo impacto en la función y la salud del tracto reproductor. Por ejemplo, la calidad y cantidad del moco del cuello uterino cambia a lo largo del ciclo menstrual y tales cambios influyen de forma drástica en la fertilidad. Bajo la influencia del aumento de los niveles de estrógeno, el moco del cuello uterino se vuelve más fino, lo que permite el paso de espermatozoides. Más tarde en el ciclo menstrual, a medida que aumentan los niveles de progesterona, el moco se vuelve espeso y hostil a la penetración del esperma, cerrando de esta manera la ventana de la fertilidad. Se cree que tal espesamiento del moco del cuello uterino es uno de los principales modos de acción anticonceptiva para los anticonceptivos que solamente tienen progestina.

El estrógeno estimula la producción de moco fino, isotónico, con un aumento de las cantidades de glicoproteínas de alto peso molecular. El moco del cuello uterino contiene un 98 % de agua en la mitad del ciclo y un 90 % en otros momentos. El moco del cuello uterino también es rico en iones metálicos, enzimas (tales como fosfatasa alcalina, etc), proteínas solubles y sales. La fase de gel del moco del cuello uterino contiene glicoproteínas de alto peso molecular denominadas mucina. Las micelas de la mucina se reticulan con puentes disulfuro. El estrógeno y la progesterona controlan la disposición de estas micelas. Estas disposiciones micelares influyen en las propiedades reológicas del moco.

Las mujeres postmenopáusicas a menudo experimentan vaginitis atrófica o sequedad vaginal. Durante la atrofia vaginal, disminuye el espesor, hidratación, rugosidades (pliegues) y el flujo sanguíneo del epitelio vaginal. Las causas de la vaginitis atrófica incluyen una disminución de la cantidad de estrógeno presente tanto a nivel local como nivel sistémico, así como factores ambientales tales como quimioterapia, antihistamínicos, fumar cigarrillos, ejercicio excesivo, y productos vaginales (es decir, lavados, desodorantes y perfumes).

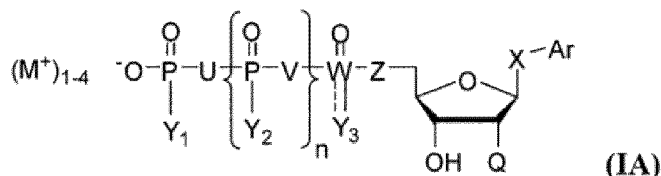
Las terapias de reemplazo de estrógenos u hormonas puede ser eficaz para reducir la sequedad vaginal, pero algunos posibles efectos secundarios peligrosos incluyen una mayor incidencia de cáncer de mama, cáncer de endometrio, coágulos de sangre, náuseas, sensibilidad en los senos y dolor de cabeza. Los productos que están disponibles sin receta médica incluyen lubricantes como cremas hidratantes. Estos productos están formados principalmente por agua, solamente proporcionan un alivio temporal de los síntomas y prácticamente no tienen beneficios a largo plazo para el tejido vaginal.

Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos que actúen en los receptores P2Y, por ejemplo, los receptores P2Y₁ o P2Y₂, y de ese modo proporcionen un beneficio terapéutico mediante el aumento de la secreción de moco de las superficies de la mucosa. El documento WO03/011885 desvela nucleótidos y dinucleótidos no naturales unidos a carbono como agonistas del receptor P2Y. El documento WO98/18430 desvela antagonistas de los receptores P2Y derivados de ATP y UTP. Jacobson, K.A., *et al.*, *Biochemical Pharmacology*, 71: 540-549 (2006), desvela análisis de actividad de la estructura y modelado molecular de análogos de 5'-trifosfato de uridina modificados con ribosa y base en los receptores P2Y₂ y P2Y₄ humanos. El documento de patente de Estados Unidos n.º US 5620676 desvela análogos de ATP biológicamente activos para el tratamiento del choque séptico y otras patologías. El documento US 2005/085439 desvela una formulación farmacéutica que comprende un agonista del receptor P2Y resistente a la hidrólisis. Bracher Andreas, *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, 274: 16727-16735 (1999), desvela 179 mutantes de histidina de la GTP ciclohidrolasa I para catalizar la formación de trifosfato de 2-amino-5-formilamino-6-ribofuranosilamino-4(3H)-pirimidona. Sharkin, Y.A., *et al.*, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 27: 340-348 (2001), desvela la síntesis y las propiedades de sustrato de 5'-trifosfatos de nucleósido modificados que imitan al dATP en las reacciones de síntesis de ADN catalizadas por ADN polimerasas. Imoto Shukei, *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, 128: 14606-14611 (2006), desvela la síntesis, incorporación de ADN polimerasa e hidrólisis enzimática de fosfato de trifosfatos de nucleósido de formamidopirimidina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevas composiciones como se define en las reivindicaciones adjuntas y dichas composiciones para su uso en métodos para modular la producción de moco en superficies de mucosa, por ejemplo, de los pulmones, garganta, senos nasales, pasos nasales, canales auditivos, ojos y tracto reproductor femenino. En una realización, la invención proporciona compuestos análogos de adenosina que actúan como receptores P2Y, y dichos compuestos para su uso como agentes medicinales. De forma más particular, la invención proporciona compuestos análogos de adenosina y dichos compuestos para su uso como moduladores de receptores P2Y, por

ejemplo, P2Y₂. La invención también proporciona nuevos compuestos como se define en las reivindicaciones adjuntas y dichos compuestos para su uso en métodos médicos para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores P2Y, por ejemplo, trastornos que se relacionan con la secreción de moco, tales como fibrosis quística, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, estreñimiento, estreñimiento idiopático crónico, sequedad de boca (xerostomía), enfermedades de las encías y problemas gastrointestinales causados por radiación y quimioterapia para el cáncer. Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IA:



10 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

15 **Ar** es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino o di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')- y -(CH₂)_mX¹-;

X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R');

20 **R'** es H, alquilo o aralquilo;

Q se selecciona entre H; OH; alcoxi inferior; halo; mono-, di- o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; y dialquilamino inferior;

cada uno de **U** y **V** representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; metileno; o mono- o dihalometileno;

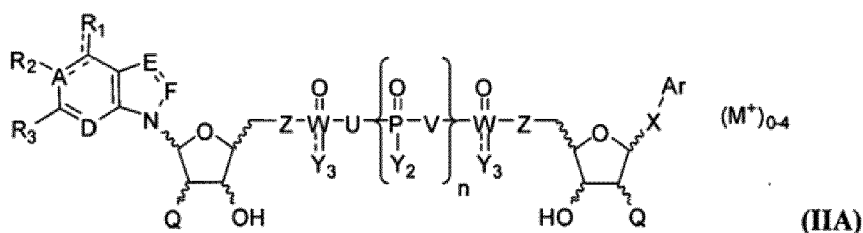
25 cada uno de **Y₁**, **Y₂** y **Y₃** representa independientemente cada vez que aparece O, O' S'; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, arilo, aralquilo o cicloalquilo;

Z es O, NH o un dirradical de alquilamino inferior;

m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;

30 **W** es P o S, con la condición de que cuando W es S, Y₃ es O; y M es H o un catión de formación de sal (tal como Na⁺, K⁺ o NH₄⁺); e inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIA:



35 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

40 **A**, **D** y **E** son independientemente N, C(R₅) o CH;

F es N o C(R₄);

R₁ es H, oxo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, amino, imino sustituido con alquilo inferior, tioalquilo inferior, arilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido con alquilo inferior;

45 **R₂** está ausente o se selecciona entre alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo y cicloalquilo;

R₃ y **R₄** son independientemente H, tioalquilo inferior, alquilo inferior sustituido o alquilo sin sustituir;

R₅ es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo o cicloalquilo;

50 **Ar** es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino o dialquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;

X es un enlace o se selecciona entre O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')- y -(CH₂)_mX¹-;

X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R');

R' es H, alquilo o aralquilo;

Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono-, di- o trihalometilo; amino; alquilamino inferior o dialquilamino inferior;

5 cada uno de **U** y **V** representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; metileno; o mono- o dihalometileno;

cada uno de **Y₂** e **Y₃** representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquiloxi o cicloalquiloxi;

10 **M** es H o un catión de formación de sal (tal como Na⁺, K⁺, o NH₄⁺);

Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH o un dirradical de alquilamino inferior;

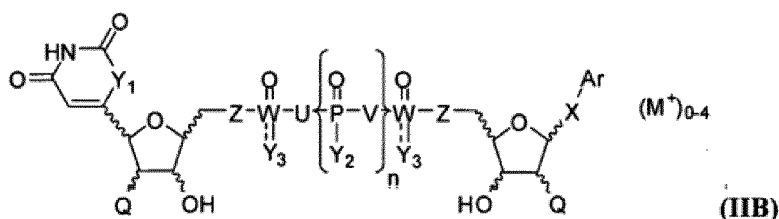
m y **n** son independientemente 0, 1 o 2; y

W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ sea O, e

inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

15

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIB:



20

incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

25

Ar es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino o di- alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;

X es un enlace o se selecciona entre O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')- y -(CH₂)_mX¹-;

X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R');

30

R' es H, alquilo o aralquilo;

Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono-, di- o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; o dialquilamino inferior;

cada uno de **U** y **V** representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un alquilamino inferior, dirradical; un dirradical de dialquilamino inferior; metileno; o mono- o dihalometileno;

35

Y₁ es CH₂ o NH;

cada uno de **Y₂** e **Y₃** representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquiloxi o cicloalquiloxi;

M es H o un catión de formación de sal (tal como Na⁺, K⁺ o NH₄⁺);

Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH o un dirradical de alquilamino inferior;

40

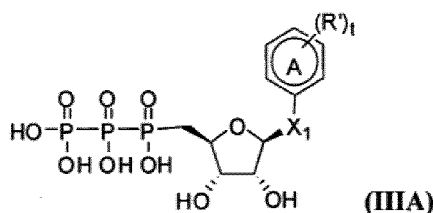
m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;

W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ sea O, e

inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

45

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIA:



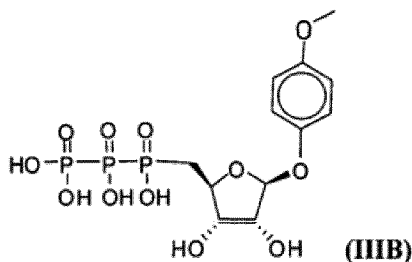
incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la

que:



- 5 es fenilo o piridilo;
 X_1 es O, NH, N(alquilo), -N(alquilo)-C(O)-, -C(O)N(alquilo)-, -N(alquilo)-CH₂-, -CH₂-N(alquilo)-, -CH₂N(alquilo)-C(O)- o -C(O)N(alquilo)-CH₂-;
 R' representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino o di-alquilamino; y
 10 t es 0, 1, 2 o 3.

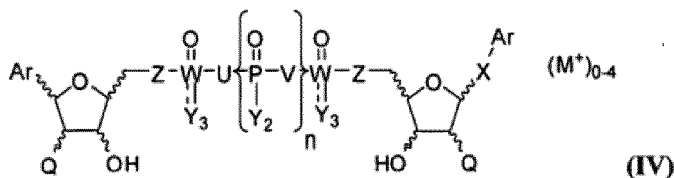
Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIB:



- 15 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IV:

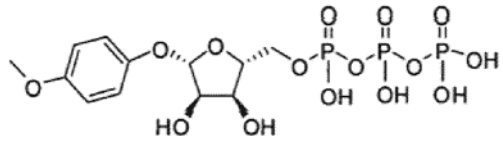
20



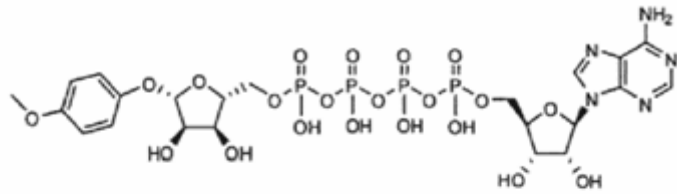
- 25 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- Ar** es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino o di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;
 30 **X** es O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')- o -(CH₂)_mX¹-;
X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R');
R' es H, alquilo o aralquilo;
Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono-, di- o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; o dialquilamino inferior;
 35 cada uno de **U** y **V** representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; un dirradical de dialquilamino inferior; metileno; o mono- o dihalometileno;
 cada uno de **Y₂** y **Y₃** representa independientemente cada vez que aparece O, O'; S'; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquilo o cicloalquilo;
 40 **M** es H o un catión de formación de sal (tal como Na⁺, K⁺, o NH₄⁺);
Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH o un dirradical de alquilamino inferior;
m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;
W es **P** o **S**, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ sea O, y
 45 inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

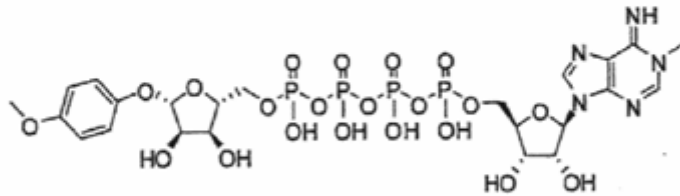
En determinadas realizaciones, el compuesto es uno de los siguientes:



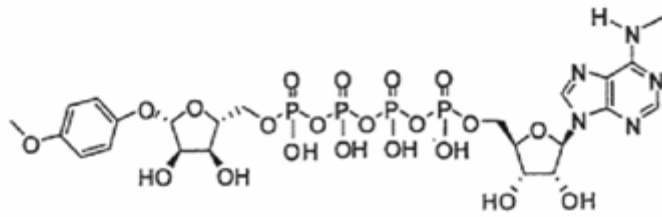
Compuesto A



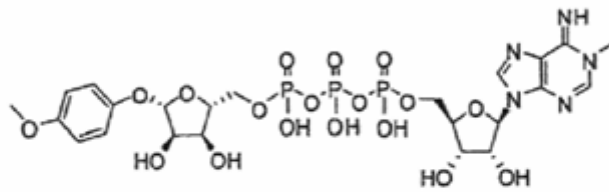
Compuesto B



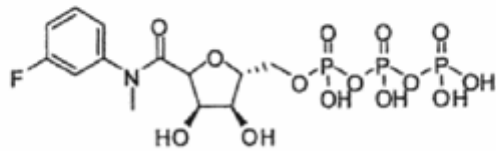
Compuesto C



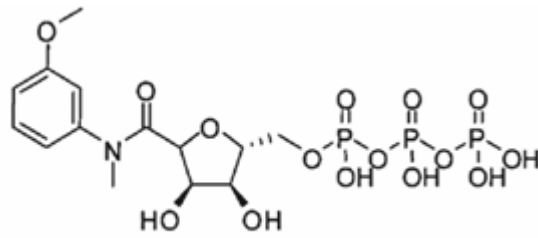
Compuesto D



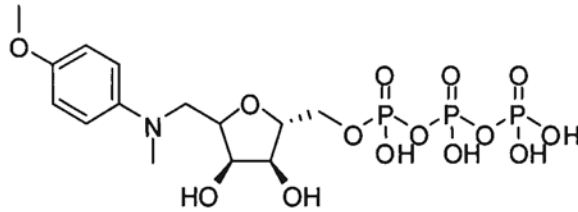
Compuesto E



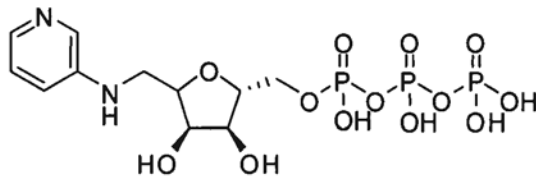
Compuesto G



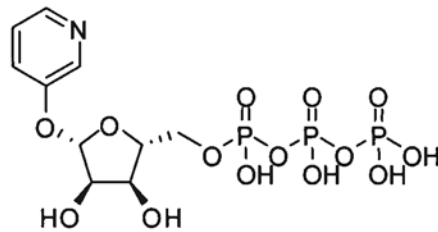
Compuesto H



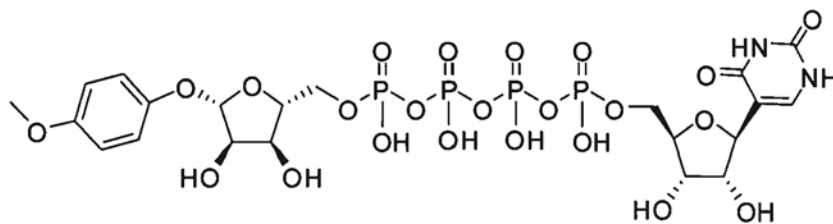
Compuesto J



Compuesto K



Compuesto M



Compuesto N

5 Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de una de las fórmulas mencionadas anteriormente en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o composición descritos en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades en las que están implicados receptores P2Y.

10 Otro aspecto de la invención proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar diversas afecciones, tales como fibrosis quística, sinusitis, otitis media, neumonía asociada a

ventilación, bronquitis crónica, trastorno pulmonar obstructivo crónico, disquinesia ciliar primaria, asma, bronquiectasia, atelectasia postoperatoria, síndrome de Kartagener, estreñimiento, estreñimiento idiopático crónico, sequedad de boca (xerostomía), úlcera bucal, enfermedades de las encías, micosis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, acidez de estómago, esofagitis, síndrome de Sjorgen, enfermedad intestinal inflamatoria, y problemas gastrointestinales causados por radiación y quimioterapia para el cáncer mediante la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto en una mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar estreñimiento que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor P2Y en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se describe en el presente documento para su uso en métodos para modular la actividad de un receptor P2Y que comprende exponer dicho receptor a un compuesto descrito en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de las fórmulas mencionadas anteriormente para su uso en terapia.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas mencionadas anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor P2Y.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa los resultados de un ensayo que mide el tiempo total del tránsito gastrointestinal (en minutos) en ratones Balb/C macho. El gráfico ilustra el tiempo hasta las primeras heces coloreadas de rojo como una función de la dosis del compuesto C (N = 18 ratones para el vehículo, 7 para 5 mg/kg, y 8 para 50 mg/kg).

La Figura 2 representa los resultados de un ensayo que mide el peso de las heces 3 horas después de la administración de una dosis del compuesto C a ratones Balb/C macho. El gráfico ilustra el peso total de las heces (húmedo, seco), y el contenido de agua producido 3 horas después de la dosificación, como una función de la dosis del compuesto C (N = 18 animales para el vehículo, 7 para 5 mg/kg, y 8 para 50 mg/kg).

La Figura 3 representa los resultados de un estudio que usa ratones Balb/C macho. El gráfico representa el centro geométrico (GC) del intestino delgado de los ratones 30 min. después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C (50 mg/kg). No se observó significancia estadística usando el ensayo de ANOVA de 1 vía o en ensayo t de Student.

La Figura 4 representa los resultados de un estudio que usa ratones Balb/C macho. El gráfico representa la suma de los pesos de las secciones de intestino delgado de los ratones 30 min. después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C (50 mg/kg). (** indica significancia estadística, $P < 0,05$, ANOVA de 1 vía con ensayo posterior de Dunnett con respecto al vehículo)

La Figura 5 representa los resultados de un ensayo que mide la retención estomacal expresada como un porcentaje de la radiactividad total dejada en el estómago de ratones Balb/C macho 30 min. después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C (50 mg/kg). No se encontró significancia estadística usando ANOVA de 1 vía, pero había significancia estadística para tegaserod con respecto al vehículo usando el ensayo t de Student.

La Figura 6 representa los resultados de un ensayo que mide el porcentaje de radiactividad total dejada en el estómago de ratones Balb/C macho 2,5 h después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C. (** indica significancia estadística, $P < 0,05$, ANOVA de 1 vía con ensayo posterior de Dunnett con respecto al vehículo).

La Figura 7 representa los resultados de un ensayo que mide el centro geométrico (GC) del intestino grueso y las heces de ratones Balb/C macho 2,5 h después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y para los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C. (** indica significancia estadística, $P < 0,05$, ANOVA de 1

vía con ensayo posterior de Dunnett con respecto al vehículo).

La Figura 8 representa los resultados de un ensayo que mide el porcentaje de radiactividad total encontrada en las heces de ratones Balb/C macho 2,5 h después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y para los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C. (** indica significancia estadística, $P < 0,05$, ANOVA de 1

La Figura 9 representa los resultados de un ensayo que mide el peso total de las heces de ratones Balb/C macho 2,5 h después de la administración de un alimento de coloide de Tc-azufre. Los resultados son para los animales dosificados por ip con tegaserod (0,1 mg/kg), y para los animales dosificados por vía oral con lubiprostona (0,1 mg/kg) o el compuesto C. (** indica significancia estadística, $P < 0,05$, ANOVA de 1 vía con ensayo posterior de Dunnett con respecto al vehículo).

Descripción detallada de la invención

Las características y otros detalles de la invención se describirán ahora de forma más particular. Se entenderá que las realizaciones en particular que se describen en el presente documento se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Las características principales de la presente invención se pueden usar en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

Todas las partes y porcentajes son en peso a menos que se especifique de otro modo. Si una variable se presenta sin una definición adjunta, entonces controla la definición previa de la variable.


Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos usados en la memoria descriptiva, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas se recogen en este apartado.

"Modulador del receptor P2Y" o "modulador de P2Y" incluye compuestos que tienen efecto en los receptores P2Y, por ejemplo, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄ o P2Y₆, en particular compuestos que tienen un efecto de modulación (aumento o disminución) principalmente en P2Y₂.

"Tratar", incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar, esos resultados en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, etc.

El símbolo "" indica un punto de unión.

El símbolo "" indica que un enlace puede ser cualquiera de un enlace sencillo o un enlace doble.

"Alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, por ejemplo, grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y decilo; grupos alquilo de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, *tert*-butilo e isobutilo); grupos cicloalquilo (alíclicos) como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo); grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo inferior; y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En una realización, los anillos alíclicos no incluyen anillos puenteados.

Los grupos "alquilo" también pueden incluir opcionalmente heteroátomos, es decir, donde átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazan uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo, particularmente donde la sustitución no tiene un impacto adverso sobre la eficacia del compuesto resultante.

Los grupos alquilo lineales o ramificados pueden tener seis o menos átomos de carbono en sus estructuras principales (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y más preferentemente cuatro o menos. Los grupos cicloalquilo preferidos tiene de tres a ocho átomos de carbono en sus estructuras de anillo, y más preferentemente cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. "C₁-C₆" incluye grupos alquilo que contienen de uno a seis átomos de carbono.

"Alquilos sustituidos" se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido o heterociclilo.

El término "arilo" está reconocido en la técnica e incluye grupos aromáticos de un solo anillo, de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, así como sistemas conjugados (es decir, multicíclicos) que tienen al menos un anillo que es aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, toliño y similares. Los grupos arilo multicíclicos incluyen sistemas bicíclicos y tricíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, napfridina, indol, benzofurano,

purina, benzofurano, desazapurina, indolizina, tetralina y metilendioxifenilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN o similares.

Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse "aril heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos"; por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

Un "alquilarilo" o un resto "aralquilo" es un alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

"Alqueno" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo), grupos alqueno de cadena ramificada, grupos cicloalqueno, tales como ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo; grupos cicloalqueno sustituidos con alquilo o alqueno y grupos alqueno sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno.

Los grupos "alqueno" también pueden incluir opcionalmente heteroátomos, es decir, donde átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazan uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo, particularmente donde la sustitución no tiene un impacto adverso la eficacia del compuesto resultante.

Los grupos alqueno lineales o ramificados pueden tener seis o menos átomos de carbono en sus estructuras principales (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Los grupos cicloalqueno preferidos tienen de tres a ocho átomos de carbono en sus estructuras de anillo, y más preferentemente tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C₂-C₆" incluye grupos alqueno que contienen de dos a seis átomos de carbono.

"Alquenos sustituidos" se refiere a restos alqueno que tienen sustituyentes que reemplazan a hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido o heterociclilo.

"Alquino" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquino" incluye grupos alquino de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquino de cadena ramificada, y grupos alquino sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno.

Los grupos "alquino" también pueden incluir opcionalmente heteroátomos, es decir, donde átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazan uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo, particularmente donde la sustitución no tiene un impacto adverso la eficacia del compuesto resultante

Los grupos alquino de cadena lineal o ramificada tienen seis o menos átomos de carbono en sus estructuras principales (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquino que contienen de dos a seis átomos de carbono.

"Alquinos sustituidos" se refiere a restos alquino que tienen sustituyentes que reemplazan a hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido o heterociclilo.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena correspondientes, por ejemplo, 2 a 5 átomos de carbono.

5 "Acilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

15 El término "oxo" se refiere a un "O=" sustituyente. Por ejemplo, una ciclohexanona es un ciclohexano que porta un grupo oxo.

20 "Acilamino" incluye restos en los que un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido. "Alquilamino" incluye restos en los que un resto alquilo está unido a un grupo amino; "dialquilamino", "arilamino", "diarilamino", y "alquilarilamino" se nombran de manera análoga.

25 "Alcoxialquilo" incluye restos donde un grupo alcoxi está unido a un grupo alquilo; "alcoxiarilo", "tioalcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "alquiltioalquilo" se nombran de manera análoga.

30 "Alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos "alcoxi sustituido" incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi sustituidos pueden incluir sustituyentes alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido o heterociclilo. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi. En una realización preferida, el grupo "alcoxi" es un grupo unido covalentemente a un átomo de oxígeno.

40 Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluyen estructuras de anillo cerrado, por ejemplo, anillos de 3 a 10 o de 4 a 7 miembros que incluyen uno o más heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden ser saturados o insaturados e incluyen pirrolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperizina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares.

45 Los anillos heterocíclicos pueden estar sustituidos en una o más posiciones con tales sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, o un resto aromático o heteroaromático. En una realización, los anillos heterocíclicos no incluyen anillos puenteados.

50 El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

55 El término "éter" incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo" que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

60 El término "éster" incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son como se ha definido anteriormente.

65 El término "tioéter" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos carbonos o heteroátomos diferentes. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a alqtioalquilos, alqtioalquenilos y alqtioalquinilos. Los términos "alqtioalquilos" incluyen compuestos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de azufre, que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, los términos "alqtioalquenilos" y "alqtioalquinilos" se refieren a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un

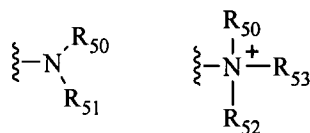
átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquililo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -OH.

- 5 El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" por lo general se refiere a un resto en el que todos los hidrogenados están reemplazados con átomos de halógeno.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto sin sustituir como sustituidas, por ejemplo, un resto que se puede representar con las fórmulas generales:

10



15

en las que R_{50} , R_{51} y R_{52} cada uno independientemente representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R_{61}$, o R_{50} y R_{51} , tomados en conjunto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R_{61} representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8.

El término "imino" está reconocido en la técnica y se puede representar con la fórmula general:

20



en la que R_{50} es H, alquilo, arilo, o aralquilo.

25

"Heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Algunos ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

"Sistema de anillos bicíclico al menos parcialmente aromático", se refiere un sistema de anillos bicíclico en el que cualquiera o ambos de los anillos que forman el biciclo son aromáticos.

30

Se indicará que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétrico. En consecuencia se debe entender que los isómeros que surgen a partir de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique de otro modo. Tales isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas clásicas de separación y mediante síntesis controlada de forma estereoquímica. Además, las estructuras y otros compuestos y restos discutidos en la presente memoria descriptiva también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir cualquiera de la geometría E o Z, cuando sea apropiado.

35

40

"Poner en contacto" se refiere a la puesta en contacto en conjunto de los restos indicados en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un receptor P2Y con un compuesto que se describe en el presente documento incluye la administración del compuesto a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene un receptor P2Y, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene al receptor P2Y.

45

"Selectivo" se refiere a que un compuesto se une a o inhibe un cierto receptor P2Y con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos uno de otros receptores, o preferentemente en comparación con todos los otros receptores de la misma clase (por ejemplo, todos los receptores P2Y). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición para P2Y₂ con respecto a cualquier otro receptor P2Y. La selectividad puede ser de al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La afinidad de unión y la potencia del inhibidor se pueden medir de acuerdo con métodos de rutina en la técnica.

50

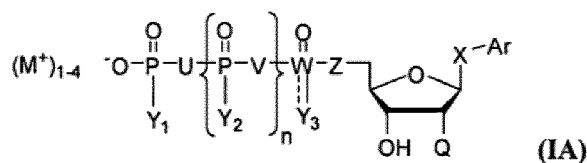
55

Un "grupo aniónico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene carga negativa a pH fisiológico. Algunos grupos aniónicos preferentes incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, o fosforotioato o equivalentes funcionales de los mismos. Los "equivalentes funcionales" de grupos aniónicos pretenden incluir bioisoésteres, por ejemplo, bioisoésteres de un grupo carboxilato. Los bioisoésteres incluyen tanto equivalentes bioisostéricos clásicos como equivalentes bioisostéricos no clásicos. En la técnica se conocen algunos bioisoésteres clásicos y no clásicos (véase, por ejemplo, Silverman, R. B. The Organic

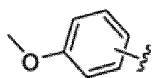
Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif, 1992, pp. 19-23).

La expresión "grupo heterocíclico" pretende incluir estructuras de anillo cerrado en las que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo, nitrógeno, u oxígeno o azufre. Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o insaturados y algunos grupos heterocíclicos tales como pirrol y furano pueden tener carácter aromático. Éstos incluyen estructuras de anillos fusionados tales como quinolina e isoquinolina. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridina y purina. Algunos grupos heterocíclicos también pueden estar sustituidos en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un halógeno, un alquilo inferior, un alqueno inferior, un alcoxi inferior, un alquiltio inferior, un alquilamino inferior, un alquilcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, -CF₃, -CN, o similares.

Como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona un compuesto de fórmula IA:



Un valor específico para Ar es fenilo. Otro valor específico para Ar es piridilo. Otro valor específico para Ar es



El grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino y di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo.

Un valor específico para X es O.

Otros valores específicos para X incluyen N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, o -(CH₂)_mX¹-; en el que X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R'); R' es H, alquilo, o aralquilo; y m es 0, 1, 2, o 3.

Un valor específico para Q es H. Otro valor específico para Q es OH. Otros valores específicos para Q incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, NH₂, N(H)Me, N(H)Et, (Me)₂N, o (Et)₂N.

Un valor específico para U es O. Otro valor específico para U es NH. Otro valor específico para U es dirradical metilamino. Otro valor específico para U es un radical dirradical etilamino.

Un valor específico para V es O. Otro valor específico para V es NH. Otro valor específico para V es un dirradical metilamino. Otro valor específico para V es un dirradical etilamino.

Algunos valores específicos para Y₁, Y₂, e Y₃ son O⁻ y S⁻. Otros valores específicos para Y₁, Y₂, e Y₃ incluyen metoxi sustituido o no sustituido, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, o ciclopropil, butil, pentil o hexiloxi, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

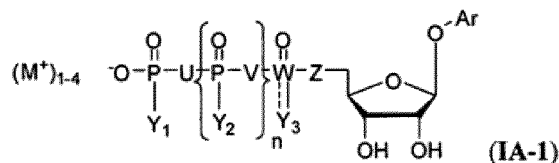
Un valor específico para Z es O. Otro valor específico para Z es NH. Otro valor específico para Z es dirradical metilamino.

Un valor específico para n es O. Otros valores específicos para n incluyen 1 o 2.

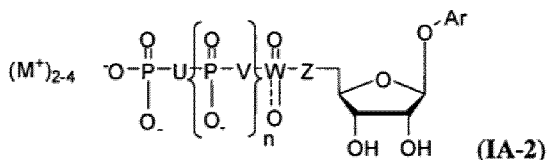
Un valor específico para W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O.

Un valor específico para M es Na⁺. Otros valores específicos para M incluyen K⁺ y NH₄⁺.

Un grupo específico de compuestos de fórmula IA son los compuestos de fórmula IA-1

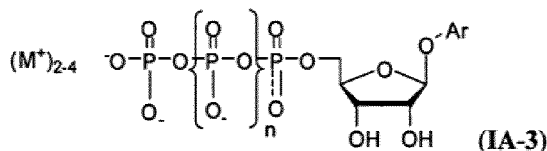


Un grupo específico de compuestos de fórmula IA son los compuestos de fórmula IA-2



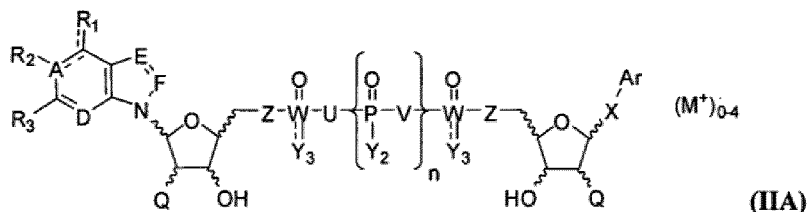
5

Un grupo específico de compuestos de fórmula IA son los compuestos de fórmula IA-3



10

Como se ha indicado anteriormente, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIA:



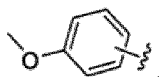
15 Un valor específico para R₁ es H. Otro valor específico para R₁ es metilo. Otro valor específico para R₁ es etilo. Otro valor específico para R₁ es NH. Otro valor específico para R₁ es N-metilo. Otro valor específico para R₁ es NH₂.

Un valor específico para R₂ es H. Otro valor específico para R₂ es metilo. Como alternativa, R₂ puede estar ausente.

20 Un valor específico para R₃ es H. Otro valor específico para R₃ es metilo. Otro valor específico para R₃ es etilo.

Algunos valores específicos para A, D, y E son N o CH. Además, un valor específico para A, D, y E es N. Un valor específico para F es N.

25 Un valor específico para Ar es fenilo. Otro valor específico para Ar es piridilo. Otro valor específico para Ar es



30 El grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamida, sulfonato, amino, imino, alquilamino y di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O Ar es ni fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo.

Un valor específico para X es un enlace. Otro valor específico para X es O. Otros valores específicos para X incluyen N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, y -(CH₂)_mX¹-; en el que X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R'); R' es H, alquilo, o aralquilo; y m es 0, 1, 2, o 3.

35

Un valor específico para Q es H. Otro valor específico para Q es OH. Otros valores específicos para Q incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, NH₂, N(H)Me, N(H)Et, (Me)₂N, o (Et)₂N.

Un valor específico para U es O. Otro valor específico para U es NH. Otro valor específico para U es dirradical metilamino. Otro valor específico para U es dirradical etilamino.

5 Un valor específico para V es O. Otro valor específico para V es NH. Otro valor específico para V es dirradical metilamino. Otro valor específico para V es dirradical etilamino.

Algunos valores específicos para Y₂ e Y₃ son O⁻; y S⁻. Otros valores específicos para Y₂ e Y₃ incluyen metoxi sustituido o no sustituido, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, o ciclopropil, butil, pentil o hexiloxi, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

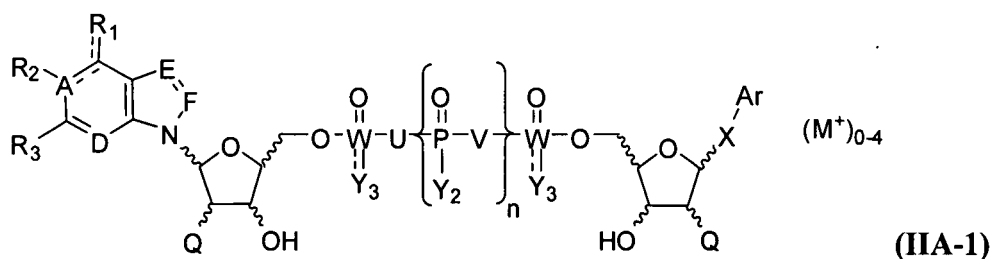
10 Un valor específico para Z es O. Otro valor específico para Z es NH. Otro valor específico para Z es dirradical metilamino.

Un valor específico para n es 0. Otros valores específicos para n incluyen 1 o 2.

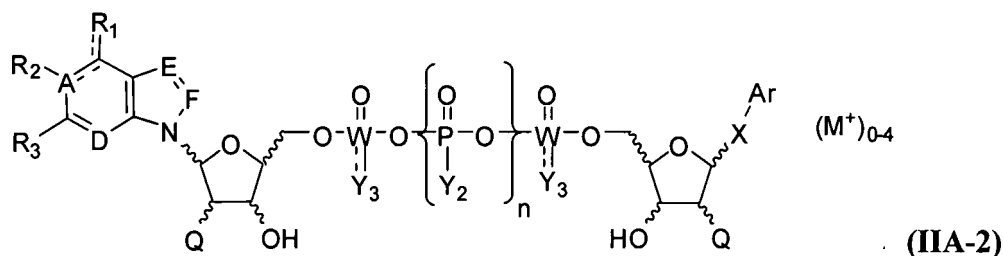
15 Un valor específico para W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O.

Un valor específico para M es Na⁺. Otros valores específicos para M incluyen K⁺ y NH₄⁺.

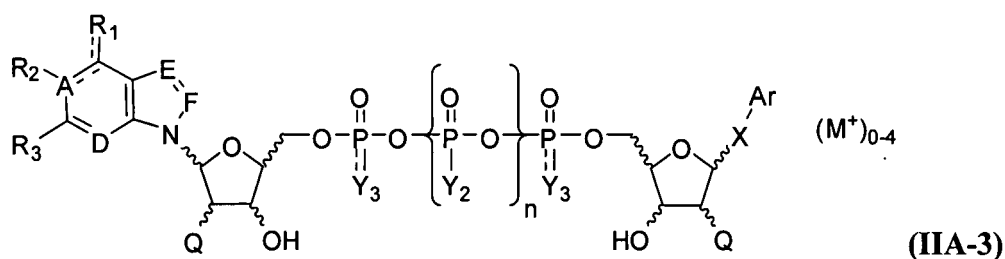
20 Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-1



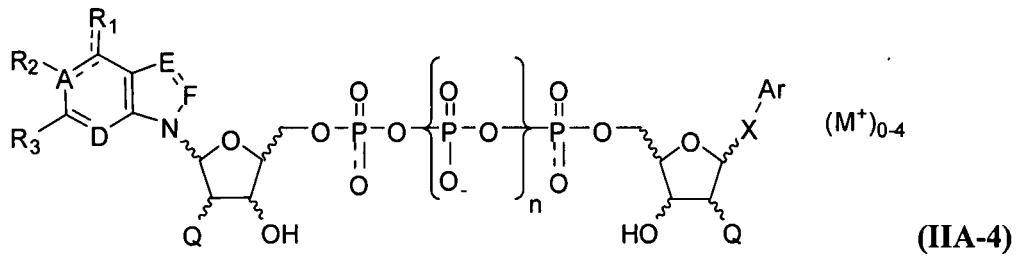
25 Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-2:



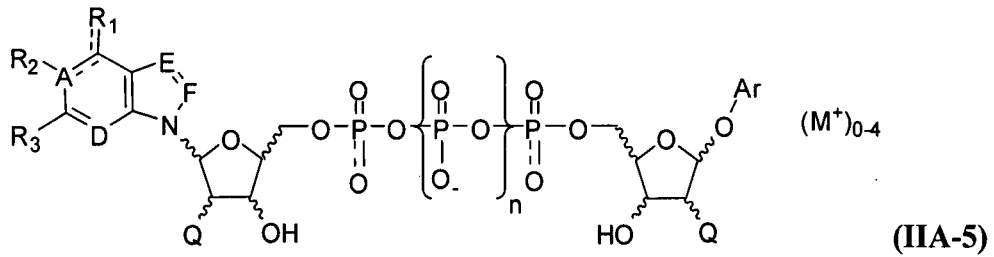
Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-3:



30 Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-4:

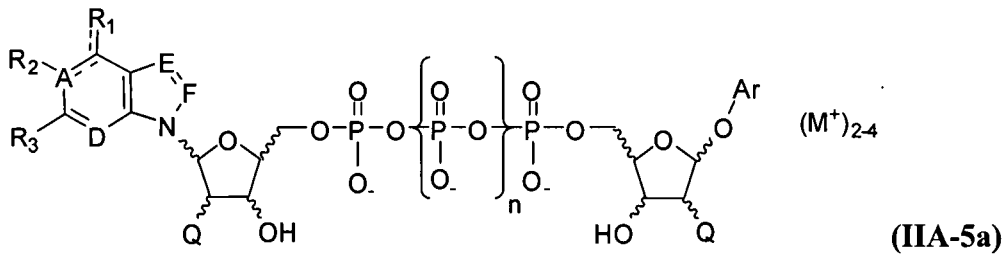


Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-5:



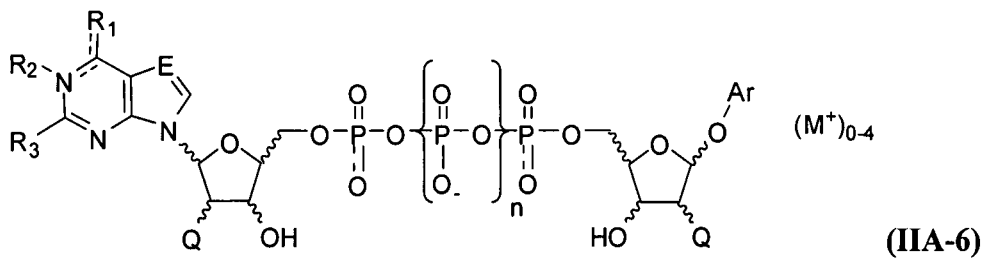
5

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-5a:



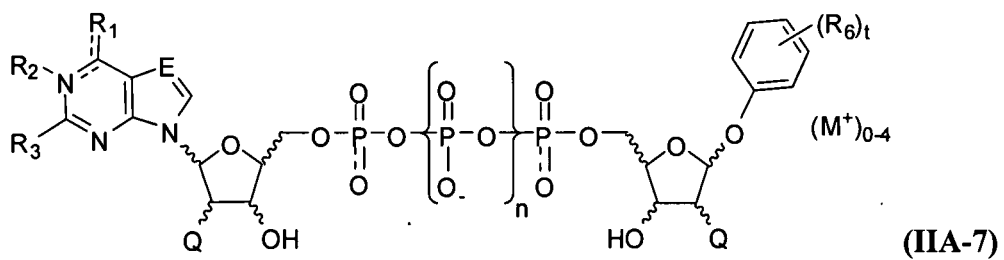
10

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-6:



15

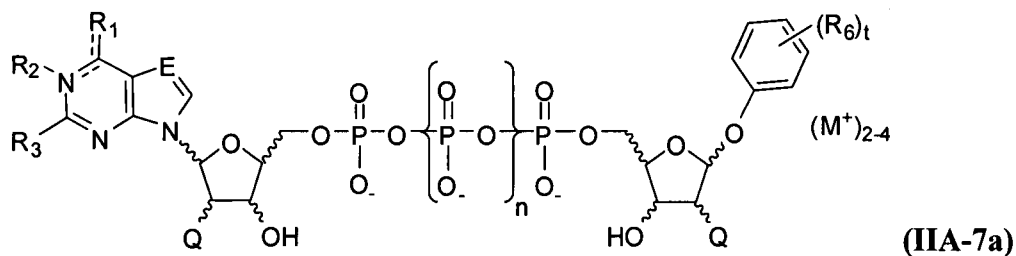
Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-7:



en la que R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y t es 1, 2, o 3.

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-7a:

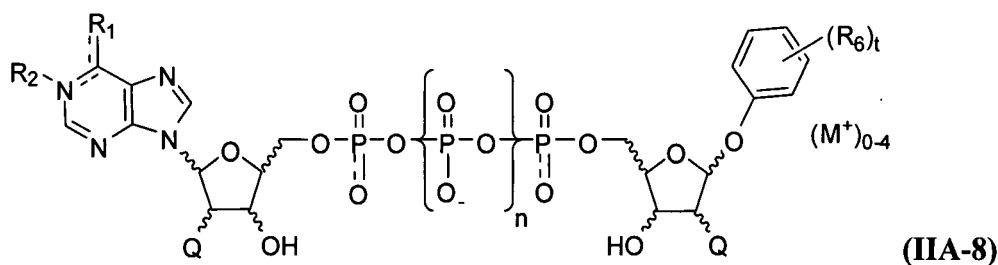
5



en la que R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, o di-alquilamino; y t es 1 o 2.

10

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-8:



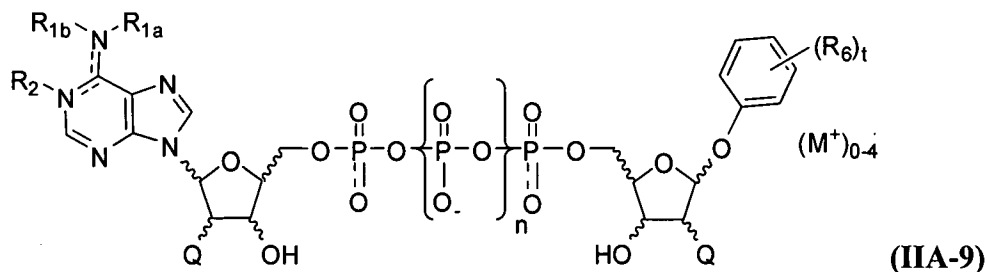
15 en la que:

R_1 es H, oxo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, imino, imino sustituido con alquilo inferior, tioalquilo inferior, arilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido con alquilo inferior;

R_2 está ausente o es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo, o cicloalquilo;

20 R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y t es 1, 2, o 3.

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-9:



25

en la que:

R_{1a} está ausente o es H o alquilo;

30 R_{1b} es H o alquilo;

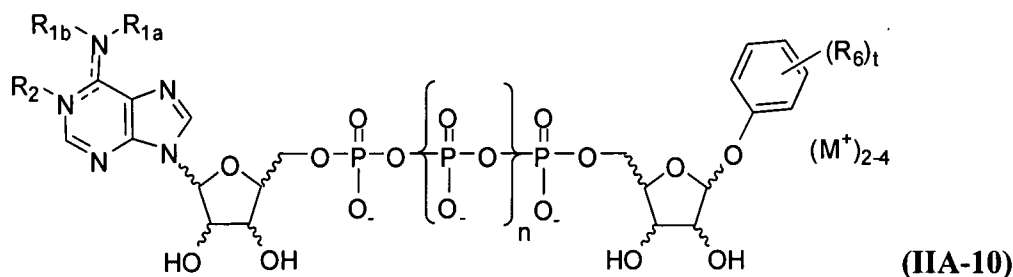
R_2 está ausente o es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo, o cicloalquilo;

R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y

t es 1, 2, o 3.

35

Un grupo específico de compuestos de fórmula IIA son los compuestos de fórmula IIA-10:



5 en la que:

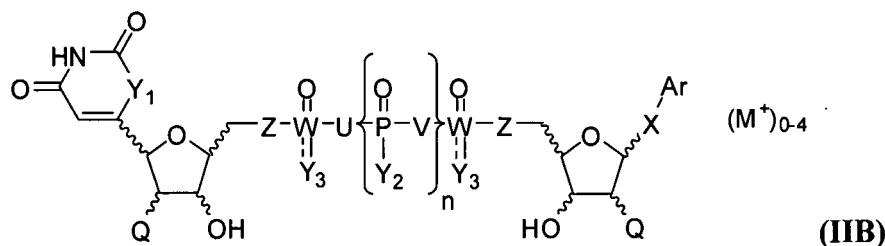
R_{1a} está ausente o es H o alquilo C_{1-5} ;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-5} ;

R_2 está ausente o es alquilo C_{1-5} ;

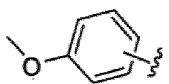
10 R_6 representa independientemente cada vez que aparece alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-5} ; y t es 1 o 2.

Como se ha descrito anteriormente, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIB:



15

Un valor específico para Ar es fenilo. Otro valor específico para Ar es piridilo. Un valor específico para Ar es fenilo. Otro valor específico para Ar es piridilo. Otro valor específico para Ar es



20

El grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino y di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo.

25

Un valor específico para X es un enlace. Otro valor específico para X es O. Otros valores específicos para X incluyen N, S, S(O), S(O₂) N(R'), -C(O)N(R')-, y -(CH₂)^m X¹-; en el que X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R'); R' es H, alquilo, o aralquilo; y m es 0, 1, 2, o 3.

30

Un valor específico para Q es H. Otro valor específico para Q es OH. Otros valores específicos para Q incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, NH₂, N(H)Me, N(H)Et, (Me)₂N, o (Et)₂N.

Un valor específico para U es O. Otro valor específico para U es NH. Otro valor específico para U es dirradical metilamino. Otro valor específico para U es dirradical etilamino.

35

Un valor específico para V es O. Otro valor específico para V es NH. Otro valor específico para V es dirradical metilamino. Otro valor específico para V es etilamino.

Algunos valores específicos para Y₂ e Y₃ son O⁻ y S⁻, Otros valores específicos para Y₂ e Y₃ incluyen metoxi sustituido o no sustituido, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, o ciclopropil, butil, pentil o hexiloxi, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

40

Un valor específico para Y₁ es NH. Un valor específico para Y₁ es CH₂.

45

Un valor específico para Z es O. Otro valor específico para Z es NH. Otro valor específico para Z es dirradical metilamino.

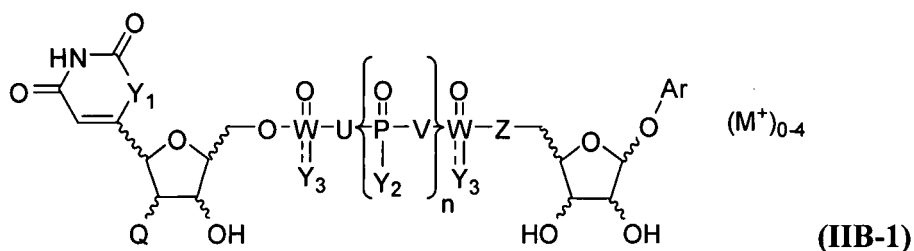
Un valor específico para n es 0. Otros valores específicos para n incluyen 1 o 2.

5

Un valor específico para W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O.

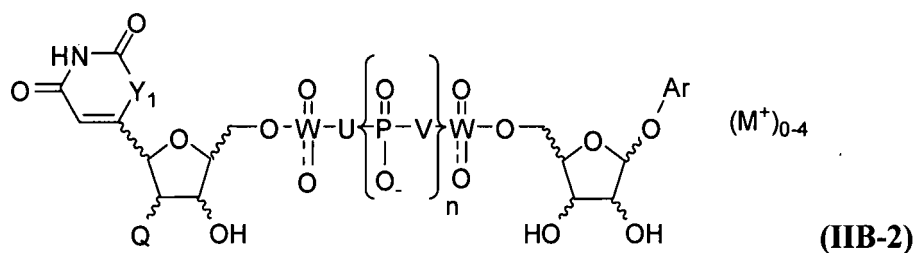
Un valor específico para M es Na⁺. Otros valores específicos para M incluyen K⁺ y NH₄⁺.

10 Un grupo específico de compuestos de fórmula IIB son los compuestos de fórmula IIB-1.



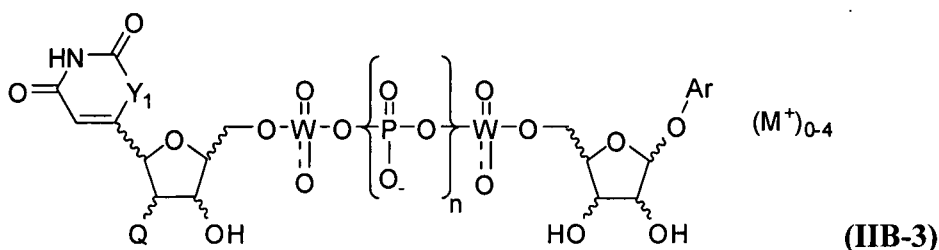
Otro grupo específico de compuestos de fórmula IIB son los compuestos de fórmula IIB-2.

15

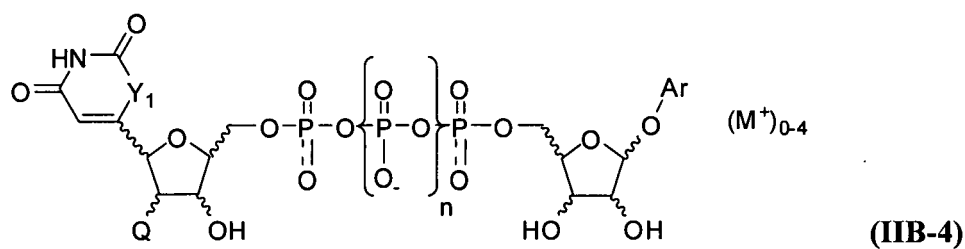


Otro grupo específico de compuestos de fórmula IIB son los compuestos de fórmula IIB-3.

20

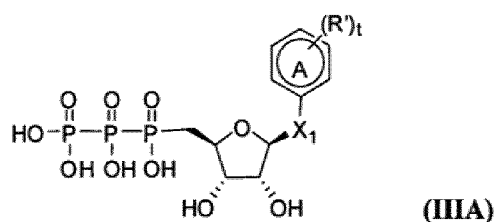


Otro grupo específico de compuestos de fórmula IIB son los compuestos para la fórmula IIB-4.



25

Como se ha descrito anteriormente, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIA.



Un valor específico para

5



es fenilo. Otro valor específico para

10

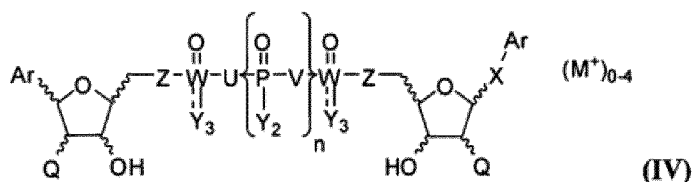


es piridilo.

Un valor específico para X_1 es O. otros valores específicos para X_1 incluyen NH, N(alquilo), -N(alquilo)-C(O)-, -C(O)N(alquilo)-, -N(alquilo)-CH₂-, -CH₂-N(alquilo)-, -CH₂N(alquilo)-C(O)-, o -C(O)N(alquilo)-CH₂-.

15 Un valor específico para R' es fluoro. Otro valor específico para R' es metoxi. Otro valor específico para R' es nitro. Un valor específico para t es 1 o 2.

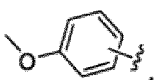
Como se ha descrito anteriormente, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



20

Un valor específico para Ar es fenilo. Otro valor específico para Ar es piridilo. Otro valor específico para Ar es

25



El grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino y di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo.

30 Un valor específico para X es O. otros valores específicos para X incluyen N, S, S(O), S(O₂) N(R'), -C(O)N(R')-, o -(CH₂)_mX¹-; en el que X¹ es O, S, S(O), S(O₂) o N(R'); R' es H, alquilo, o aralquilo; y m es 0, 1, 2, o 3.

Un valor específico para Q es H. Otro valor específico para Q es OH. Otros valores específicos para Q incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, NH₂, N(H)Me, N(H)Et, (Me)₂N, o (Et)₂N.

35

Un valor específico para U es O. Otro valor específico para U es NH. Otro valor específico para U es dirradical metilamino. Otro valor específico para U es dirradical etilamino.

40 Un valor específico para V es O. Otro valor específico para V es NH. Otro valor específico para V es dirradical metilamino. Otro valor específico para V es dirradical etilamino.

Algunos valores específicos para Y₂ e Y₃ son O⁻ y S⁻. Otros valores específicos para Y₂ e Y₃ incluyen metoxi sustituido o no sustituido, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, benciloxi, o ciclopropil, butil, pentil o hexiloxi, cualquiera de los cuales

puede estar opcionalmente sustituido.

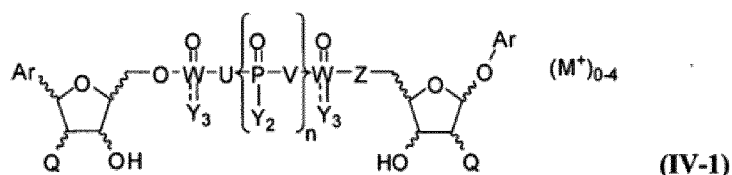
Un valor específico para Z es O. Otro valor específico para Z es NH. Otro valor específico para Z es dirradical metilamino.

5 Un valor específico para n es 0. Otros valores específicos para n incluyen 1 o 2.

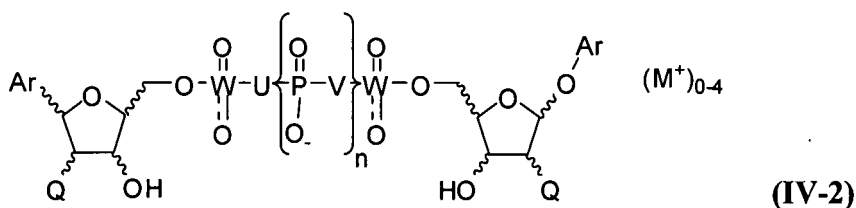
Un valor específico para W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O.

10 Un valor específico para M es Na⁺. Otros valores específicos para M incluyen K⁺ y NH₄⁺.

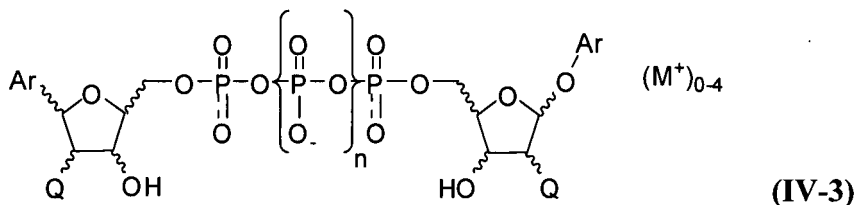
Un grupo específico de compuestos de fórmula IV son los compuestos de fórmula IV-1



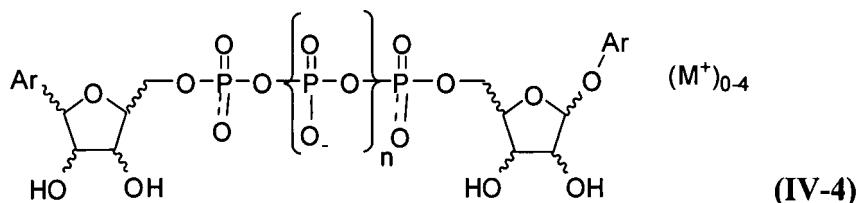
15 Otro grupo específico de compuestos de fórmula IV son los compuestos de fórmula IV-2.



20 Otro grupo específico de compuestos de fórmula IV son los compuestos de fórmula IV-3.



25 Otro grupo específico de compuestos de fórmula IV son los compuestos de fórmula IV-4.



30 La invención proporciona compuestos que son agonistas selectivos del receptor purinérgico P2Y₂. Por lo tanto, se contempla que estos compuestos son útiles para tratar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas tales como bronquitis crónica, PCD, y fibrosis quística; también se contempla que son útiles en el tratamiento de pacientes inmovilizados con riesgo de desarrollar neumonía. Además, dada su capacidad general para eliminar secreciones mucosas retenidas y estimular la frecuencia del ritmo ciliar, se contempla que los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de sinusitis y otitis media. También se contempla que los compuestos descritos en el presente documento son útiles para facilitar la expectoración de muestras de esputo para fines de diagnóstico en

35 pacientes con riesgo de cáncer de pulmón, neumonía y otras enfermedades infecciosas. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar el asma, y pueden aumentar el rendimiento de los atletas al aumentar la eliminación de secreciones mucosas de los pulmones; y se pueden usar para curación de heridas.

Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular secretadas o expresadas por células epiteliales caliciformes y no caliciformes de tejidos de la mucosa. Las mucinas pueden formar moco, un gel altamente hidratado. Se contempla que los compuestos descritos en el presente documento pueden modular la producción de mucina o moco. Las influencias en la secreción de moco incluyen, por ejemplo, la cantidad y el tipo de mucina (por ejemplo, sulfomucina y/o sialomucina), cambios de viscosidad, retardo de iones hidrógeno, hidrofobia, cambios en el contenido de fosfolípidos, glicosilación y sulfatación, ensamblaje macromolecular, tensión superficial, adhesividad, propiedades de transporte, módulo de elasticidad, propiedades de tracción, factores de rigidez, factores de retroceso, capacidad de hilado, cualidades de penetración de los espermatozoides, consistencia, celularidad, formación de patrones de hehecho, y similares. La superficie de la mucosa puede ser una superficie de pulmón, un seno nasal, un conducto nasal, un conducto auditivo externo, un ojo, una garganta, o un canal de reproducción (por ejemplo, un canal de reproducción femenino).

La invención proporciona compuestos que son agonistas de P2Y₂ selectivos, y por lo tanto, se contempla que estos compuestos son útiles para tratar mamíferos que padecen enfermedades pulmonares obstructivas crónicas tales como bronquitis crónica, bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, PCD, fibrosis quística, así como para prevenir la neumonía debido a la inmovilidad. Cuando los cilios están deteriorados o ausentes, los compuestos descritos en el presente documento pueden aumentar la eliminación de la tos. Debido a su capacidad para eliminar las secreciones mucosas retenidas y estimular la frecuencia del batido ciliar, se contempla que los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de sinusitis aguda y crónica y otitis media. Al aumentar la eliminación de la secreción, los compuestos son útiles como protección antes o después de la exposición a agentes de guerra biológica inhalados. También se pueden usar para mejorar la formación de imágenes de pulmón eliminando secreciones de los pulmones antes de obtener la imagen.

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento pueden cambiar las secreciones constitutivas y estimuladas del sistema el producto local, incluyendo las secreciones de la vagina, cuello uterino, útero, trompas de Falopio, glándulas de Bartolini o vestibulares y uretrales. Por lo tanto, se contempla que los métodos y composiciones que se describen en el presente documento influyen en la función de los genes de moco que se encuentran en el sistema reproductor, que incluyen, pero no se limitan a, genes que controlan la producción de moco en el cuello uterino, útero, glándulas de Bartolini y otras partes del sistema reproductor con células que secretan moco. El epitelio escamoso de las células del tracto genital inferior y células epiteliales del cuello uterino se pueden tratar con los métodos descritos en el presente documento. Se incluyen métodos para influir o cambiar los efectos secretores de los genes de moco, células que secretan moco y células que influyen en las propiedades de las mucinas secretoras y de la superficie celular de todas las glándulas mencionadas anteriormente del sistema reproductor.

En una realización, el método aumenta la secreción de moco en células epiteliales de la vagina o del cuello uterino. En otra realización, el método implica la activación de los receptores P2Y₂ o P2Y₁ en células de la vagina o del cuello uterino. Tales métodos deben prevenir o tratar hasta sequedad vaginal en un mamífero, o mantener o aumentar la función protectora normal del moco de la vagina en un mamífero.

La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos análogos de adenosina, y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores P2Y.

La divulgación proporciona adicionalmente composiciones que comprenden un compuesto análogo de adenosina descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La divulgación proporciona adicionalmente métodos para modular actividad de P2Y que comprenden poner en contacto un receptor P2Y con un compuesto descrito en el presente documento.

La divulgación proporciona adicionalmente métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor P2Y en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

La divulgación proporciona adicionalmente un método para tratar el estreñimiento que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. El estreñimiento se contempla por lo general como una afección en la que las heces permanecen en el intestino durante un periodo de tiempo largo y obliga al paciente a experimentar dificultades en la descarga de las mismas del intestino. El estreñimiento a menudo está inducido por el hecho de que la serie de mecanismos para defecar se ven obstaculizados por diversas causas. En ciertos casos, el estreñimiento se complica con síntomas tales como abdominalgia, distensión abdominal, lumbago, dolor de cabeza, y anorexia. En determinadas realizaciones, el estreñimiento está asociado con el síndrome del destino irritable. En determinadas realizaciones, el estreñimiento es estreñimiento crónico. Una diversidad de afecciones implicaciones se pueden asociar con el estreñimiento crónico, por ejemplo, el estreñimiento y primario o idiopático se puede dividir ampliamente en estreñimiento de tránsito lento (es decir, inercia colónica) y defecación disinérgica (es decir, anismo, obstrucción de la salida, disfunción del suelo pélvico, disinergia del suelo pélvico, disfunción defecatoria). Algunas anomalías fisiológicas en los pacientes con estreñimiento de tránsito lento pueden incluir función motora colónica postprandial anómala, disfunción autonómica, números

reducidos de células colónicas enterocromafines y células intersticiales de Cajal. La defecación disinérgica se puede producir como consecuencia de la incapacidad para coordinar acciones de la musculatura abdominal, anorrectal y musculatura del suelo pélvico. Un ejemplo es la disinerxia puborrectal, en la que la eslinga puborrectal no se relaja o de forma paradójica se contrae con el esfuerzo. Esto evita el enderezamiento del ángulo anorrectal, que debe preceder al paso normal de las heces. Las anomalías estructurales, tales como un rectocele grande, intususcepción rectal, y obstrucción del sigmoidocele, también pueden contribuir al estreñimiento. El estreñimiento crónico también puede ser un resultado de medicamentos, trastornos endocrinos y trastornos neurológicos. Por ejemplo, algunos medicamentos tales como opiáceos, psicotrópicos, anticonvulsivos, anticolinérgicos, dopaminérgicos, bloqueadores de canales de calcio, aglutinantes de ácidos biliares, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y suplementos, es decir, calcio y hierro, pueden iniciar el inicio del estreñimiento crónico. Algunos trastornos endocrinos tales como diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, y feocromocitoma provocan del mismo modo el inicio del estreñimiento crónico. Por otra parte, el estreñimiento crónico puede ocurrir tanto con trastornos neurológicos sistémicos (por ejemplo, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson y síndrome de Shy-Drager) como traumáticos (por ejemplo, lesiones de la médula espinal). Por consiguiente, se contemplan métodos de tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente o estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento crónico funcional, o IBS-C, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto que se describe en el presente documento para su uso en terapia.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto que se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor P2Y.

La capacidad de los compuestos de la invención para tener una actividad agonística en la función de P2Y se puede determinar usando una identificación adecuada (por ejemplo, ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, un agente se puede someter a ensayo en un ensayo *in vitro* tales como ensayos de movilización de calcio intracelular, acumulación de IP1, secreción de mucina, frecuencia del ritmo ciliar y corriente de cortocircuito. La potencia de los compuestos también se puede evaluar mediante ensayos *ex vivo* tales como ensayos de corriente de cortocircuito, secreción de cloruro y secreción de fluido en los que se usan preparaciones epiteliales. Para actividad antagonista se pueden usar ensayos *in vitro* idénticos.

Los compuestos de fórmula I descritos en el presente documento, y composiciones de los mismos son útiles en la modulación de la actividad de receptores P2Y, en particular P2Y₂. Por consiguiente, se contempla que los compuestos descritos en el presente documento aumentan al menos una función característica de un receptor P2Y de mamífero, por ejemplo, un receptor P2Y₂ humano. La capacidad de un compuesto para aumentar una función de este tipo se puede demostrar, por ejemplo, en un ensayo de unión (por ejemplo, unión a ligando o unión a promotor), y/o función de la respuesta celular (por ejemplo, secreción de moco o frecuencia del ritmo ciliar).

"Profármaco" incluye compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar un compuesto de las fórmulas mencionadas anteriormente o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable. La transformación se puede producir mediante diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en sangre. Por ejemplo, si un compuesto de las fórmulas mencionadas anteriormente o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃).

De manera similar, si un compuesto que se describe en el presente documento contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etil alcoxicarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxicarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinilo, alcanoil (C₁-C₆), α-amino alcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en el que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto que se describe en el presente documento incorpora un grupo funcional amino, se puede formar un profármaco por la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, o NRR'-carbonilo en el que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), o bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacil natural-α-aminoacilo natural, o -C(OH)C(O)OY¹ en el que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en el que Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y₃ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en el

que Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alkilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de las fórmulas mencionadas anteriormente pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de las fórmulas mencionadas anteriormente así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la invención. Además, la invención incluye todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de las fórmulas mencionadas anteriormente incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas tanto cis como trans, así como mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias y fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar mediante conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos de las fórmulas mencionadas anteriormente pueden existir formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La invención también incluye compuestos etiquetados isotópicamente de la invención que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, y ³⁶Cl, respectivamente. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de las fórmulas mencionadas anteriormente (por ejemplo, los etiquetados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución del tejido en compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ³H) y carbono 14 (es decir, ¹⁴C) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y por lo tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de las fórmulas mencionadas anteriormente por lo general se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los que se desvelan en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen a continuación en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo etiquetado isotópicamente por un reactivo no etiquetado isotópicamente.

"Individuo", "paciente", o "sujeto" se usan indistintamente e incluyen a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferentemente seres humanos. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se puede administrar a otros mamíferos tales como un animal con necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado en los métodos que se describen en el presente documento es de forma deseable un mamífero en el que se desea la modulación de la actividad del receptor P2Y. "Modulación" incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

El tratamiento de, o tratar, un mamífero incluye la modulación de los niveles de moco para aumentar o disminuir la producción de moco en el mamífero. En algunas realizaciones, tal tratamiento implica el alivio con la disminución de los síntomas de fibrosis quística, neumonía, sequedad vaginal, o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas tales como bronquitis crónica o Disquinesia Ciliar Primaria en un mamífero. El tratamiento, por lo tanto, puede incluir el alivio o la disminución de más de un problema asociado con la secreción de moco en un mamífero.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional médico. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluyen agentes que alivian los síntomas de enfermedad o tienen efectos de curación mediante un mecanismo distinto de los mediados a través de receptores P2Y.

"Terapia de combinación" (o "coterapia") incluye la administración de un modulador de P2Y compuesto que se describe en el presente documento y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de

la combinación incluye, pero no se limita a, coacción farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación por lo general se realiza durante un periodo de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede, pero generalmente lo hace, pretender incluir la administración de
5 dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separada que de forma accidental y arbitraria da como resultado las combinaciones de la presente invención. La "terapia de combinación" pretende incluir la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración
10 sustancialmente simultánea se puede conseguir, por ejemplo, mediante la administración al sujeto de una sola cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico en cápsulas individuales, múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede realizar mediante cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación
15 seleccionada se puede administrar mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es críticamente estrecha. La "terapia de combinación" incluye la administración de los agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente en combinación adicional con otros principios biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento con radiación). Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier momento adecuado siempre y cuando se consiga un efecto beneficioso por la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso también se consigue cuando el tratamiento
20 no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizá durante días o incluso semanas.

Los compuestos descritos en el presente documento y el otro agente farmacológicamente activo se pueden administrar a un paciente de forma simultánea, de forma secuencial o en combinación. Se observará que cuando se
30 usa una combinación, el compuesto análogo que adenosina que se describe en el presente documento y el otro agente farmacológicamente activo pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo tanto se pueden administrar de forma simultánea. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separadas tales como formas de dosificación oral convencionales que se toman de forma simultánea. El término "combinación" incluye el caso en el que los compuestos se proporcionan en formas de dosificación separadas y se administran de forma secuencial.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a pacientes (animales y seres humanos) con necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se observará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación en particular variará de paciente a paciente, no solo con el
40 compuesto o composición seleccionados en particular, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar, la edad y estado del paciente, medicación simultánea o dietas especiales que son seguidos a continuación por el paciente, y otros factores que los expertos en la materia reconocerán, con la dosificación apropiada en última instancia siendo de acuerdo con el criterio del médico asistente.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg al día. Como se usa en el presente documento, el término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas que contienen una
45 cantidad predeterminada de un compuesto que se describe en el presente documento calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosificación a administrar puede variar dependiendo de las características físicas del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y los medios usados para administrar el fármaco. La dosis específica para un paciente dado normalmente se establece de acuerdo con el criterio del médico asistente. También se observa que los compuestos de la invención se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, formas que también son bien conocidas por alguien con una experiencia habitual en la materia.

Las dosis diarias de las composiciones descritas en el presente documento también pueden variar. Tales dosis diarias pueden variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente
50 0,01 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 12 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 8 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 4 mg/día, y de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 2 mg/día de al menos un péptido o el compuesto que se describe en el presente documento.

Para el tratamiento de trastornos respiratorios, se pueden usar niveles de concentración de aproximadamente 10^{-7} M a aproximadamente 10^{-1} M, preferentemente de 10^{-5} a 10^{-3} M, o dosis de aproximadamente 1-400 mg. Para usos en
65 zonas oftálmicas y senos paranasales se pueden usar concentraciones de un 0,1 a un 10,0 %. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará

dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y tasa de absorción, distribución, metabolismo y excreción, fármacos usados en combinación, y el tipo y gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia.

Para administración intravaginal, los agentes terapéuticos se pueden formular como se sabe en la técnica para su aplicación directa a la zona vaginal. Las formas principalmente acondicionadas para aplicación vaginal toman la forma, por ejemplo, de leches, geles, dispersiones, microemulsiones, lociones espesadas en mayor o menor grado, almohadillas impregnadas, pomadas, formulaciones en aerosol (por ejemplo, pulverizaciones o espumas), cremas, pastas, gelatinas, pulverizaciones y aerosoles. Como alternativa, la composición se puede formular para que forme parte de un polímero adhesivo, tal como poliacrilato o copolímero de acrilato/acetato de vinilo.

Las composiciones y terapias de combinación de la invención se pueden administrar en combinación con una diversidad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizantes, vehículos y/o formulaciones de encapsulación como se describe en el presente documento.

Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz del compuesto activo, disuelto o dispersado en un vehículo o medio acuoso farmacéuticamente aceptable.

"Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluyen entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u de otro modo inapropiada cuando se administra a un animal, o un ser humano, según sea apropiado. "Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio convencional o agente sea incompatible con el principio activo, su uso en las composiciones terapéuticas se contempla. En las composiciones también se pueden incorporar principios activos suplementarios.

Para administración en seres humanos, las preparaciones debería satisfacer las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requiera la Oficina de la FDA de normas biológicas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más que los compuestos que se describen en el presente documento, como un principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. Con el principio activo se pueden formar compuestos, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que se pueden usar son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto objeto está incluido en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, esta composición de formulación previa sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se pueden revestir o de otro modo pueden formar compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que su liberación se retrase. Una diversidad de materiales se pueden usar para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones de la invención para su administración por vía oral o por inyección incluyen solución acuosa, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u

oleosas, y emulsiones con aceites aceptables tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, o con un agente solubilizante o emulgente adecuado para uso intravenoso, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa
5 sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se ha expuesto anteriormente. Preferentemente
10 las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables preferentemente estériles se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una máscara facial, carpa o maquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral
15 o por vía nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Para tratar afecciones clínicas y enfermedades indicadas anteriormente, el compuesto que se describe en el presente documento se puede administrar por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, mediante pulverización por inhalación o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes
20 farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

La preparación de una composición acuosa que contiene una composición que se describe en el presente documento o un componente o principio activo será conocida por los expertos en la materia arabista de la presente divulgación. Por lo general, tales composiciones se pueden preparar como agentes inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para uso para preparar soluciones o suspensiones después de la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden
25 emulsionar.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable oscuras soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en la que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de
30 fabricación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

Las soluciones de compuestos activos tales como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezcladas de forma adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.
40

Se contempla que un compuesto que se describe en el presente documento puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, bórico, fosfórico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácidos acético, oxálico, tartárico, maleico, fumárico, cítrico, succínico, mesílico, mandélico, succínico, benzoico, ascórbico, metanosulfónico, α -ceto glutárico, α -glicerofosfórico, glucosa-1-fosfórico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden obtener a partir de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, o férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen derivados cuaternarios de los compuestos de la invención tales como los compuestos cuaternizados con compuestos R_x-T en los que R_x es alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{5-7} , y T es un radical que corresponde a un anión de un ácido. Los ejemplos adecuados de R_x incluyen metilo, etilo y n- e
50 iso-propilo; y bencilo y fenetilo. Los ejemplos adecuados de T incluyen haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro. Además, otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales internas tales como N-óxidos. La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento, tales como, pero no limitados a, una sal de metal alcalino tal como sodio o potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como magnesio o calcio; manganeso; o una sal de amonio o de tetraalquilamonio, es decir, NX_4^+ (en el que X es alquilo C_{1-4}). Las sales farmacéuticamente aceptables tienen la actividad biológica deseada del compuesto precursor. En un caso preferente, la sal farmacéuticamente aceptable no tiene efectos toxicológicos no deseados sustanciales. Las sales de la presente invención incluyen mono, di, tri y tetracaciones que pueden contener un único catión o cationes mixtos.
60

Las composiciones terapéuticas o farmacológicas de la presente invención comprenderán por lo general una cantidad eficaz del componente(s) de la terapia de combinación, disuelto o dispersado en un medio farmacéuticamente
65

aceptable. Los medios o vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes isotónicos y agentes que retrasan la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas se conoce bien en la técnica. En las composiciones terapéuticas de la presente invención también se pueden incorporar principios activos
5 suplementarios.

La preparación de composiciones farmacéuticas o farmacológicas será conocida por los expertos en la materia analista de la presente divulgación. Por lo general, tales composiciones se pueden preparar como agentes inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, líquido
10 antes de la inyección; como comprimidos u otros sólidos para administración oral; como cápsulas de liberación en el tiempo; o en cualquier otra forma usada en la actualidad, incluyendo cremas, lociones, enjuagues bucales, agentes inhalantes y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los por las en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio básico de dispersión y los otros ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferentes son técnicas de secado al vacío o de liofilización que proporcionan
15 un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

También se contempla la preparación de soluciones más, o altamente, concentradas para inyección directa, en la que se prevé el uso de DMSO como disolvente para dar como resultado una penetración extremadamente rápida, suministro de altas concentraciones de los agentes activos a una pequeña área.
25

Después de la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también se pueden usar cápsulas de liberación de fármaco y similares.
30

Para administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución se debería taponar de forma adecuada si fuera necesario y hacer que el diluyente líquido primero sea isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas en particular son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles que se pueden usar serán conocidos por los expertos en la materia a la vista de la presente divulgación.
35

Además de los compuestos formulados para administración parenteral, tales como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, comprimidos u otros sólidos para administración oral; formulaciones liposómicas; cápsulas de liberación prolongada; y cualquier otra forma usada en la actualidad, incluyendo cremas.
40

El uso de formulaciones estériles, tales como lavados basados en solución salina, por cirujanos, médicos o trabajadores de la salud para limpiar un área en particular en el campo operativo también puede ser particularmente útil. Las formulaciones terapéuticas de acuerdo con la presente invención también se pueden reconstituir en forma de enjuagues bucales, o en conjunto con reactivos antifúngicos.
45

También se prevén formas de inhalación. Las formulaciones terapéuticas de la invención también se pueden preparar en formas adecuadas para administración tópica, tales como cremas y lociones.
50

Los conservantes adecuados para su uso en una solución incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Los tampones adecuados incluyen ácido bórico, bicarbonato de sodio y de potasio, boratos de sodio y de potasio, carbonato de sodio y de potasio, acetato sódico, bifosfato sódico y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH entre aproximadamente pH 6 y pH 8, y preferentemente, entre aproximadamente pH 7 y pH 7,5. Los agentes de tonicidad adecuados son dextrano 40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro potásico, propilenglicol, cloruro sódico, y similares, de modo que el equivalente de cloruro sódico de la solución oftálmica esté en el intervalo de 0,9 más o menos un 0,2 %. Los antioxidantes y estabilizantes adecuados incluyen bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiosulfito sódico, tiourea y similares. Los agentes de humectación y aclaramiento adecuados incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol. Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados incluyen dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, vaselina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y similares.
55
60

Después de su formulación, los agentes terapéuticos se administrarán en una forma compatible con la formulación de dosificación y una cantidad de modo que sea farmacológicamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero
65

también se pueden usar cápsulas de liberación de fármaco y similares.

En este contexto, la cantidad de principio activo y volumen de la composición a administrar depende del animal hospedador a tratar. Las cantidades precisas de compuesto activo requeridas para su administración dependen del criterio del médico y son particulares para cada individuo.

5 Por lo general se usa un volumen mínimo de una composición necesario para dispersar los compuestos activos. Los regímenes adecuados para su administración también son variables, pero se podrían tipificar mediante la administración inicial del compuesto y controlando los resultados y a continuación proporcionando dosis controladas a intervalos adicionales. Por ejemplo, para la administración parenteral, se podría preparar una solución acuosa
10 tamponada de forma adecuada, y si fuera necesario, isotónica y se podría usar para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Una dosificación se podría disolver en 1 ml de solución isotónica de NaCl y bien añadir a 1000 ml destruido de hipodermólisis o inyectar en el sitio de infusión propuesto, (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences 15ª Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580).

15 En determinadas realizaciones, los compuestos activos se pueden administrar por vía oral. Esto se contempla para agentes que por lo general son resistentes, o se han hecho resistentes, a la proteólisis por enzimas digestivas. Se contempla que tales compuestos incluyen agentes químicamente diseñados o modificados; péptidos dextrógiros; y formulaciones de péptidos y liposomas en cápsulas de liberación prolongada para evitar la degradación de peptidasa y lipasa.

20 El vehículo también puede ser un medio disolvente o de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de
25 tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede provocar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

30 Las formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración incluyen supositorios. Para los supositorios, los aglutinantes y vehículos tradicionales pueden incluir, por ejemplo, polialquilen glicoles o triglicéridos; tales supositorios se pueden formar a partir de mezclas que contienen el principio activo en el intervalo de un 0,5 % a un 10 %, preferentemente un 1 %-2 %.

35 Las formulaciones orales incluyen excipientes empleados normalmente tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos.

40 En ciertas realizaciones definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o vehículo comestible asimilable, o se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o se pueden presionar para formar en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos se pueden incorporar con excipientes y se pueden usar en
45 forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Por supuesto, tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar de forma conveniente entre aproximadamente un 2 % y aproximadamente 75 % del peso de la unidad, o preferentemente entre aproximadamente un 25 %-60 %. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles
50 es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz, o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como
55 estearato de magnesio; y también se puede añadir un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente saborizante, tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Otros materiales diversos pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.
60 Un jarabe de elixir puede contener el compuesto activo sacarosa como agente edulcorante y metil propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja.

De forma ventajosa, la invención también proporciona kits para su uso por un consumidor. Tales kits incluyen una forma de dosificación adecuada tal como las descritas anteriormente e instrucciones que describen el método de uso
65 de esa forma de dosificación. Las instrucciones podrían dirigir al consumidor o al personal médico para la administración de la forma de dosificación de acuerdo con los modos de administración conocidos por los expertos en

la materia. Tales kits de forma ventajosa se podrían envasar y vender en unidades de kit individuales o múltiples.

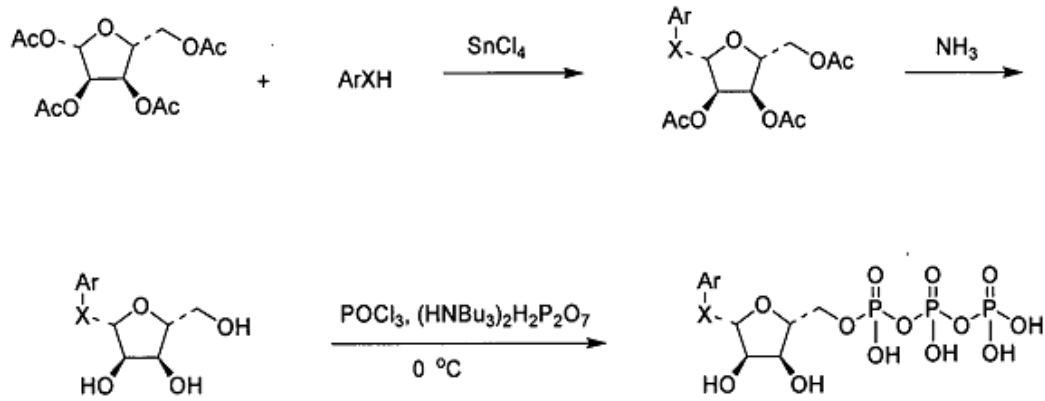
Dado que la divulgación tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones que se describen en el presente documento con una combinación de principios activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto análogo de adenosina que se describe en el presente documento y un segundo agente farmacéutico como se ha descrito anteriormente. El kit comprende un recipiente (por ejemplo, un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido). Por lo general, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de un kit de este tipo es un denominado paquete de tipo blíster. Los paquetes de tipo blíster se conocen bien en la industria del envasado y se están usando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases de tipo blíster por lo general consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se cierran herméticamente en los huecos entre la lámina de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase de tipo blíster aplicando presión manual sobre los huecos, por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula se puede retirar a continuación a través de dicha abertura.

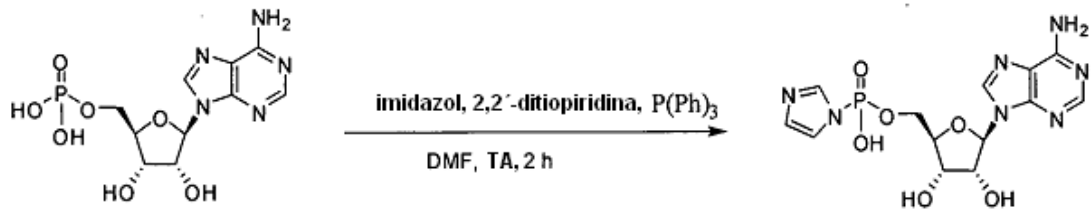
Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas en los que los números corresponden a los días del régimen en el que se deberían ingerir los comprimidos o cápsulas especificados de ese modo. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue a continuación "Primera semana, lunes, martes, etc, ... Segunda semana, lunes, martes, ...", etc. Otras variaciones de recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria de un primer compuesto puede consistir en un primer comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debería reflejar esto.

Los métodos para preparar los compuestos que se describen en el presente documento se ilustran en los siguientes esquemas de síntesis. Los siguientes esquemas se proporcionan con el fin de ilustrar la invención, pero no para limitar el alcance o espíritu de la invención. En referencia al compuesto ArXH, numerosos compuestos ArXH están sujetos a la presente invención y se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar basándose en procedimientos de la bibliografía. Se contempla que X puede ser un heteroátomo, tal como oxígeno o nitrógeno.

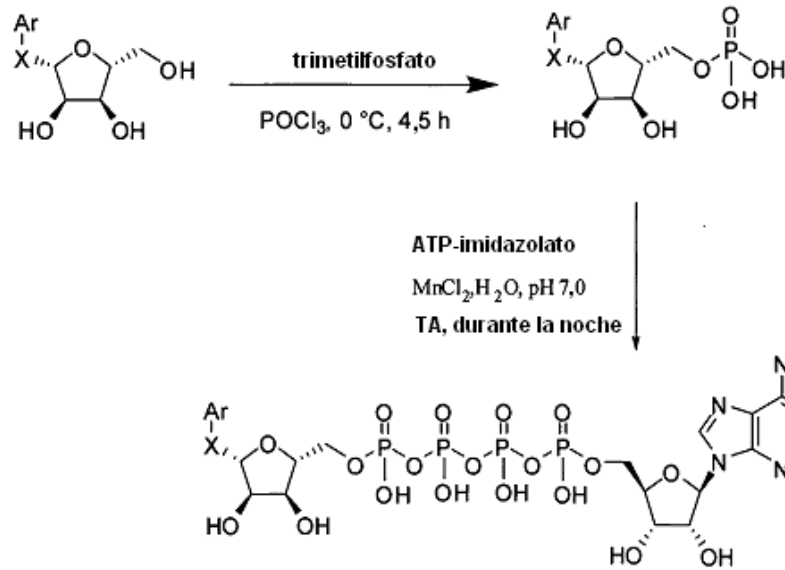
Esquema 1



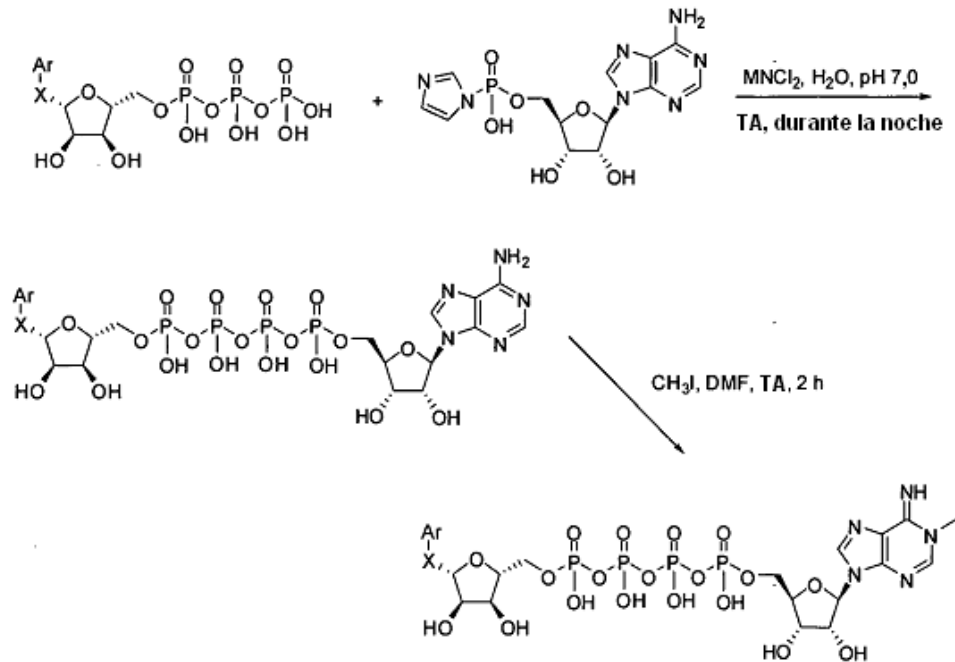
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



5 La invención que por lo general se describe a continuación, se entenderá de forma más fácil por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente para fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretende limitar la invención. Los ejemplos marcados con un asterisco (*) se proporcionan solamente como ejemplos de referencia.

Agentes químicos y métodos generales

10

Todos los agentes químicos se adquirieron en Sigma-Aldrich a menos que se indique de otro modo.

Cromatografía de intercambio iónico

El producto en bruto se disolvió en 500 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 7,5, y se aplicó a una columna de flujo Rápido Q Sepharose (500 x 25, volumen del lecho 240 ml) y se eluyó usando un gradiente de bicarbonato de trietilamonio 50 mM (TEAB) a pH 8,0 a TEAB 2 M a pH 8,0 (94 fracciones, 20 ml cada una). Marie explique las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El exceso de se retiró por evaporación con 50 ml de metanol (4 veces). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC.

Cromatografía preparativa en fase inversa (RP) HPLC

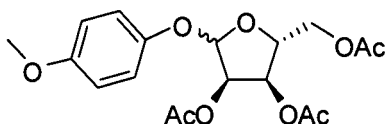
El producto purificado por intercambio iónico se disolvió en 2 ml de agua, se aplicó a una columna PRONTOSIL (120-5-C18- AQ, 5 μ m, 250 x 20) y se eluyó mediante un gradiente de un 100 % de acetato de trietilamonio 0,1 M a pH 7,0 a un 30 % de acetato de trietilamonio 0,1 M a pH 7,0/70 % de acetonitrilo en 60 minutos, caudal de 15 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El exceso de tampón se retiró por evaporación con 5 ml de agua (4 veces).

Preparación de las Sales de Sodio

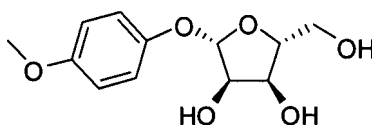
Después de la HPLC preparativa, las sales de trietilamonio de los nucleótidos se disolvieron en 1 a 3 ml de metanol. La solución se trató con 1 ml de NaClO₄ 1 M en acetona. Se añadió acetona (20 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío.

Ejemplo 1**Preparación del pirofosfato de tri-(n-butil)-amonio**

El decahidrato de difosfato tetrasódico (2,23 g, 5 mmol) se disolvió en agua (50 ml), la solución se aplicó a una columna de Dowex 50 WX8 (100 ml) en la forma piridinio, y la columna se lavó con 300 ml de agua-metanol (1:1). El eluato se hizo gotear directamente en una solución enfriada (agua con hielo) y agitada de tri-*n*-butilamina (2,38 ml, 10 mmol) en metanol. La solución se evaporó hasta sequedad y se volvió a evaporar dos veces con metanol y por último con DMF anhidra (30 ml) en una bomba de aceite.

Ejemplo 2**Preparación de 4-metoxifenil (tri-*o*-acetil- α , β -D-ribofuranósido)**

Una solución de 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil- β -D-ribofuranosa (2,2 g, 7 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se trató con SnCl₄ (850 μ l, 7 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂. Después de 15 minutos, se añadió 4-metoxifenol seco (1 g, 8 mmol) y la suspensión se trató durante aproximadamente 1 minuto en un baño ultrasónico hasta que la mezcla llegó a ser homogénea. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El baño de refrigeración se retiró y se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente durante 40 minutos. La agitación continuó durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (40 ml, 0 °C) y se extrajo con CHCl₃ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados (emulsión de color blanco) se coevaporaron con etanol (3 x 100 ml) hasta sequedad. El residuo de color amarillo se suspendió en CHCl₃ y se aplicó a una columna de gel de sílice. La elución con CHCl₃-EtOH, gradiente (98:2 a 90:10) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio una mezcla anomérica del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,1 g, 2,9 mmol, 41 %).

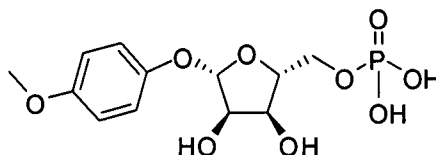
Ejemplo 3**Preparación de 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido**

El 4-metoxifenil (tri-*O*-acetil- α , β -D-ribofuranósido) (1 g, 2,65 mmol) se disolvió en 20 ml de metanol y se trató con una solución de NH₃ (25 %, 5 ml) en agua. Después de 24 horas a temperatura ambiente, la solución se coevaporó con agua (2 x 50 ml) y etanol (2 x 50 ml). El aceite de color amarillo resultante se disolvió en 20 ml de tolueno-metanol (4:1)

y se aplicó a una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con tolueno-metanol (4:1). La evaporación de las fracciones del producto dio el 4-metoxifenil- α , β -D-ribofuranósido en forma de un sólido de color blanco (510 mg). Este material aparece como una sola mancha en el análisis de TLC. Los anómeros α y β se separaron mediante RP-HPLC preparativa y proporcionaron 380 mg (1,48 mmol, 56 %) del 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido y 95 mg (0,37 mmol) del 4-metoxifenil- α -D-ribofuranósido. EM (ESI): m/z 279,2 ($M+23$)⁺.

Ejemplo 4

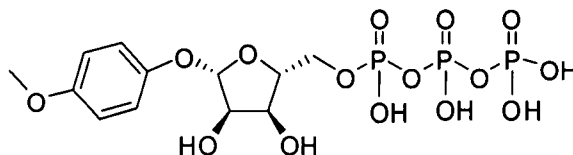
Preparación de 5'-monofosfato de 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido-



El 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido (890 mg, 3,47 mmol) se disolvió en 18 ml de fosfato de trimetilo en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y después de 10 minutos, se añadieron 412 μ l (4,52 mmol) de oxicluro de fósforo con cuidado. Después de 4,5 horas, el exceso de POCl_3 se retiró al vacío durante 10 minutos. La solución restante del compuesto intermedio de diclorofosfato formado inicialmente se inactivó mediante la adición de 30 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 1 M (pH 7,5) a 0 °C. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio el producto del título (0,8 mmol, 24 %) como la sal de trietilamonio, que posteriormente se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES) m/z 335 [$M - H$]⁻.

Ejemplo 5

Preparación de 5'-trifosfato de 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido (Compuesto A)

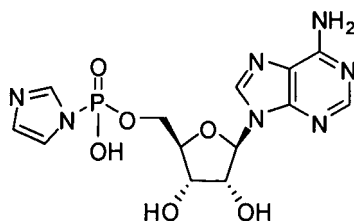


Método A

La sal de trietilamonio de 5'-monofosfato de 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido (0,8 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con tri-*n*-butilamina (850 μ l, 2,4 mmol). La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se volvió a evaporar dos veces. Posteriormente, este procedimiento se repitió tres veces con DMF anhidra (15 ml) usando una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 12 ml de DMF anhidra y a continuación se añadió N,N'-carbonildiimidazol (CDI) (1,3 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de degradar el exceso de CDI mediante la adición de metanol seco (526 μ l, 13 mmol), se añadió sal de tri-*n*-butilamonio del ácido pirofosfórico (5,5 mmol) en DMF seca (10 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y la evolución de la reacción se controló mediante HPLC. Después de 4 días, la mezcla de reacción se diluyó hasta 2000 ml, y el pH se ajustó 7,5. La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico proporcionó el producto del título como la sal de trietilamonio, que posteriormente se precipitó en forma de su sal sódica (180 mg, 0,32 mmol, 40 %). EM (ES): m/z 495 [$M - H$]⁻, 598 [$M + C_6H_{15}N$]⁺.

Método B

El 4-metoxifenil β -D-ribofuranósido (0,258 g, 1,0 mmol) se disolvió en 5 ml de fosfato de trimetilo en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,4 ml de 2,6-lutidina. Después de 10 minutos, se añadieron 0,2 ml (2,2 mmol) de oxicluro de fósforo con cuidado. Después de 1 hora, el exceso de POCl_3 se retiró al vacío durante 10 minutos. A continuación, la solución resultante, el compuesto intermedio de diclorofosfato se trató con una solución 1 M recién preparada de pirofosfato de tri-(*n*-butil)-amonio (5 ml, 5 mmol) en DMF. Después de 2 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 0,25 M bicarbonato (pH 7,5). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio un producto en bruto (134 mg) como sal de trietilamonio, que posteriormente se purificó mediante RP HPLC y precipitó en forma de su sal sódica (55 mg, 0,09 mmol, 9,8 %). RMN ¹H (D₂O): δ 7,10 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 3,80 (s, 3H); EM (ESI): m/z 495,4 (M^+ , modo negativo).

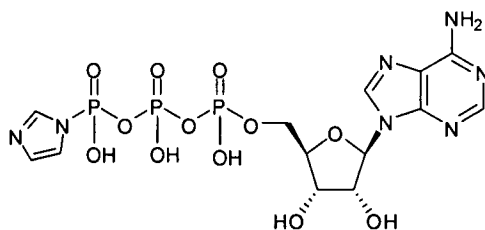
Ejemplo 6**Preparación de 5'-fosforoimidazolato de adenosina**

5

Se disolvió 5'-monofosfato de adenosina (6 mmol) en una mezcla a 1:1 de metanol y agua (100 ml) y la solución resultante se trató con tri-*n*-butilamina (7,2 ml, 30 mmol). La solución se enfrió hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se volvió a evaporar dos veces. Posteriormente, este procedimiento se repitió dos veces con DMF anhidra (50 ml) usando una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 30 ml de DMF anhidra y a continuación se añadieron imidazol (4,1 g, 60 mmol), 2,2'-ditiopiridina (10,6 g, 48 mmol) y trifetilfosfina (12,6 g, 48 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se trató con 10 ml de solución de perclorato sódico 1 M en acetona (30 ml). La sal sódica de 5'-fosforoimidazolato de adenosina se obtuvo como un precipitado de color blanco, que se recogió mediante centrifugación, se lavó con acetona (5 x 30 ml), y a continuación se secó en un desecador. El producto (2,25 g, 5,3 mmol, 88 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

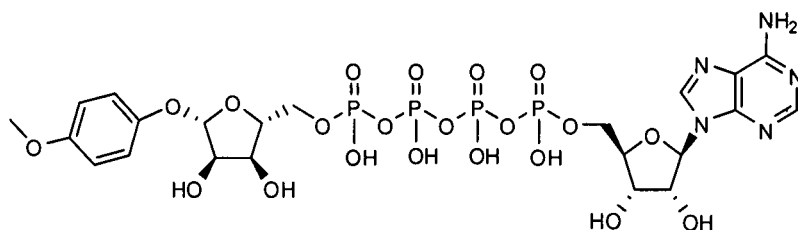
Ejemplo 7**Preparación de 5'-trifosforoimidazolato de adenosina**

20



La sal sódica de 5'-trifosfato de adenosina (18,1 mmol) se disolvió en agua (40 ml). La solución resultante se aplicó a una columna de Dowex 50 WX8 (200 ml) en su forma piridinio, y se eluyó con una mezcla de agua-metanol (1:1, 500 ml). El eluato se añadió directamente gota a gota a una solución enfriada (agua con hielo) y agitada de tri-*n*-butilamina (37,7 ml, 158,4 mmol) en 100 ml de metanol. La solución se enfrió hasta sequedad y se volvió a evaporar dos veces con metanol y por último con DMF anhidra (200 ml) usando una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 200 ml de DMF anhidra y a continuación se añadieron imidazol (12,2 g, 180 mmol) y 2,2'-ditiopiridina (31,6 g, 144 mmol) y trifetilfosfina (37,7 g, 144 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se trató con 100 ml de una solución de perclorato sódico 1 M en acetona (30 ml). La sal sódica de 5'-trifosforoimidazolato de adenosina se obtuvo como un precipitado de color blanco, que se recogió mediante centrifugación, se lavó con acetona (5 x 200 ml), y a continuación se secó en un desecador. El producto del título (10,5 g, 17,4 mmol, 96 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo 8**Preparación del compuesto B**

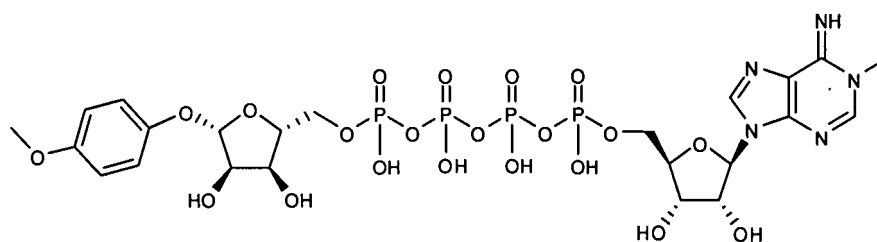
40

Método A

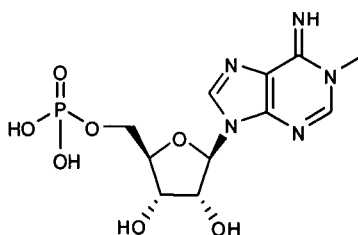
A una solución de sal sódica de 5'-trifosfato de metoxifenil-β-D-ribofuranósido (478 mg, 0,85 mmol) en agua (3 ml), se añadió MnCl₂ x 2H₂O (688 mg, 4,25 mmol). La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 5'-fosforimidazolato de adenosina (1,8 g, 4,25 mmol) en tampón de N-etilmorfolina-HCl 0,2 M a pH 7,0 (7 ml). La suspensión (pH 4,5) se trató con cuidado con una solución de HCl 2 M hasta que el precipitado se disolvió completamente (pH 2,8). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se trató con una solución de versenol 1 M hasta que la suspensión se hizo transparente. A continuación, se diluyó hasta 2000 ml con agua, el pH se ajustó a 7,5 y la solución se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el producto del título se aisló como sal de trietilamonio (335 mg, 0,28 mmol, 33 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES) *m/z* 824 [M - H]⁻.

Método B

La sal sódica de 5'-monofosfato de 4-metoxifenil-β-D-ribofuranósido (2,61 mmol) se disolvió en agua (3 ml) y a continuación se añadió MnCl₂ x 2H₂O (1,26 g, 7,83 mmol). La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 5'-trifosforimidazolato de adenosina (4,8 g, 7,8 mmol) en tampón de N-etilmorfolina-HCl 0,2 M a pH 7,0 (7 ml). La suspensión (pH 4,5) se trató con cuidado con una solución de HCl 2 M hasta que el precipitado se disolvió casi completamente (pH 2,0). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se trató con una solución de versenol 1 M hasta que la suspensión se hizo transparente. A continuación, se diluyó hasta 2000 ml con agua y el pH se ajustó a 7,5. La solución resultante se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el producto se aisló como una sal de trietilamonio (136 mg, 0,11 mmol, 4 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES) *m/z* 824 [M - H]⁻.

Ejemplo 9**Preparación del compuesto C**

El Compuesto B como su sal de trietilamonio (335 mg, 0,28 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con tri-*n*-butilamina (2 ml, 8,4 mmol). La solución se enfrió hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se volvió a evaporar dos veces. Este procedimiento se repitió tres veces más con DMF anhidra (20 ml) usando una bomba de aceite. A continuación el residuo se disolvió en 12 ml de DMF anhidra y se añadió yodometano (50 ml, 803 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua (250 ml), y el pH de la solución se ajustó (de 1,2) a 7,5 con bicarbonato de trietilamonio 1 M (pH 11,0). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico proporcionó el producto (105 mg, 12,6 %) y el compuesto de partida no metilado (240 mg) como sales de trietilamonio. El producto se purificó posteriormente mediante RP HPLC y precipitó en forma de su sal sódica (32 mg, 0,035 mmol, 12,6 %). EM (ES): *m/z* 838 [M - H]⁻, 941 [M + C₆H₁₅N]⁺, 1042 [M + 2 x C₆H₁₅N]⁺.

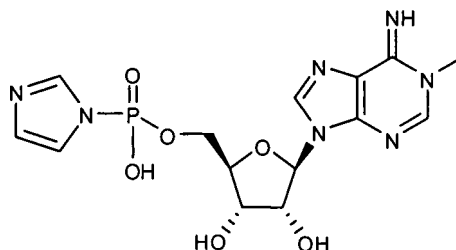
Ejemplo 10**Preparación de 5'-monofosfato de 1-metil-adenosina**

50

La sal sódica de 5'-monofosfato de adenosina (10 g, 24,7 mmol) se disolvió en agua (50 ml). La solución resultante se aplicó a una columna Dowex 50 WX8 (200 ml) en la forma piridinio. A continuación, la columna se lavó con 600 ml de agua-metanol (1:1). El eluato se recogió directamente en una solución agitada, fría de tri-*n*-butilamina (17,6 ml, 74,1 mmol) en metanol. El disolvente se evaporó hasta sequedad, se disolvió de nuevo en metanol y se volvió a evaporar dos veces. Este procedimiento se repitió dos veces más con DMF anhidra (700 ml) usando una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 700 ml DMF anhidra. A continuación se añadió yodometano (50 ml, 803 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se enfrió hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua (1000 ml) y el pH de la solución se ajustó de 1,2 a 7,5 con bicarbonato de trietilamonio 1 M (pH 11,0). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico proporcionó el producto (2,1 g, 23 %) como una sal sódica, y se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional: EM (ES) m/z 362 $[M + H]^+$, 360 $[M + Na]^+$.

Ejemplo 11

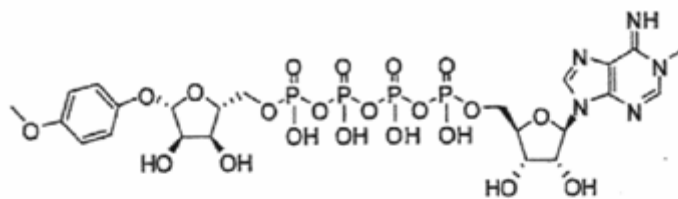
Preparación de 5'-fosforoimidazolato de 1-metiladenosina



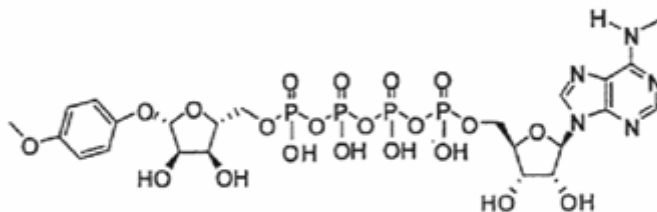
La sal sódica de 5'-monofosfato de 1-metil-adenosina (4 mmol) se disolvió en agua (5 ml), la solución se aplicó a una columna de Dowex 50 WX8 (75 ml) en su forma piridinio, y se eluyó con una mezcla de agua-metanol (1:1, 150 ml). El eluato se añadió directamente de una manera gota a gota a una solución enfriada con hielo, agitada de tri-*n*-butilamina (2,38 ml, 10 mmol) en metanol. La solución se enfrió hasta sequedad, se volvió a evaporar dos veces con metanol, y por último con DMF anhidra (30 ml) usando una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 25 ml de DMF anhidra y a continuación se añadieron imidazol (2,45 g, 36 mmol) 2,2'-ditiopiridina (7,9 g, 36 mmol) y trifetilfosfina (9,4 g, 36 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a 10 ml. A la solución concentrada, se añadieron acetona (50 ml) y solución de perclorato sódico 1 M en acetona (16 ml). La sal sódica de 5'-fosforoimidazolato de 1-metiladenosina se obtuvo (1,9 g, 80 %) en forma de un precipitado de color blanco, que se recogió mediante centrifugación. Se lavó con acetona (3 x 50 ml), se secó en un desecador y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Ejemplo 12

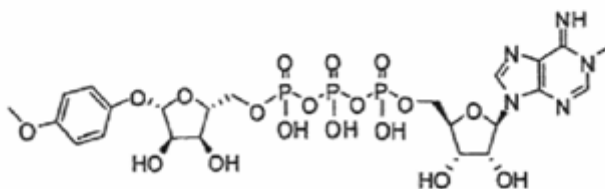
Preparación de los compuestos C, D, y E



Compuesto C



Compuesto D



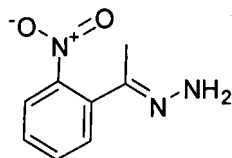
Compuesto E

5 A una solución de sal sódica de 5'-trifosfato de 4-metoxifenil-β-D-ribofuranósido (100 mg, 0,178 mmol) en agua (4 ml), se añadieron MnCl₂ x 2H₂O (143 mg, 0,89 mmol) y tampón de N-etilmorfolina-HCl 0,2 M a pH 7,0 (2 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó con cuidado de 2,0 a 7,0 con una solución de NaOH 2 M. La suspensión resultante se añadió a la sal sódica de 5'-fosforoimidazolato de 1-metiladenosina (1,2 g, 2,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. A continuación, la mezcla de reacción se trató con una solución de versenol 1 M hasta que la suspensión se hizo transparente. A continuación, se diluyó hasta 2000 ml con agua, el pH se ajustó a 7,5 y la solución se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico. A continuación, los productos en bruto resultantes se purificaron mediante RP HPLC y las fracciones que contenían los productos se aplicaron a una columna de cromatografía de intercambio iónico con tampón de bicarbonato de trietilamonio para retirar las sales de tampón de acetato de trietilamonio de la realización de RP HPLC. Los productos se precipitaron como sales sódicas.

15 **Compuesto C:** (19 mg, 0,022 mmol, 12 %): RMN ¹H (D₂O): δ 3,59 (s, 3H, O-CH₃), 3,65 (s, 3H, N1-CH₃), 3,95 - 5,80 (m, 10H, ribosa), 5,23 (s, 1H, H-1''), 5,95 (d, 1H, H-1'), 6,65 (d, 2H, aromático), 6,75 (d, 2H, aromático), 8,25 (s, 1H, heterocíclico), 8,45 (s, 1H, heterocíclico); EM (ES): m/z 838 [M - H]⁻, 941 [M + C₆H₁₅N]⁺.

20 **Compuesto D:** (6,3 mg, 0,0069 mmol, 3,8 %): RMN ¹H (D₂O): δ 3,59 (s, 3H, O-CH₃), 3,65 (s, 3H, N1-CH₃), 3,95 - 5,80 (m, 10H, ribosa), 5,23 (s, 1H, H-1''), 5,95 (d, 1H, H-1'), 6,65 (d, 2H, aromático), 6,75 (d, 2H, aromático), 8,25 (s, 1H, heterocíclico), 8,45 (s, 1H, heterocíclico); EM (ES): m/z 838 [M - H]⁻, 941 [M + C₆H₁₅N]⁺.

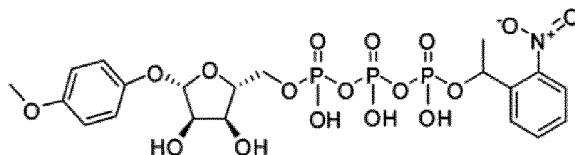
25 **Compuesto E:** (3,7 mg, 0,0046 mmol, 2,5 %): RMN ¹H (D₂O): δ 2,90 (s, 3H, N6-CH₃), 3,59 (s, 3H, O-CH₃), 3,95 - 5,80 (m, 10H, ribosa), 5,20 (s, 1H, H-1''), 5,95 (d, 1H, H-1'), 6,65 (dd, 4H, aromático), 8,20 (s, 1H, heterocíclico), 8,45 (s, 1H, heterocíclico); EM (ES): m/z 758 [M - H]⁻, 861 [M + C₆H₁₅N]⁺.

Ejemplo 13**Preparación de hidrazona de 2-nitroacetofenona**

5

Una solución de 2-nitroacetofenona (12,28 g, 0,074 moles) en etanol (100 ml) se trató con hidrato de hidrazina (10,24 g, 0,163 mol) y ácido acético glacial (4,2 ml, 0,074 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en triclorometano y se extrajo tres veces con agua para eliminar el exceso de hidrato de hidrazina. La evaporación de la fase orgánica proporcionó el producto (11 g, 0,06 mol, 81 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Ejemplo 14***15 Preparación del compuesto F**

20

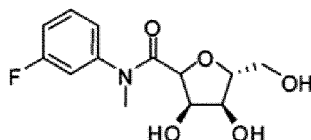
La hidrazona de 2-nitroacetofenona (62,7 mg, 0,35 mmol) en 15 ml de éter dietílico se agitó con MnO_2 activado (250 mg, 2,88 mmol) durante 5 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. (Todas las manipulaciones a partir de este punto en adelante se realizaron en la oscuridad). El MnO_2 se retiró por filtración y el filtrado se añadió a una solución agitada de sal de trietilamonio de 5'-trifosfato de 4-metoxifenil- β -D-ribofuranósido (25 mg, 0,035 mmol) en 15 ml de agua a pH 4,0. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y la evolución de la reacción se controló mediante HPLC analítica. Después de 19 horas, la fase acuosa se separó, se lavó dos veces con éter dietílico (50 ml), y se diluyó hasta 250 ml con agua. A continuación, el pH se ajustó a 7,5 con NaOH 1 M y la solución se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto se purificaron posteriormente mediante cromatografía de RP HPLC. El producto se precipitó en forma de su sal sódica (7 mg, 0,01 mmol, 29 %): RMN 1H (D_2O): δ 1,35 (d, 3H) 3,55 (s, 3H, -OCH₃), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); EM (ES); m/z 644 [$M - H$]⁻, 747 [$M + C_6H_{15}N$]⁺.

25

30

Ejemplo 15**Preparación****35 (3R,4S,5R)-N-(3-fluorofenil)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-N-metiltetrahidrofurano-2-carboxamida**

de



40

El ácido (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-(benzoiloximetil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (ácido 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-alónico, 2 g, 4 mmol) se disolvió en THF anhidro (40 ml) en atmósfera de argón. A esto, se añadió trifetilfosfina (2,1 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente. A esta solución transparente se añadió disulfuro de 2,2'-dipiridilo (1,8 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se añadió 3-fluoro-N-metilánilina (0,7 g, 5,6 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en cloroformo (150 ml), la solución se lavó dos veces con solución de NaOH 0,1 M (100 ml), dos veces con solución de HCl 0,2 M (100 ml), una vez con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se enfrió hasta sequedad y el residuo se volvió disolver en amoníaco metanólico (solución 7 M, 250 ml). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de cloroformo - metanol (3:1) y la evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el

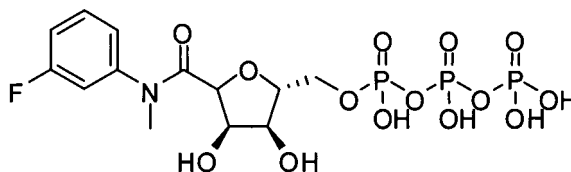
45

compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,5 g, 1,7 mmol, 42 %): EM (ES) m/z 308 $[M + Na]^+$, 284 $[M - H]^-$.

Ejemplo 16

Preparación

5 de **((2R,3S,4R)-5-((3-fluorofenil)(metil)carbamoil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metiltrifosfórico (Compuesto G)** ácido



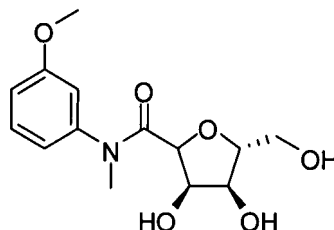
10 La (3R,4S,5R)-N-(3-fluorofenil)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida (N-(2,5-anhidro-D-alonoil)-3-fluoro-N-metilaniлина, 0,27 g, 0,9 mmol) se disolvió en 5 ml de fosfato de trimetilo en atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,4 ml de 2,6-lutidina. Después de 10 minutos, se añadieron 0,15 ml (1,7 mmol) de oxiclورو de fósforo con cuidado. Después de 1 hora, el exceso de $POCl_3$ se retiró al vacío durante 10 minutos. La solución restante del compuesto intermedio de diclorofosfato formado inicialmente se trató a continuación con una resolución 1 M recién preparada de pirofosfato de tri-(n-butil)-amonio (4,5 ml, 4,5 mmol) en DMF. Después de 2 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 0,25 M (pH 7,5). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio un producto en bruto (134 mg) como una sal de trietilamonio, que posteriormente se purificó mediante RP HPLC y precipitó como su sal sódica (120 mg, 0,2 mmol, 22 %): RMN 1H (D_2O): δ 3,27 (s, 3H, N- CH_3), 3,93 - 4,25 (a, m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-5''), 4,31 (t, 1H, H-2'), 4,37 (d, 1H, H-1'), 7,20 (a, m, 3H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático); EM (ES) m/z 524 $[M - H]^-$.

20

Ejemplo 17

Preparación

25 de **(3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-N-(3-metoxifenil)-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida** ácido

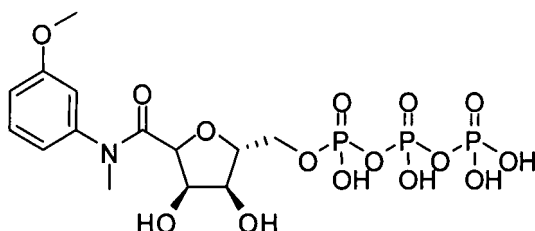


30 El ácido (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-(benzoiloximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico (ácido 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-alónico, 2 g, 4 mmol) se disolvió en THF anhidro (40 ml) en atmósfera de argón. A continuación se añadió trifetilfosfina (2,1 g, 8 mmol), y la mezcla resultante se agitó hasta que se disolvió completamente. Posteriormente, se añadió disulfuro de 2,2'-dipiridilo (1,8 g, 8 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se añadió 3-metoxi-N-metilaniлина (0,7 g, 5,6 mmol) y la aplicación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en cloroformo (150 ml), la solución se lavó dos veces con solución de NaOH 0,1 M (100 ml), dos veces con solución de HCl 0,2 M (100 ml), una vez con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), y se secó (Na_2SO_4). La solución se enfrió hasta sequedad y el residuo se disolvió en una solución 7 M de amoniacó en metanol (250 ml). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se aplicó a una columna de gel de sílice. La elución con una mezcla de cloroformo - metanol (3:1) y la evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,51 g, 1,7 mmol, 42 %): EM (ES) m/z 399 $[M + H + C_6H_{15}N]^+$, 296 $[M - H]^-$.

40

Ejemplo 18

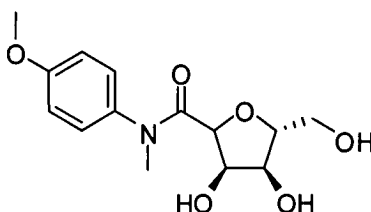
Preparación de **ácido**
 ((2R,3S,4R)-3,4-dihidroxi-5-((3-metoxifenil)(metil)carbamoil)tetrahidrofuran-2-il)metiltrifosfórico (Compuesto H)



La (3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-N-(3-metoxifenil)-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida (N-(2,5-anhidro-D-alonoil)-3-metoxi-N-metil-anilina, 0,256 g, 0,86 mmol) se disolvió en 4 ml de fosfato de trimetilo en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,35 ml de 2,6-lutidina. Después de 10 minutos, se añadieron 0,14 ml (1,55 mmol) de oxicluro de fósforo con cuidado. La agitación continuó durante 1 hora y a continuación el exceso de POCl₃ se retiró al vacío en 10 minutos. La solución restante del compuesto intermedio de diclorofosfato formado inicialmente se trató a continuación con una solución 1 M recién preparada de pirofosfato de tri-(n-butil)-amonio (5,3 ml, 5,3 mmol) en DMF. Después de 2 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 0,25 M (pH 7,5). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio un producto en bruto (95 mg) en forma de una sal de trietilamonio, que posteriormente se purificó mediante RP HPLC y precipitó en forma de su sal sódica (52 mg, 0,1 mmol, 12 %): RMN ¹H (D₂O): δ 3,23 (s, 3H, N-CH₃), 3,81 (s, 3H, O-CH₃), 3,95 - 4,20 (a m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-5''), 4,27 (t, 1H, H-2'), 4,33 (d, 1H, H-1'), 6,94 (d, 1H, aromático), 6,96 (s, 1H, aromático), 7,02 (dd, 1H, aromático), 7,40 (t, 1H, aromático); EM (ES) *m/z* 536 [M - H]⁻.

Ejemplo 19

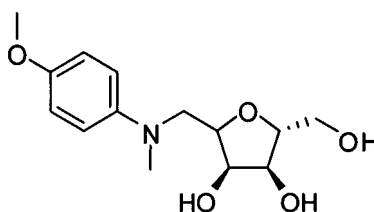
Preparación de **ácido**
 (3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-N-(4-metoxifenil)-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida



El ácido 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-alónico (2 g, 4 mmol) se disolvió en THF anhidro (40 ml) en atmósfera de argón, y se añadió trifetilfosfina (2,1 g, 8 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó hasta que la trifetilfosfina se disolvió completamente y posteriormente se añadió disulfuro de 2,2'-dipiridilo (1,8 g, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se añadió la 4-metoxi-N-metil-anilina (0,768 g, 5,6 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en cloroformo (150 ml) y se lavó dos veces con solución de NaOH 0,1 M (100 ml), dos veces con solución de HCl 0,2 M (100 ml), una vez con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en una solución de amoniaco 7 M en metanol (250 ml) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se aplicó a una columna de gel de sílice. La elución con una mezcla de cloroformo y metanol (3:1) y la evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,77 g, 2,6 mmol, 65 %): EM (ES) *m/z* 320 [M + Na]⁺.

Ejemplo 20

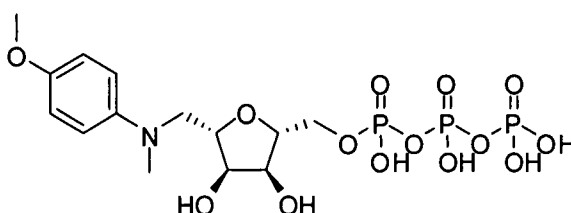
Preparación de (2R,3S,4R)-2-(hidroximetil)-5-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



La N-(2,5-anhidro-D-alonoil)-4-metoxi-N-metil-anilina (0,7 g, 2,4 mmol) se disolvió en THF anhidro (80 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (9,6 ml, 1 M) en THF lentamente durante un periodo de 5 a 7 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A temperatura de reacción se elevó lentamente de 0 °C a temperatura ambiente y la agitación continuó durante un periodo adicional de 2 horas. La evolución de la reacción se controló mediante HPLC y la reacción se interrumpió con cuidado con agua (300 ml) y se ajustó a pH 7,5 con HCl 1 M. Los sólidos se separaron por centrifugación y el residuo se lavó con agua (2 x 50 ml). Las soluciones combinadas se evaporaron al vacío y el residuo se trató con metanol (100 ml). El sólido restante se separó de nuevo mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC y la evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (170 mg, 0,6 mmol, 25 %): EM (ES) m/z 284 [M + H]⁺, 306 [M + Na]⁺.

Ejemplo 21

Preparación de ácido
 15 **((2R,3S,4R)-3,4-dihidroxi-5-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-2-il)metiltrifosfórico (Compuesto J)**



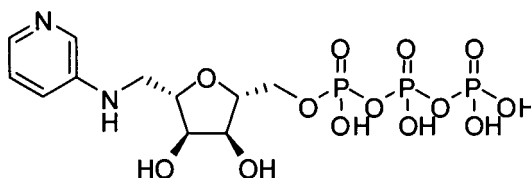
20 El ((2R,3S,4R)-2-(hidroximetil)-5-(((4-metoxifenil)(metil)amino)metil)tetrahidrofurano-3,4-diol (50 mg, 0,18 mmol) se disolvió en 3 ml de fosfato de trimetil en atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y después de 10 minutos, se añadieron 30 µl (0,3 mmol) de oxiclورو de fósforo con cuidado. Después de 1 hora, el exceso de POCl₃ se retiró al vacío durante 10 minutos. La solución restante del compuesto intermedio de diclorofosfato formado inicialmente se trató a continuación con una solución 1 M recién preparada de pirofosfato de tri-(n-butil)-amonio (0,9 ml, 0,9 mmol) en DMF. Después de 2 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 0,25 M (pH 7,5). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio un producto en bruto (100 mg) en forma de una sal de trietilamonio, que posteriormente se purificó mediante RP HPLC y precipitó en forma de su sal sódica (28 mg, 0,047 mmol, 26 %): RMN ¹H (D₂O): δ 2,89 (s, 3H, N-CH₃), 3,70 (s, 3H, O-CH₃), 3,45 - 3,55 (a, m, 2H), 4,0 - 4,1 (a, m, 5H), 4,28 (t, 1H, H-1'), 6,97 - 7,05 (a, m, 4H, aromático); EM (ES) m/z 522 [M - H]⁻.

30

Ejemplo 22

Ácido **((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-((piridin-3-ilamino)metil)tetrahidrofurano-2-il)metiltrifosfórico (Compuesto K)**

35

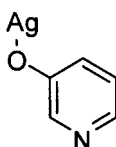


40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 21 (Compuesto J). RMN ¹H (D₂O): δ 2,89 (s, 3H, N-CH₃), 3,70 (s, 3H, O-CH₃), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 4,0 - 4,1 (m, 4H), 4,15 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,95 - 7,10 (a, m, 2H, aromático), 7,90 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H); EM (ES) m/z 479,2 [M - H]⁻.

Ejemplo 23

Preparación de 3-hidroxipiridina, sal de plata

45

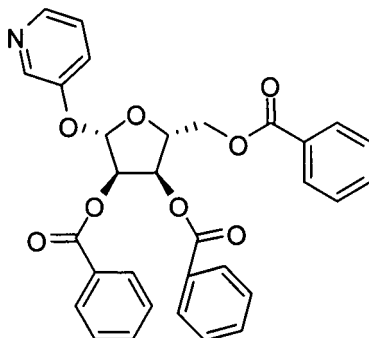


Todas las operaciones se realizaron en una campana extractora en la oscuridad. El nitrato de plata (1,7 g, 10 mmol) se disolvió en 8 ml de agua y se añadió a una solución de 3-hidroxipiridina (951 mg, 10 mmol) en 20 ml de una solución

acuosa de hidróxido sódico (400 mg, 10 mmol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, etanol, y a continuación con éter dietílico. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (2,0 g, 9,9 mmol, 99 %).

5 Ejemplo 24

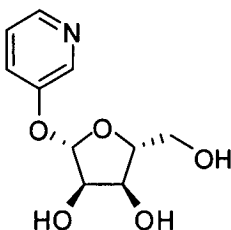
Preparación de 3-piridil 2,3,5-tri-O-benzoil-p-D-ribofuranósido



10 El cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil β -D-ribofuranosilo (2,3 g, 4,8 mmol) se secó de forma azeotrópica con tolueno (2 x 20 ml), se volvió a disolver en 20 ml de tolueno seco y se añadió a una suspensión de sal de plata de 3-hidroxipiridina (1,95 g, 9,55 mmol) secada de forma azeotrópica (2 x 20 ml de tolueno) en 200 ml de tolueno y se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la
15 solución se evaporó hasta sequedad al vacío. A continuación el residuo se disolvió en tolueno (100 ml) y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo, comenzando con tolueno puro, a continuación con una mezcla de tolueno-acetonitrilo a 100:3 y por último metanol puro) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color negro (0,92 g, 1,7 mmol, 35 %).

20 Ejemplo 25

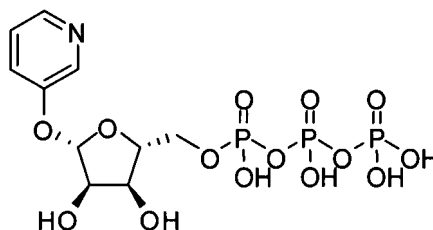
Preparación de 3-piridil- β -D-ribofuranósido



25 En un frasco de presión (Sigma-Aldrich), se disolvió 3-piridil 2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranósido (0,92 g, 1,7 mmol) se disolvió en 50 ml de una solución de amoníaco (33 %) en agua. La solución se agitó durante 20 horas a 60 °C. La solución se enfrió hasta sequedad. El residuo se disolvió en 80 ml de cloroformo-acetonitrilo (3:1) y se aplicó a una columna de gel de sílice. La elución con una mezcla de CHCl₃-CH₃CN (3:1) y la evaporación de las fracciones
30 apropiadas proporcionó el producto en bruto (0,3 g) que se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 1,3 mmol, 76 %): EM (ES) m/z 250 [M + Na]⁺.

Ejemplo 26

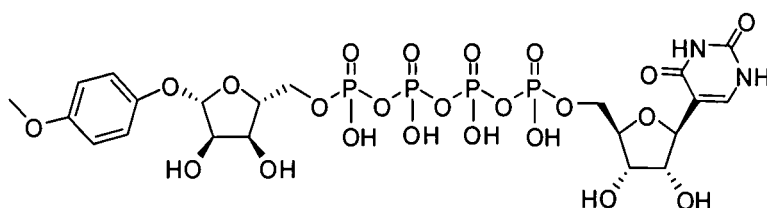
35 Preparación de 5'-trifosfato de 3-piridil- β -D-ribofuranósido (Compuesto M)



El 3-piridil-β-D-ribofuranósido (0,97 g, 0,43 mmol) se disolvió en 5 ml de fosfato de trimetilo en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,17 ml de 2,6-lutidina. Después de 10 minutos, se añadieron 70,1 μl (0,77 mmol) de oxiclورو de fósforo con cuidado. Después de 1 hora, el exceso de POCl₃ se retiró al vacío durante 10 minutos. La solución restante del compuesto intermedio de diclorofosfato formado inicialmente se trató a continuación con una solución 1 M recién preparada de pirofosfato de tri-(n-butil)-amonio (2,1 ml, 2,1 mmol) en DMF. Después de 2 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de tampón de bicarbonato de trietilamonio 0,25 M (pH 7,5). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico dio un producto en bruto (108 mg) en forma de una sal de trietilamonio, que posteriormente se purificó mediante RP HPLC y precipitó en forma de su sal sódica (50 mg, 0,09 mmol, 21 %): RMN ¹H (D₂O): δ 4,07 - 4,14 (m, 2H, H-5', H-5''), 4,30 (m, 1H, H-4'), 4,39 (m, 1H, H-3'), 4,55 (m, 1H, H-2'), 5,70 (a, s, 1H, H-1'), 7,45 (m, 1H, aromático), 7,61 (a, d, 1H, aromático), 8,23 (a, s, 1H, aromático), 8,34 (a, s, 1H, aromático); EM (ES) *m/z* 466 [M - H]⁻.

Ejemplo 27

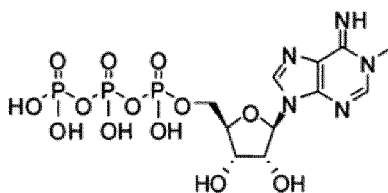
15 Preparación del Compuesto N



La sal sódica de 5'-trifosfato de 4-metoxifenil-β-D-ribofuranósido (131 mg, 0,23 mmol) se disolvió en agua (0,5 ml), y se añadió MnCl₂ x 2H₂O (186 mg, 1,15 mmol). A continuación, se añadió una solución de 5'-fosforimidazolato de pseudouridina (442 mg, 1,15 mmol) en tampón de N-etilmorfolina-HCl 0,2 M a pH 7,0 (3 ml). El pH de la suspensión resultante se ajustó con cuidado de 2,0 a 6,0 con una solución de NaOH 2 M. La suspensión se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución de versenol 1 M hasta que la suspensión se hizo transparente. A continuación, se diluyó hasta 2000 ml, el pH se ajustó a 7,5, y la solución se pasó a través de una columna de cromatografía de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto se purificaron posteriormente mediante cromatografía de RP HPLC. El producto del título precipitó en forma de su sal sódica (12 mg, 0,013 mmol, 6 %): RMN ¹H (D₂O): δ 3,65 (s, 3H), 3,90 - 4,50 (m, 11H), 5,34 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,60 (s, 1H); EM (ES): *m/z* 801 [M - H]⁺.

30 Ejemplo 28*

Preparación de 5'-trifosfato de 1-metil-adenosina (Compuesto P)



La sal sódica de 5'-trifosfato de adenosina (10 g, 17,6 mmol) se disolvió en agua (50 ml). La solución se aplicó a una columna 50 WX8 (200 ml) en la forma piridinio. Mayo se inicia la continuación, la columna se lavó con 600 ml de agua-metanol (1;1). La fracción eluida se llevó directamente a una solución agitada fría de tri-n-butilamina (37,7 ml, 158,4 mmol) en metanol. La solución se enfrió hasta sequedad, se disolvió en metanol y se volvió a evaporar dos veces. A continuación con este procedimiento se repitió dos veces con DMF anhidra (700 ml) en una bomba de aceite. El residuo se disolvió en 700 ml de DMF anhidra. A continuación, se añadió yodometano (17,5 ml, 281 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se enfrió hasta sequedad, el residuo se disolvió en agua (1000 ml) y el pH de la solución se ajustó de 1,2 a 7,5 con bicarbonato de trietilamonio 1 M (pH 11,0). La purificación mediante cromatografía de intercambio iónico en dos lotes de 5 mmol proporcionó el producto en bruto en forma de una sal de trietilamonio. El producto del título precipitó en forma de su sal sódica (0,44 mmol, 18 %): RMN ¹H (D₂O): δ 3,75 (s, 3H, N1-CH₃), 4,00 - 4,20 (m a, 2H, H-5', H-5''), 4,24 (m, 1H, H-4'), 4,45 (m, 1H, H-3'), 4,65 (m, 1H, H-2'), 6,00 (d, 1H, H-1'), 8,35 (s, 1H, heterocíclico), 8,50 (s, 1H, heterocíclico); EM (ES) *m/z* 521,9 [M + H]⁺.

50 Ejemplo 29

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden someter a ensayo para su capacidad para provocar la actividad del receptor P2Y₂ usando ensayos de acumulación de IP1 *in vitro*, movilización de calcio intracelular, producción de moco y frecuencia del ritmo ciliar, corriente de cortocircuito *ex vivo* y transporte de fluidos para P2Y₂ y otros ensayos de actividad del receptores P2Y, como se describe a continuación.

Ensayos basados en células

Ensayos de movilización del calcio intracelular y mediciones de cloruro

5 Se cultivan células epiteliales del tracto gastrointestinal o de otro modo células transfectadas que expresan P2Y2 de forma estable durante una noche hasta confluencia. El día antes del experimento, las células en fase semilogarítmica se desprenden con PBS-EDTA y se vuelve a suspender en medio sin antibióticos a $2,5 \times 10^5$ células/ml. A continuación, las células (100 μ l) se distribuyen en una placa de 96 pocillos (Perkin Elmer, n.º 6005182) y la placa se incuba durante una noche en una incubadora de cultivo celular. A la mañana siguiente, el medio se drena y se añaden
 10 100 μ l de solución de colorante (Fluo-4 AM 5 μ M, Probenicid 2,5 mM, 1 mg/ml de ácido plurónico, BSA al 0,1 %, NaCl 135 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, Glucosa 5,6 mM, gelatina al 0,05 %, pH 7,4). A continuación, la placa se incuba durante 1 hora a 37 °C en una incubadora de cultivo celular. El medio se drena y los pocillos se lavan dos veces con tampón A (Probenicid 2,5 mM, 1 mg/ml de ácido plurónico, BSA al 0,1 %, gelatina al 0,05 %, NaCl 135 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, Glucosa 5,6 mM, pH 7,4). Los pocillos
 15 se llenan con 50 μ l de tampón A y la placa se incuba durante 20 min. a temperatura ambiente en la oscuridad (para los ensayos de apirasa, la apirasa se añade durante esta etapa a una concentración final de 10 unidades/ml. Los agonistas se diluyen en tampón A y se inyectan con el sistema de inyección de la máquina de lectura (FDSS6000 de Hamamatsu Photonics). Los cambios en la fluorescencia se registran durante 18 segundos y se generan curvas de dosis-respuesta mediante la representación de las concentraciones de ligando con respecto a la proporción de
 20 señal/ruido.

Ensayo de acumulación de IP_1 (kit IP-one HTRF)

25 Las células en la fase semilogarítmica se recogen con PBS-EDTA, se lavan y se vuelve no suspender en medio sin antibióticos a una concentración de 2×10^5 células/ml. A continuación, las células (200 μ l o 40.000 células) se distribuyen en una placa de 96 pocillos (Cellstar, Greiner, 655083). La placa se incuba durante una noche a 37 °C en una incubadora de cultivo celular. A la mañana siguiente, el medio se retira y se sustituye por 50 μ l de agonista diluido en el tampón de estimulación proporcionado con el kit IP-one (CisBio, 621P1PEB). La placa se incuba durante 1 h a 37 °C en una incubadora de cultivo celular. A continuación se añaden a cada pocillo 25 μ l del anticuerpo diluido en
 30 tampón de lisis. Se añaden a cada pocillo 25 μ l del IP_1 -d2 diluido en tampón de lisis y las placas se incubaron durante 1 h. a temperatura ambiente. A continuación, la placa se lee en un Rubystar y se generan curvas de dosis-respuesta mediante la representación de las concentraciones de ligando con respecto a la proporción de DeltaF.

Ensayos de detección de la producción de moco

35 El aumento de la secreción de moco a partir de la superficie luminal de las preparaciones de epitelio se determina mediante el aumento en la tinción con ácido peryódico y reactivo de Schiff (PAS). El aumento de la secreción de moco inducido por P2Y2 también se verificó mediante ensayos de ELISA (Ensayo de Inmunoabsorción Unido a Enzima) usando anticuerpos específicos de mucina. Como alternativa, las células de epitelio traqueal primario, bronquial o
 40 gastrointestinal se cultivan con medio de crecimiento epitelial (Clonetics, medio de base de kit agujereado CC-3170 BEGM además de otros suplementos). Después de su exposición a un agonista de P2Y2, la producción de mucina se detecta mediante ELISA.

Ensayos de frecuencia del ritmo ciliar

45 Los efectos de un agonista de P2Y2 en la actividad ciliar se pueden determinar en células del epitelio nasal ciliadas humanas individuales usando técnicas descritas por Geary *et al.*, 1995; y Morse *et al.*, 2001. En resumen, las células epiteliales se recuperan de digestiones con proteasa de turbinatos nasales humanos obtenidas a través de las
 50 Instalaciones del Centro de Cultivo Tisular del Centro de Investigación y Tratamiento de Fibrosis Quística/Pulmonar en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. Las células se siembran en soportes de cultivo celular Transwell-Col de Costar de 12 mm a una densidad de 300.000 células/ cm^2 y se incuban durante una noche en medio de cultivo suplementado con hormonas (Gray *et al.*, 1996) a 37 °C en una atmósfera de aire (5 % de CO_2), tras lo cual las células no adherentes se retiran lavando para revelar plantas pequeños del epitelio superficial como grupos
 55 pequeños de células ciliadas que se habían unido al sustrato. Estas preparaciones se usan en 4 días. Los soportes de cultivo celular Transwell-Col que portan explantes epiteliales se montan en una cámara en la plataforma de un microscopio invertido, superfundido de forma luminal, y calentado (35 grados Celsius) como se ha descrito previamente en Morse *et al.*, 2001. La superfusión de control y la solución de baño serosa es bicarbonato de
 60 Krebs-Ringer (KRB) con la siguiente composición: NaCl 125 mM, KCl 5,2 mM, MgCl_2 1,2 mM, CaCl_2 1,2 mM, NaHCO_3 25 mM, TES 10 mM, glucosa 5 mM (pH 7,4 cuando se gasifica con un 5 % de CO_2). Las células ciliadas nativas, explantadas se visualizan mediante microscopía de contraste de fase usando un microscopio IM de Zeiss (Carl Zeiss Inc., Thornwood, NY) y objetivo número 32, y la imagen se controla con una videocámara con dispositivo acoplado a carga monocromo Dage 72 (Dage-MTI, Michigan City, IN). La frecuencia del ritmo ciliar (CBF) se determina usando un
 65 fotosensor colocados sobre la imagen de una célula individual en la cara del monitor de video para detectar el ritmo ciliar, como se ha descrito previamente en Morse *et al.*, 2001. Todos los experimentos, los cultivos se equilibran con 1,5 h de superfusión con KRB. A continuación, cada preparación se somete a dos periodos iniciales de 10 minutos y periodos de estimulación agonista, primero con una concentración variable del compuesto agonista, a continuación

con UTP 100 μ M como el agonista, con datos registrados cada minuto para la determinación de CBF. Un periodo de lavado con KRB de 30 minutos separa la estimulación del agonista a partir del segundo periodo de medida inicial. Después de análisis de transformación de Fourier rápida para cada experimento, los datos de CBF resultantes se normalizan al respectivo valor inicial medio.

5

Preparaciones conjuntivales y ensayos de corriente de cortocircuito I_{sc}

Los conejos designados se sacrifican con una solución de pentobarbital sódico. Los ojos, incluyendo los párpados se enuclean inmediatamente a lo largo de la órbita superior e inferior. Solamente se usan las recién preparaciones diseccionadas, y esto implica que solamente se usa uno de los ojos de un conejo dado para cada experimento. El globo ocular se coloca en un soporte semiesférico Lucite, en el que se asegura en su lugar mediante vacío. A continuación, los párpados se levantan, lo que da como resultado la ampliación de la conjuntiva, formando un cilindro. Los párpados se suturan a un soporte circular sostenido en un manipulador. El soporte se ajusta para mantener la conjuntiva en forma cilíndrica, con el epitelio cubriendo la superficie interna. El interior del cilindro conjuntival se llena con solución de Tyrode (37 °C) calentada previamente, y tejidos subconjuntivales y los músculos extraoculares se recortan hacia la parte exterior. A continuación, el cilindro conjuntival se corta abierto desde uno de los cantos hasta el limbo corneal verticalmente, seguido de corte a lo largo del limbo. En este momento, toda la conjuntiva obtenida de este modo, incluyendo las secciones bulbar y fórnix libres más la conjuntiva palpebral todavía unida a los párpados, se coloca en una placa con solución de Tyrode a 37 °C y se gasifica con aire-5% de CO₂. Con la ayuda de un microscopio de disección, la conjuntiva palpebral se disecciona de los párpados, lo que proporciona el aislamiento de toda la conjuntiva en una pieza. Estas mediciones de I_{sc} se realizan con un sistema Ussing [World Precision Instruments (WPI), Sarasota, FL]. La preparación de epitelio conjuntival de conejo aislado se fija en un modelo de cámara CHM2 WPI. Las soluciones se burbujan con aire-5 % de CO₂ y se mantienen a 37 °C, usando las elevaciones de vidrio con camisa térmica del sistema. El I_{sc} es a través de los tejidos se mide usando una fijación de voltaje-corriente WPI DVC 1000 de cuatro electrodos.

10

15

20

25

Ensayos de transporte de fluido

Las preparaciones de epitelio conjuntival o gastrointestinal de conejo aislado se montan en un inserto formado por dos anillos planos de Lucite, uno de los cuales tienen una malla de acero inoxidable para soportar el tejido. El inserto se fija entre dos cámaras llenas de fluido con camisa térmica (37 °C). La cámara lateral de la mucosa (parte superior) se tapona y está en contacto con el exterior a través de un trozo de tubo estrecho (para minimizar la evaporación); la cámara serosa (parte inferior) está cerrada excepto para el detector, también incluido para minimizar la evaporación. La tasa de fluido que atraviesa la preparación se determina manteniendo constante el volumen de la cámara lateral del estroma. El detector de contacto de microelectrodo se activa con variaciones de volumen de 1-3 nl; para evitar su obstrucción, el voltaje se limita a 100 mV. La salida de voltaje del nanoinyector es proporcional al volumen inyectado o (retirado) por la jeringa en cada ciclo; tal salida va a un grabador de diagrama de tipo lápiz y a un ordenador en modo de oscilógrafo. Para su funcionamiento, el método requiere que el tejido se aplique frente a su soporte mediante una cabeza de presión. Además, si esa cabeza de presión es de 1,5 cm de H₂O, son posibles artefactos de capilaridad en el detector. Por lo tanto, las posiciones relativas de la cámara y el detector son de modo que la diferencia de presión hidrostática (mucosa menos estroma) a través de la preparación de conjuntiva sea de 3,0 cm de H₂O.

30

35

40

45

Los valores de CE₅₀ para ciertos compuestos se obtuvieron a través de un ensayo de acumulación de IP1 (kit IP-one HTRF), como se ha descrito anteriormente. Los datos se proporcionan en la siguiente Tabla.

Compuestos	+++ (< 500 nM)	(500-1000 nM)	+ (> 1000 nM)
Compuesto C	X		
Compuesto D	X		
Compuesto E			X
Compuesto J			X
Compuesto K			X
Compuesto M			X
Compuesto N		X	
Compuesto P	X		

Ejemplo 30

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden someter a ensayo para su capacidad para aumentar el tránsito intestinal y por lo tanto para tratar el estreñimiento, como se describe a continuación.

50

Parte I: El compuesto C aumenta el tránsito intestinal en ratones, medido como tiempo hasta el primer gránulo de color rojo.

El efecto del compuesto C en el tránsito GI total se midió en ratón y se comparó con el vehículo para demostrar que el compuesto aumenta la tasa de tránsito gastrointestinal (GI). En resumen, a los ratones se les administró una comida que contenía colgantes de color rojo absorbible (carmín) y se controló durante 3 horas. Las heces se recogieron y el tiempo de expulsión se registró. Las heces se pesaron recién recogidas y de nuevo después durante una noche de secado. El tiempo hasta las primeras heces coloreadas de rojo se usó como una medición del tiempo de tránsito GI total. El peso total de las heces húmedas y secas se usó como una medición de la secreción de fluido.

Los ratones Balb/C macho se tuvieron en ayunas durante una noche acceso libre a agua. A continuación se les dio acceso a comida y agua durante 30 minutos. Por último, se desplazaron a jaulas de plástico sin acceso a alimento o agua. Después de 1 hora, cada ratón se alimentó con una comida líquida de un 0,5 % de metilcelulosa (peso con respecto a volumen p/v) en agua que contenían un 3 % de colorante carmín (p/v) así como dos es el compuesto de ensayo a 5 y 50 mg/kg (10 ml/kg) con una aguja de sonda. Los animales de control recibieron solamente vehículo. Cada animal se mantuvo en una jaula individual durante las siguientes 3 horas. El tiempo de expulsión de cada una de las heces se registró a los 5 segundos más cercanos. Cada una de las heces se colocó en un vial tarado y el vial se tapó. Las heces recién recogidas se pesaron y los viales se mantuvieron sin tapar durante una noche a 37 °C. A continuación, las heces se pesaron de nuevo. Los tiempos medios hasta las primeras heces de color rojo para animales dosificados con vehículo y compuesto se compararon usando un ensayo t de Student (dos lados, varianza desigual). Un valor P de 0,05 o inferior se consideró estadísticamente significativo. Una comparación similar se realizó para el peso total de las heces recién recogidas, heces secas, y contenido de agua usando un ANOVA de una vía con ensayo posterior de Dunnett. Un valor de P de 0,05 se consideraba estadísticamente significativo.

Como se observa en las Figuras 1 y 2, el compuesto C aumenta de forma dependiente de la dosis el tránsito GI cada vez a medida que disminuye el primer gránulo de color rojo con un aumento de la dosis. El examen del peso total de las heces producidas durante 3 horas, como se ha descrito en el protocolo mencionado anteriormente, muestra un aumento dependiente de la dosis en las heces húmedas, y secas, así como en el contenido de agua.

Parte II: El compuesto C aumenta el tránsito colónico en ratones

Para sondear adicionalmente el mecanismo de acción del Compuesto C en el tránsito gastrointestinal (GI), el efecto del compuesto en el tiempo de tránsito en estómago, intestino delgado, e intestino grueso se midió en dos experimentos separados.

Retención gástrica y tránsito del intestino delgado

Los ratones Balb/C macho se mantuvieron en ayunas durante una noche con acceso libre a agua. A continuación, el agua se retiró durante 30 minutos. Cada ratón se alimentó posteriormente con sonda con una comida líquida de un 0,5 % de metilcelulosa (peso con respecto a volumen p/v) y un 10 % de aceite de maíz (volumen con respecto a volumen v/v) en agua que contenía 5-10 μ Ci un marcador radiactivo de coloide de Tc-azufre no absorbible así como el compuesto C en dosis entre 2 y 50 mg/kg (10 ml/kg), o lubiprostona a 100 μ g/kg. Un grupo fue dosificado con tegaserod (100 μ g/kg) inyectado ip justo antes de recibir el vehículo por sonda oral. Los animales de control recibieron solamente el vehículo. Los animales se sacrificaron 30 minutos después de la dosificación y el tracto GI se extirpó del estómago hacia abajo. Se hizo el recuento del estómago solo. El intestino delgado se amplió y se cortó en 10 trozos de tamaños iguales, etiquetados de 1 a 10 desde el estómago al ciego. Se hizo el recuento de la radiactividad de cada trozo del intestino delgado, y el estómago. El centro geométrico (GC) del intestino delgado se calculó de acuerdo con $GC = (\sum (i \times C_i)) / (\sum C_i)$, en la que i es la etiqueta del segmento (de 1 a 10) y C es el número de recuentos. La GC es un número entre 1 y 10. Cuanto más cercano a 10 es la GC, más rápido es el tránsito del intestino delgado. La retención gástrica se calculó como el porcentaje del recuento de la dosis total. Las GC y las retenciones gástricas se compararon entre los grupos de dosis y vehículo usando un ensayo t de Student. Un valor de P inferior a 0,05 se consideraba estadísticamente significativo, tal como se representa en las Figuras 3-5.

Tránsito del intestino grueso

Los ratones Balb/C macho se mantuvieron en ayunas durante una noche con acceso libre a agua. A continuación, el agua se retiró durante 30 minutos. Cada ratón se alimentó posteriormente con sonda con una comida líquida de un 0,5 % de metilcelulosa (peso con respecto a volumen p/v) y un 10 % de aceite de maíz (volumen con respecto a volumen v/v) en agua que contenía 5-10 μ Ci un marcador radiactivo de coloide de Tc-azufre no absorbible así como el compuesto C a dosis de 5, 10 y 50 mg/kg (10 ml/kg), o lubiprostona a 100 μ g/kg. Un grupo fue dosificado con tegaserod (100 μ g/kg) inyectado ip justo antes de recibir el vehículo por sonda oral. Los animales de control recibieron solamente el vehículo. Los animales se mantuvieron durante 30 minutos en jaulas vacías y a continuación se les proporcionó acceso a alimento y agua a voluntad. A continuación se sacrificaron 2,5 horas después de la dosificación y su tracto GI se extirpó del estómago hacia abajo. Se hizo el recuento del estómago solo. El intestino delgado se amplió y se cortó en 3 trozos de tamaños iguales, etiquetados de 1 a 3 desde el ciego al recto. Se hizo el recuento de cada sección igualmente. Las heces, etiquetadas 4, se recogieron, se pesaron y se hizo el recuento. El centro

geométrico (GC) de la parte del intestino delgado/heces del tracto GI se calculó de acuerdo con $GC = (\sum (i \times C_i)) / (\sum C_i)$, en la que i es la etiqueta del segmento (de 1 a 4) y C es el número de recuentos. El GC es un número entre 1 y 4. Cuanto más cercano a 4 es el GC, más rápido es el tránsito intestinal. Para cada grupo de dosis se usaron entre 7 y 12 ratones. La retención gástrica se calculó como el porcentaje del recuento de la dosis total. Las retenciones gástricas entre animales dosificados con compuesto y dosificados con vehículo se compararon usando un ensayo de ANOVA de una vía y un ensayo posterior de Dunnett. Las GC y los pesos de las heces se compararon entre animales dosificados con compuesto y con vehículo usando una metodología estadística similar. En todos los casos, un valor de P inferior a 0,05 se consideraba estadísticamente significativo.

10 Como se observa en las figuras 6-9, el compuesto C aumenta el tránsito GI de una manera dependiente de la dosis ya que el centro geométrico del intestino grueso aumenta al aumentar la dosis. Parece que el compuesto C tiene un efecto estadísticamente significativo a dosis de 10 mg/kg y más elevadas. El efecto observado a una dosis de 5 mg/kg es equivalente al obtenido con dosis de lubiprostona (0,1 mg/kg) y tegaserod (0,1 mg/kg) que anteriormente se ha establecido que son eficaces. La misma eficacia dependiente de la dosis se observa en un aumento dependiente de la dosis del % de radiactividad total a partir de una dosis de 5 mg/kg hasta un porcentaje equivalente al obtenido con lubiprostona y tegaserod. Una conclusión similar se puede hacer a partir del peso total de las heces. Por último, parece que el compuesto C no tiene prácticamente ningún efecto sobre la retención gástrica a dosis de hasta 50 mg/kg, a diferencia de la lubiprostona que parece responsable de un retraso significativo del vaciado gástrico.

20 **Parte III: Estabilidad del compuesto C en Fluidos Intestinales de Rata**

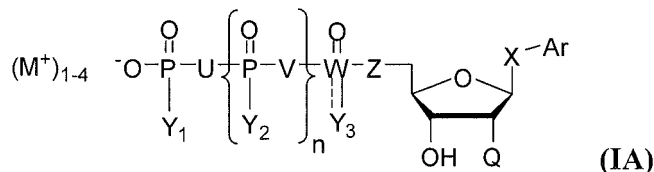
La estabilidad de un compuesto, por ejemplo, el compuesto C, en el tracto gastrointestinal (GI) se puede determinar disolviendo el compuesto en fluidos GI de rata y evaluando la composición de la mezcla resultante con un método de CL-EM. La semivida del compuesto se puede determinar mediante el ajuste de los datos a un modelo de desintegración exponencial.

Por ejemplo, el compuesto C se disuelve en PBS a $\sim 100 \mu\text{M}$. Los fluidos intestinales de rata (yeyuno y colon) se pueden obtener en Bioreclamation, Inc. (Hicksville, NY). La estabilidad del compuesto C también se puede evaluar a pH bajo (pH = 3,2; campo de glicina 0,1 M). Tanto la solución de reserva como los fluidos de rata se incuban a 37°C durante ~ 30 minutos antes de iniciar el estudio. Después de ~ 30 minutos, una alícuota de $10 \mu\text{l}$ de la solución de reserva del compuesto C se añade a $100 \mu\text{l}$ de fluido intestinal. La mezcla se somete a la agitación vorticial breve y se toman muestras de inmediato para análisis de LC/EM (Chromasil C18, $4,6 \times 50 \text{ mm}$; disolvente A: ácido acético 20 mM, 0,025 % en v/v de dimetilhexilamina, pH = 7,4 ajustado con hidróxido de amonio, 5 % en v/v de metanol; disolvente B: 70 % de metanol, 30 % de disolvente A en v/v; 0,8 ml/min; gradiente de un 2 % a un 60 % de B y a continuación de un 60 % a un 95 % de B y de nuevo a un 2 %; detección mediante electronebulización en modo ión individual a M-1 u 838,4 a.m.u.). Las muestras de la mezcla se pueden tomar de forma automática y se pueden analizar cada 5 a 15 minutos. Los cromatogramas se integran, y el área del pico con respecto al tiempo se representa y se ajusta a una curva de desintegración monoexponencial. La estabilidad se puede informar como semivida, $t_{1/2}$ (en horas).

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA:



5

incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10

Ar es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino, o di-alquilamino; con la condición de que cuando

15

X sea O, **Ar** ni es fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;

X se selecciona entre O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, y -(CH₂)_mX¹-;

X¹ es O, S, S(O), S(O₂), o N(R');

R' es H, alquilo, o aralquilo;

Q se selecciona entre H; OH; alcoxi inferior; halo; mono, di o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; y dialquilamino inferior;

20

U y **V** cada uno representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; metileno; o mono o dihalometileno;

Y₁, **Y₂**, e **Y₃** cada uno representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquiloxi, o cicloalquiloxi;

25

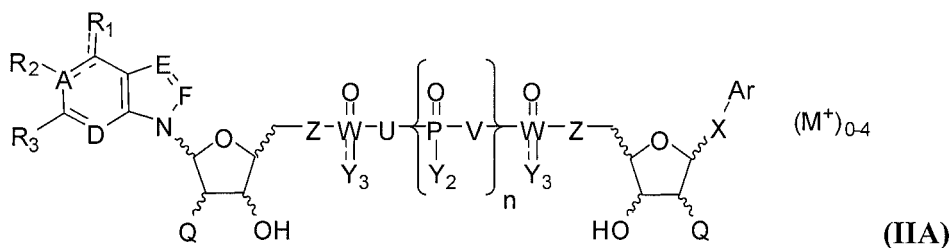
Z es O, NH, o un dirradical de alquilamino inferior;

m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;

W es P o S, con la condición de que cuando **W** sea S, **Y₃** es O; y **M** es H o un catión que forma sal; e inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

2. Un compuesto de fórmula IIA:

30



incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

35

A, **D**, y **E** son independientemente N, C(R₅), o CH;

F es N o C(R₄);

40

R₁ es H, oxo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, imino, imino sustituido con alquilo inferior, tioalquilo inferior, arilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido con alquilo inferior;

R₂ está ausente o se selecciona entre alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo, y cicloalquilo;

R₃ y **R₄** son independientemente H, tioalquilo inferior, alquilo inferior sustituido, o alquilo sin sustituir;

R₅ es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo sustituido con alquilo inferior, aralquilo, o cicloalquilo;

45

Ar es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino, o di-alquilamino; con la condición de que cuando **X** sea O, **Ar** no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;

X es un enlace o se selecciona entre O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, y -(CH₂)_mX¹-;

X¹ es O, S, S(O), S(O₂), o N(R');

50

R' es H, alquilo, o aralquilo;

Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono, di o trihalometilo;

amino; alquilamino inferior, o dialquilamino inferior;

U y **V** cada uno representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; metileno; o mono o dihalometileno;

Y₂ e **Y₃** cada una representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquiloxi, o cicloalquiloxi;

M es H o un catión que forma sal;

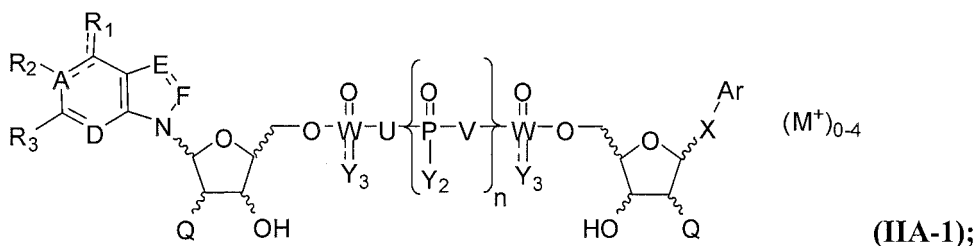
Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH, o un dirradical de alquilamino inferior;

m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;

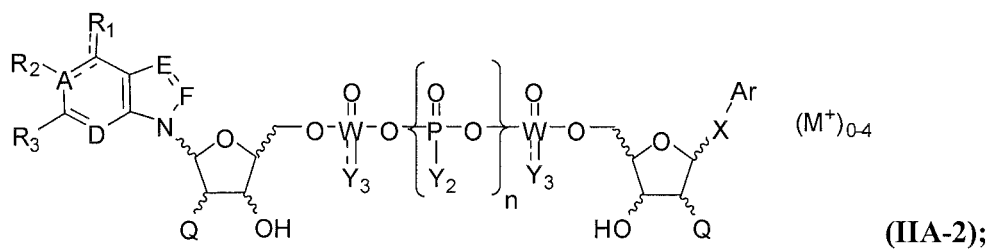
W es **P** o **S**, con la condición de que cuando **W** sea **S**, **Y₃** es O; e

inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

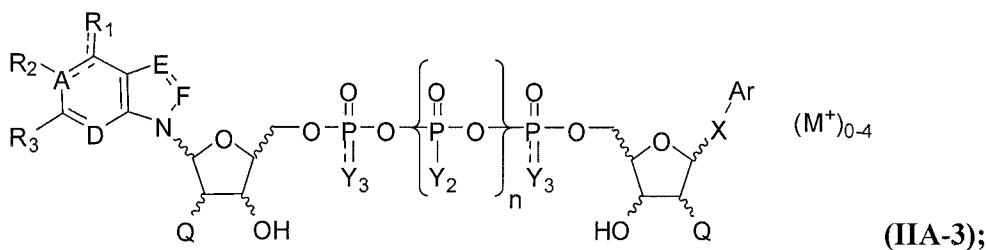
3. El compuesto de la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula IIA-1:



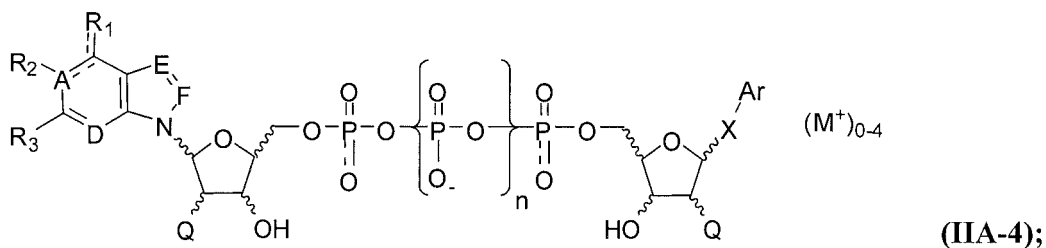
o un compuesto de fórmula IIA-2:



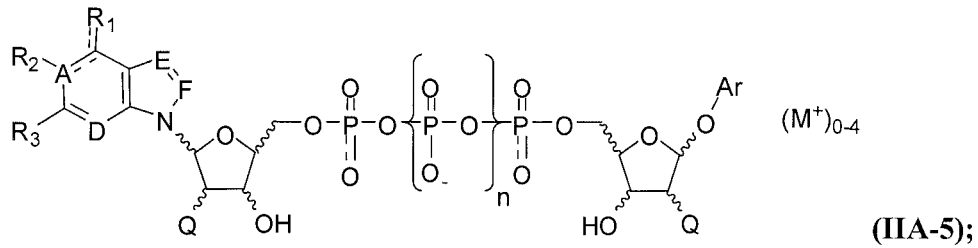
o un compuesto de fórmula IIA-3:



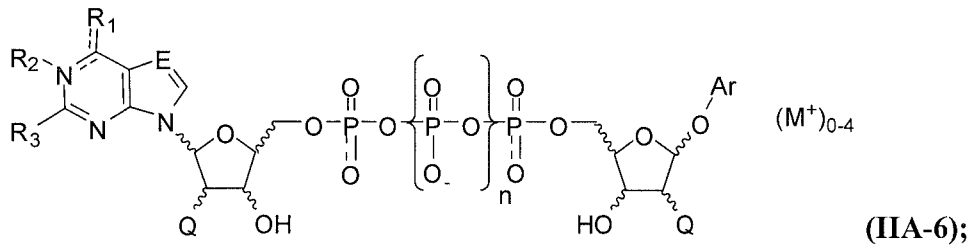
o un compuesto de fórmula IIA-4:



o un compuesto de fórmula IIA-5:

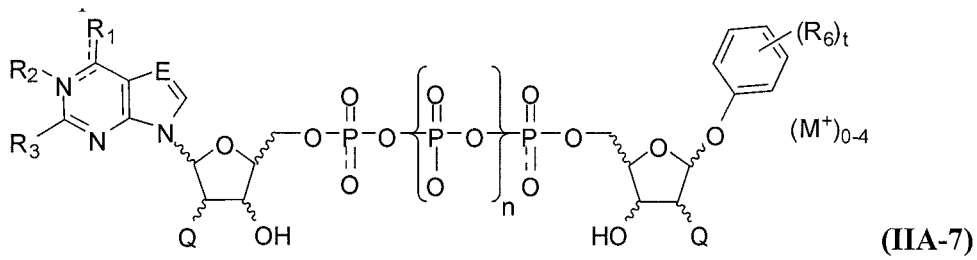


o un compuesto de fórmula IIA-6:

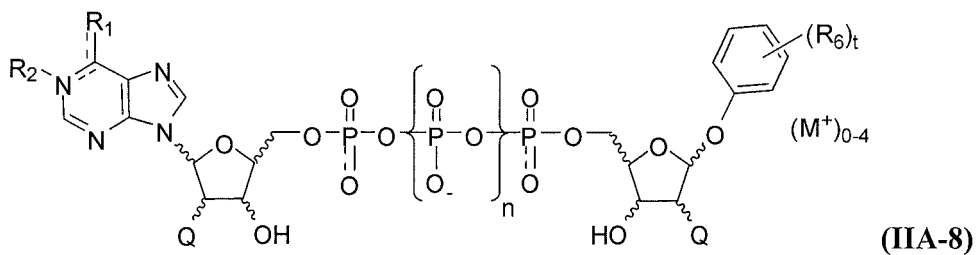


5

o un compuesto de fórmula IIA-7:



- 10 en el que R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y t es 1, 2, o 3;
o un compuesto de fórmula IIA-8:

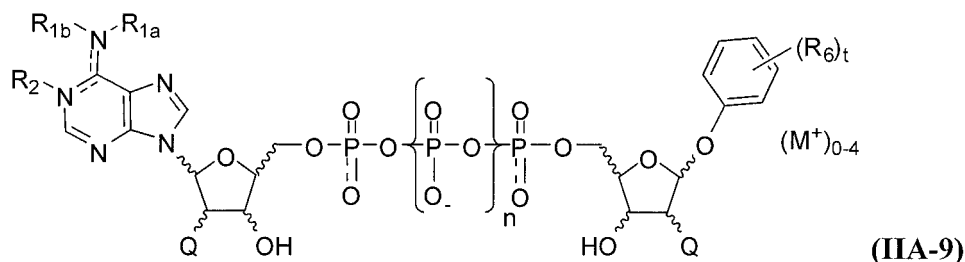


15

en la que:

- 20 R_6 representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y
 t es 1, 2, o 3;

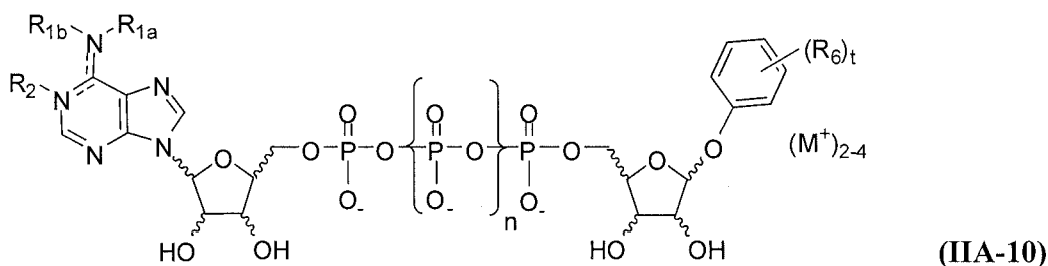
o un compuesto de fórmula IIA-9:



en la que:

- 5 **R_{1a}** está ausente o es H o alquilo;
R_{1b} es H o alquilo;
R₆ representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y **t** es 1, 2, o 3.

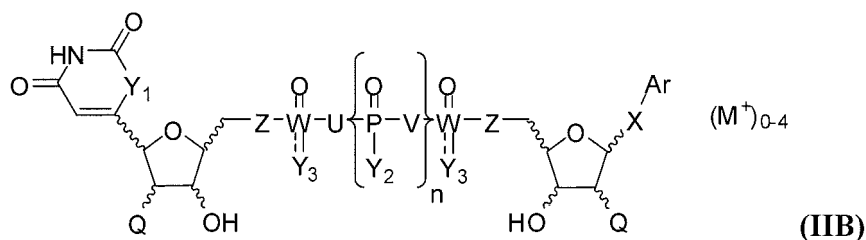
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula IIA-10:



en la que:

- 15 **R_{1a}** está ausente o es H o alquilo C₁₋₅;
R_{1b} es H o alquilo C₁₋₅;
R₂ está ausente o es alquilo C₁₋₅;
R₆ representa independientemente cada vez que aparece alquilo C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅; y **t** es 1 o 2.

- 20 5. Un compuesto de fórmula IIB:



- 25 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 30 **Ar** es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino, o di-alquilamino; con la condición de que cuando X sea O, Ar no sea fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;
X es un enlace o se selecciona entre O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, y -(CH₂)_mX¹⁻;
X¹⁻ es O, S, S(O), S(O₂), o N(R');
 35 **R'** es H, alquilo, o aralquilo;
Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono, di o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; o dialquilamino inferior;

U y **V** cada uno representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; un dirradical de dialquilamino inferior; metileno; o mono o dihalometileno;

Y¹ es CH₂ o NH;

Y₂ e **Y₃** cada uno representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquiloxi, o cicloalquiloxi;

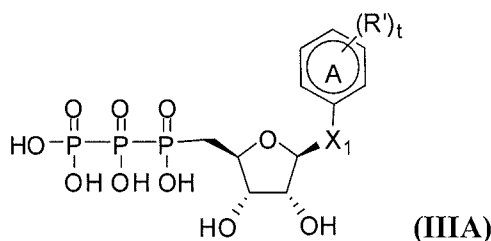
M es H o un catión que forma sal;

Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH, o un dirradical de alquilamino inferior;

m y **n** son independientemente 0, 1 o 2;

W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O; e inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

6. Un compuesto de fórmula IIIA:



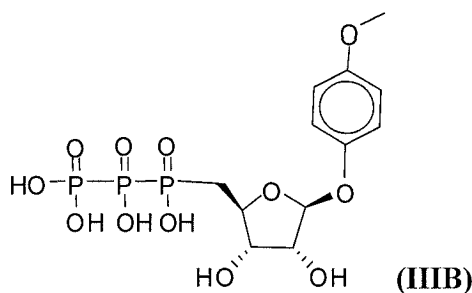
15 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:



20 es fenilo o piridilo;
X₁ es O, NH, N(alquilo), -N(alquil)-C(O)-, -C(O)N(alquil)-, -N(alquil)-CH₂-, -CH₂-N(alquil)-, -CH₂N(alquil)-C(O)-, o -C(O)N(alquil)-CH₂-;

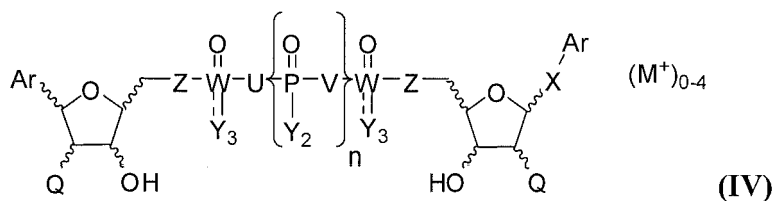
25 R' representa independientemente cada vez que aparece halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, alquilamino, o di-alquilamino; y t es 0, 1, 2, o 3.

7. El compuesto de la reivindicación 6, que es un compuesto de fórmula IIIB:



30 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 8. Un compuesto de fórmula IV:

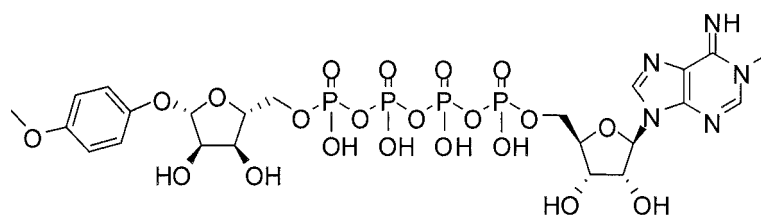
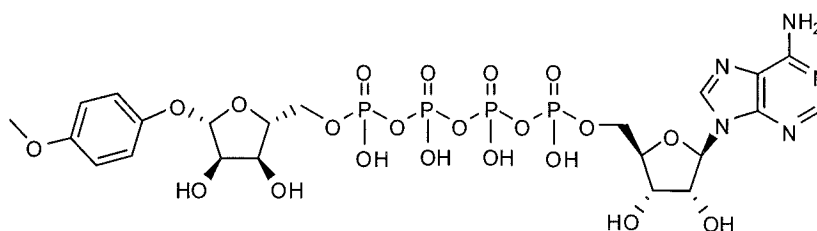
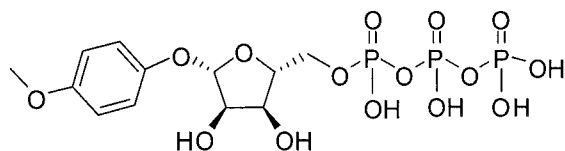


incluyendo enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

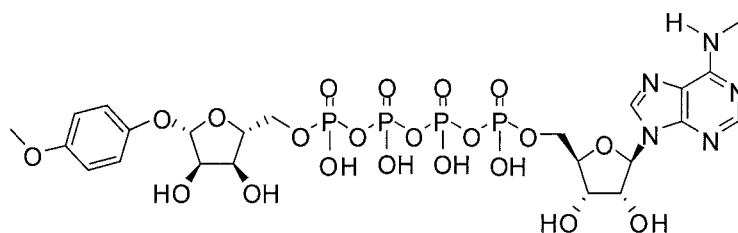
- 5 Ar es un anillo de fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, ciano, nitro, sulfonamido, sulfonato, amino, imino, alquilamino, o di-alquilamino; con la condición de que cuando
- 10 X sea O, Ar ni es fenilo sin sustituir, anilino, ni 4-nitrofenilo;
 X es O, N, S, S(O), S(O₂), N(R'), -C(O)N(R')-, o -(CH₂)_mX¹-;
 X¹ es O, S, S(O), S(O₂), o N(R');
 R' es H, alquilo, o aralquilo;
 Q representa independientemente cada vez que aparece H; OH; alcoxi inferior; halo; mono, di o trihalometilo; amino; alquilamino inferior; o dialquilamino inferior;
- 15 U y V cada uno representa independientemente cada vez que aparece O; NH; un dirradical de alquilamino inferior; un dirradical de dialquilamino inferior; metileno; o mono o dihalometileno;
 Y₂ e Y₃ cada uno representa independientemente cada vez que aparece O, O⁻; S⁻; o alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi, aralquilo, o cicloalquilo;
 M es H o un catión que forma sal;
 Z representa independientemente cada vez que aparece O, NH, o un dirradical de alquilamino inferior;
- 20 m y n son independientemente 0, 1 o 2;
 W es P o S, con la condición de que cuando W sea S, Y₃ es O; e inferior, cada vez que aparece, es un resto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

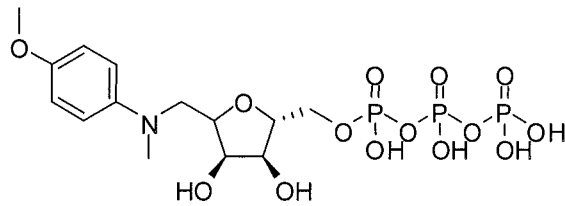
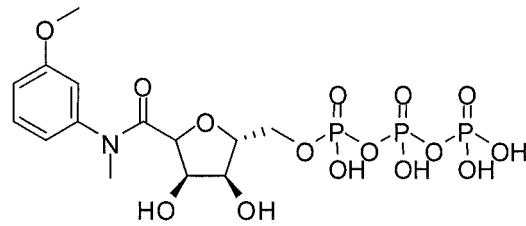
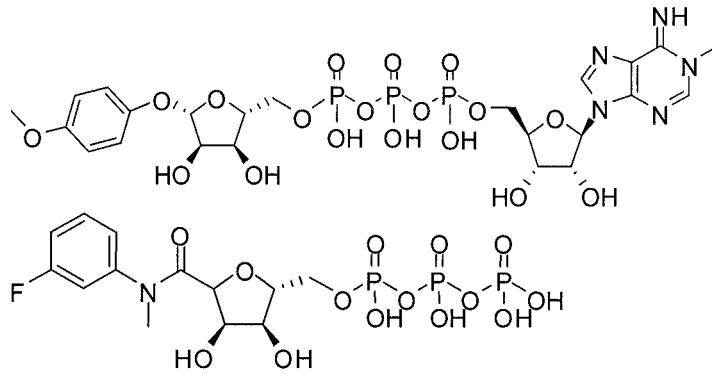
9. Un compuesto representado por uno de los siguientes:

25

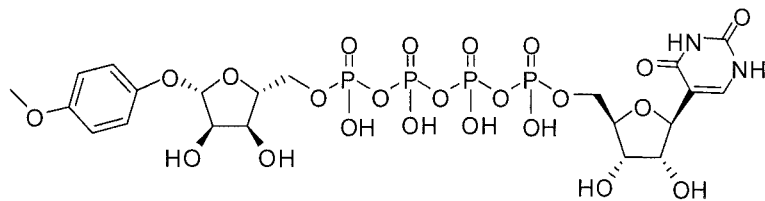
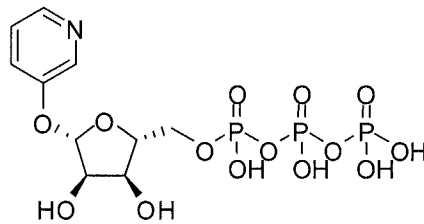
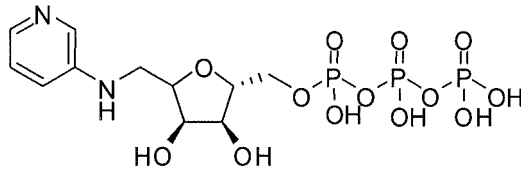


30





5

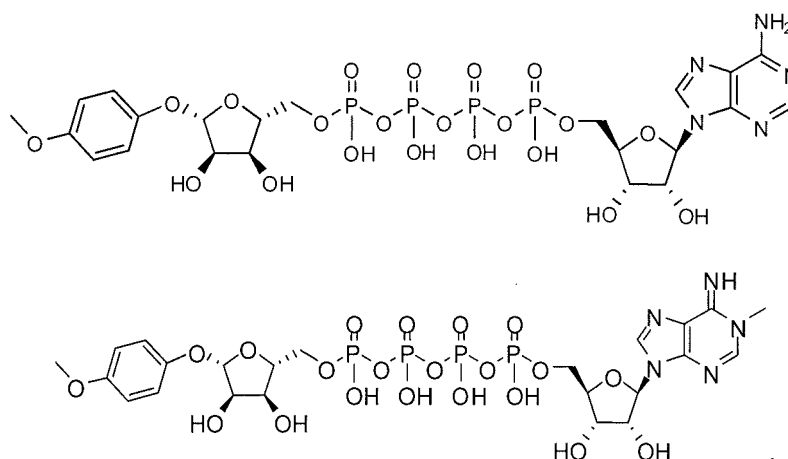


10

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 representado por uno de los siguientes:

15



- 5 11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1-10 para su uso para tratar fibrosis quística, sinusitis, otitis media, neumonía asociada a ventilación, bronquitis crónica, trastorno pulmonar obstructivo crónico, disquinesia ciliar primaria, asma, bronquiectasia, atelectasia postoperatoria, síndrome de Kartagener, estreñimiento, estreñimiento idiopático crónico, boca seca, úlcera bucal, enfermedades de las encías, micosis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, acidez de estómago, esofagitis, síndrome de Sjorgen, enfermedad intestinal inflamatoria, problemas gastrointestinales causados por radiación o quimioterapia para el cáncer.
- 15 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el compuesto es para uso para tratar estreñimiento.
- 20 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el compuesto es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 6 o 9.
- 25 15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la preparación de un medicamento para tratar estreñimiento, fibrosis quística, sinusitis, otitis media, neumonía asociada a ventilación, bronquitis crónica, trastorno pulmonar obstructivo crónico, disquinesia ciliar primaria, asma, bronquiectasia, atelectasia postoperatoria, síndrome de Kartagener, estreñimiento, estreñimiento idiopático crónico, boca seca, úlcera bucal, enfermedades de las encías, micosis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, acidez de estómago, esofagitis, síndrome de Sjorgen, enfermedad intestinal inflamatoria, o problemas gastrointestinales causados por radiación o quimioterapia para el cáncer.

Figura 1

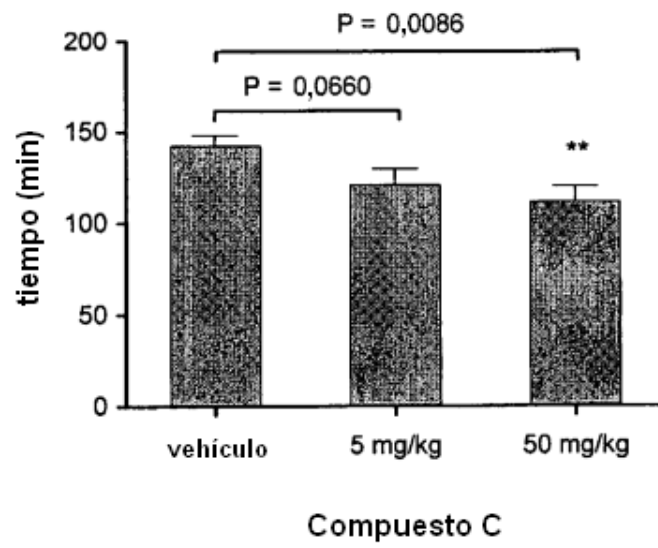


Figura 2

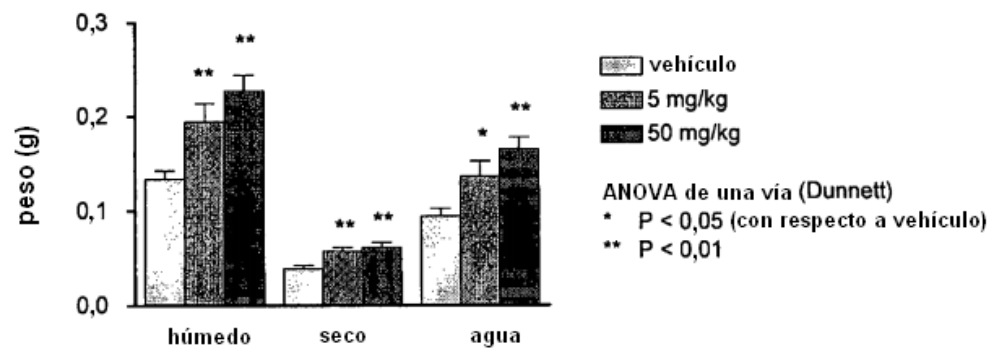


Figura 3

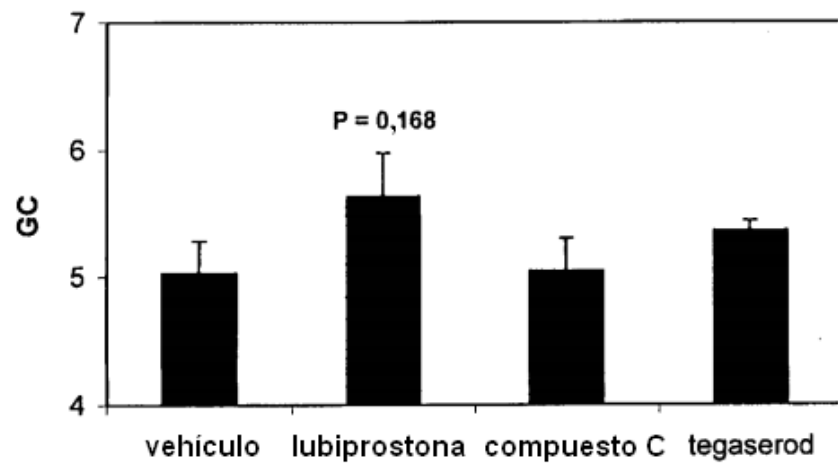


Figura 4

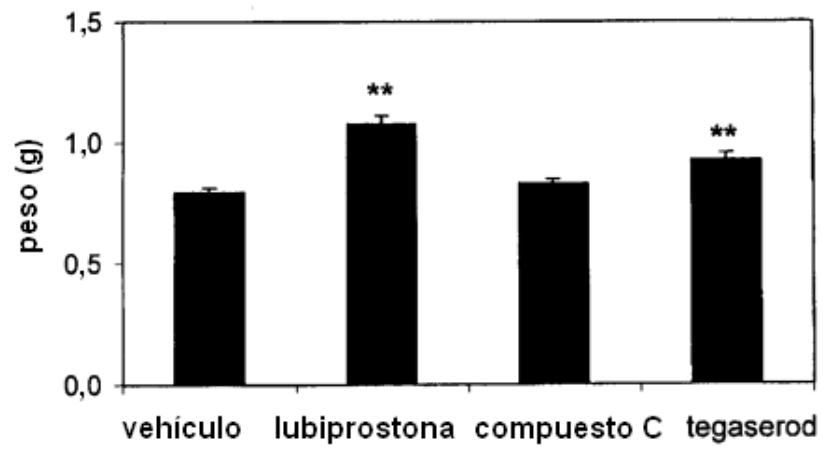


Figura 5

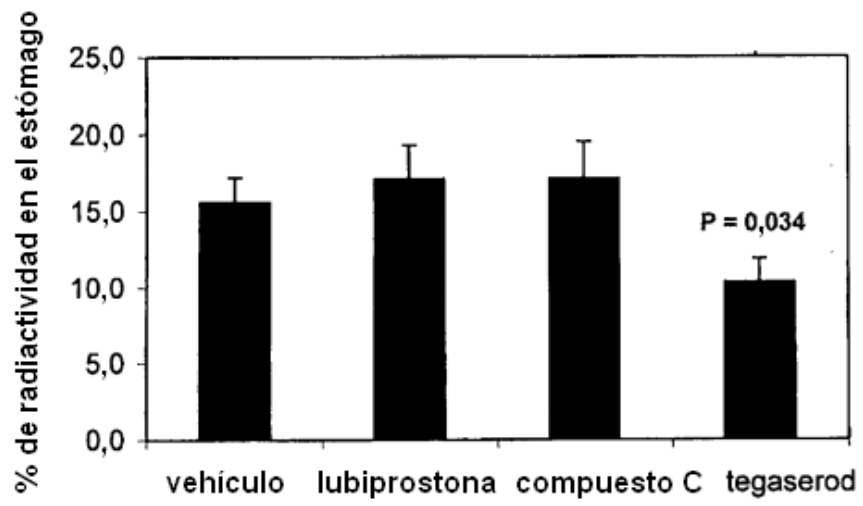


Figura 6

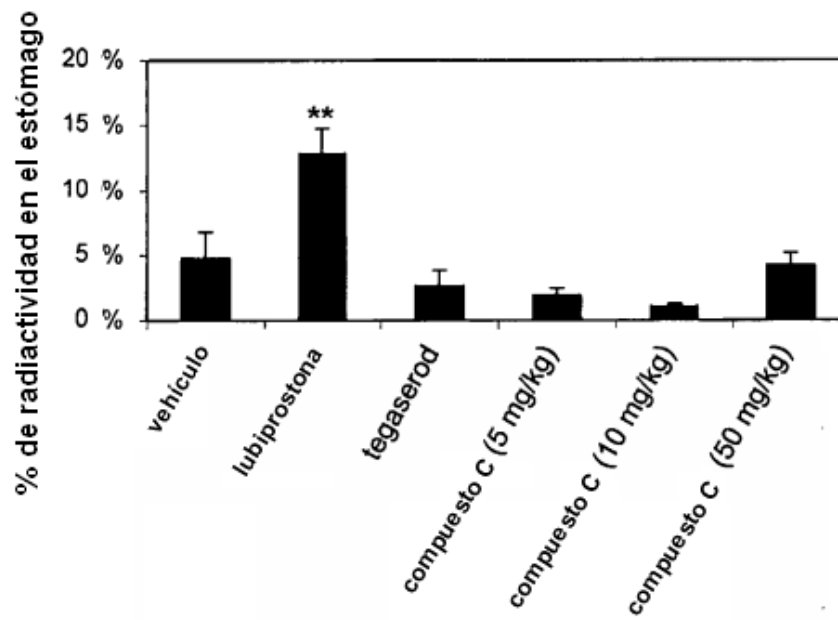


Figura 7

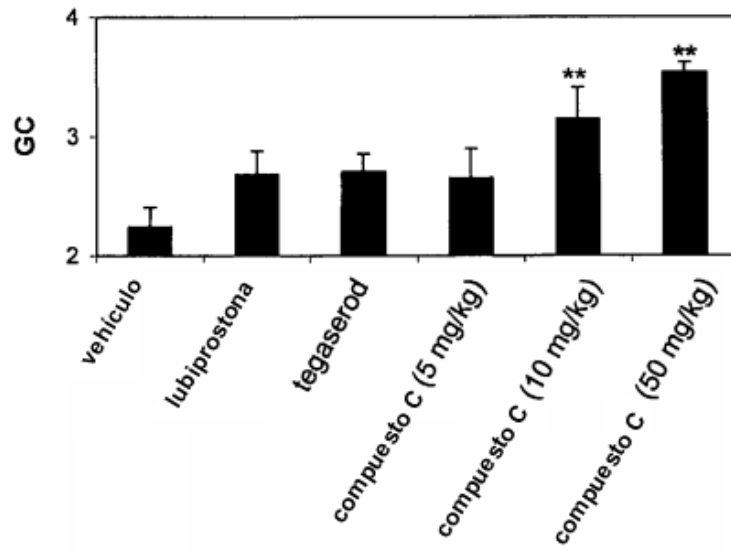


Figura 8

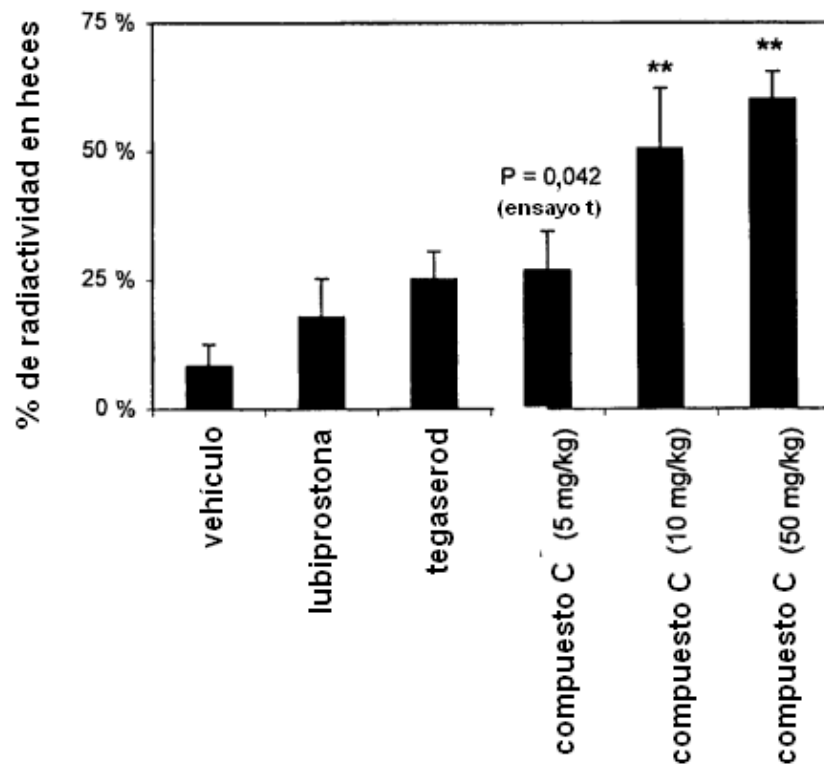


Figura 9

