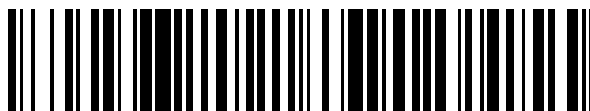


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 331**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2008 PCT/EP2008/067110**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2009 WO09074575**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008 E 08860731 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2231280**

54 Título: **Pirazin-carboxamidas de tipo amilorida como bloqueantes de ENaC**

30 Prioridad:

10.12.2007 EP 07122739

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BHALAY, GURDIP;
BUDD, EMMA;
BLOOMFIELD, GRAHAM CHARLES;
COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL;
DUNSTAN, ANDREW;
EDWARDS, LEE;
GEDECK, PETER;
HOWSHAM, CATHERINE;
HUNT, PETER;
HUNT, THOMAS ANTHONY;
OAKLEY, PAUL y
SMITH, NICHOLA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 602 331 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

Pirazin-carboxamidas de tipo amilorida como bloqueantes de ENaC

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

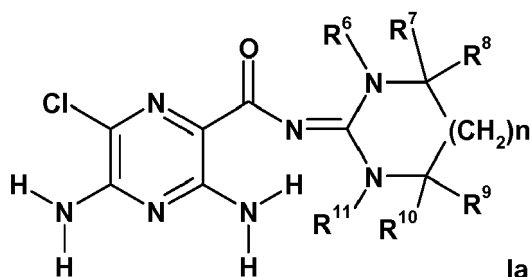
5 El documento US 3.577.418 (D1) describe compuestos de guanidina cíclicos con un motivo estructural similar a agentes diuréticos de sodio para tratar edema, hipertensión y otras enfermedades que sean susceptibles de terapia con diuréticos de sodio.

El documento US 4.085.211 (D2) describe el clorhidrato de 1-dimetil-aminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarbonilimino)-imidazolidina como compuesto diurético.

10 Andrew J. Hirsch, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, 2002, págs. 1445-1462, (D3) describe el derivado de guanidina no cíclico, amilorida, como bloqueante de los canales ENaC para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como EPOC.

Los documentos GB 1.158.399 (D4), US 3.573.306 (D5) y US 2.272.537 (D6) describen todos diuréticos de sodio que presentan el núcleo de pirazin-carboxamida de tipo amilorida con un resto de guanidina. El documento D4 contiene un resto de guanidina cíclico desnudo, mientras que los documentos D5 y D6 contienen un resto de guanidina que comprende algunas características de anillo anulado adicionales.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto según la fórmula la:



en la que R^6 y R^{11} son ambos H;

20 R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H; SO_2R^{16} ; arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; un grupo carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; grupo heterocíclico C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; alquilo C_1-C_8 sustituido con un grupo arilo, un grupo carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z o un grupo heterocíclico C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z;

25 Z se selecciona independientemente de OH, arilo, O-arilo, aralquilo C_7-C_{14} , O-aralquilo C_7-C_{14} , alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , $NR^{19}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$, $NR^{19}C(O)OR^{20}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19} , OR^{19} , oxo, CN, NO_2 y halógeno, en los que los grupos alquilo, alcoxilo, aralquilo y arilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-C_4 ;

R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

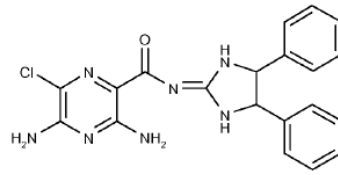
30 R^{21} se selecciona de alquilo C_1-C_8 , arilo y un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros; n es 0 o 2;

con la condición de que cuando n es 0, al menos uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es distinto de H.

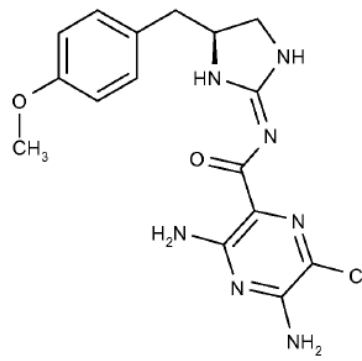
En aún una realización adicional de la invención tal como se definió en otra parte anteriormente, R^9 es H, o fenilo; En una realización adicional de la invención tal como se definió en otra parte anteriormente, R^6 y R^{11} son ambos H.

35 En aún una realización adicional de la invención tal como se definió en otra parte anteriormente, se proporciona un compuesto según la fórmula la seleccionado de:

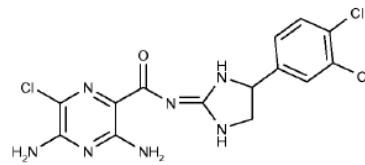
4



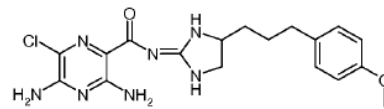
8



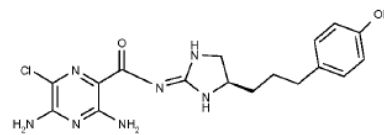
9



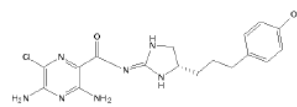
13



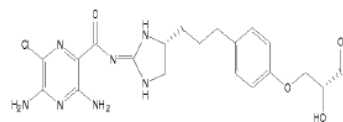
17



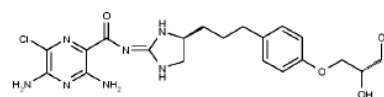
18



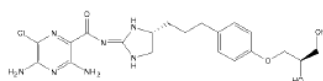
19



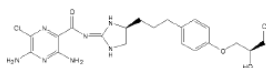
20



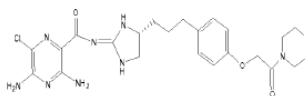
21



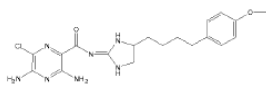
22



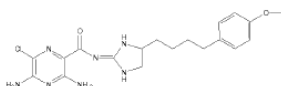
23



24

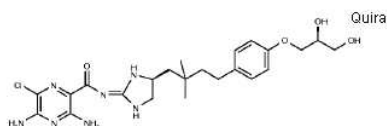


25



y

28



Definiciones

5 Se pretende que los términos usados en la memoria descriptiva tengan los siguientes significados:

“Opcionalmente sustituido” significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones con uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados más adelante.

10 “opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z” indica que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Por tanto, cuando hay dos o más sustituyentes de grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

“Halo” o “halógeno”, tal como se usa en la presente invención, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

“Alquilo C₁-C₈”, tal como se usa en la presente invención, indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

15 “Alcoxilo C₁-C₈”, tal como se usa en el presente documento, indica alcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

20 El término “alquileo” indica una cadena de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

“Amino-alquilo C₁-C₈” y “amino-alcoxilo C₁-C₈” indican amino unido mediante un átomo de nitrógeno a alquilo C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, o a alcoxilo C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

25 “Alquil C₁-C₈-amino” y “di(alquil C₁-C₈)amino” indican alquilo C₁-C₈, tal como se definió anteriormente en el presente documento, unido mediante un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo C₁-C₈ en di(alquil C₁-C₈)amino pueden ser iguales o diferentes. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

“Amino-(hidroxi)-alquilo C₁-C₈” indica amino unido mediante un átomo de nitrógeno a alquilo C₁-C₈ y hidroxilo unido mediante un átomo de oxígeno al mismo alquilo C₁-C₈. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono,

tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

5 “Alquilcarbonilo C₁-C₈” y “alcoxicarbonilo C₁-C₈”, tal como se usa en el presente documento, indican alquilo C₁-C₈ o alcoxilo C₁-C₈, respectivamente, tal como se definieron anteriormente en el presente documento, unidos mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

“Cicloalquilcarbonilo C₃-C₈”, tal como se usa en el presente documento, indica cicloalquilo C₃-C₈, tal como se definió anteriormente en el presente documento, unido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

10 “Aralquilo C₇-C₁₄”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, tal como se definió anteriormente en el presente documento, sustituido con un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₀, tal como se define en el presente documento. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

15 “Grupo carbocíclico C₃-C₁₅”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono de anillo que es saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo C₃-C₈. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C₃-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilo incluyendo indanilo e indenilo y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

20 “Ariolo” o “grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅”, tal como se usa en la presente invención, indican un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo o antrileno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₁₀, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

25 “Grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros”, “grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros”, “grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros”, “grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros”, “grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros” y “grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros”, se refieren, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados (aromáticos). El grupo heterocíclico incluye grupos de anillo individual, grupos de anillos condensados y grupos en puente. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano o tiazol.

35 Un segundo aspecto de la presente invención prevé el uso de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de las mucosas.

40 Una realización de la presente invención prevé el uso de un compuesto de fórmula (Ia) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico seleccionado de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del aparato respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis seca. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización pretende combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. Los expertos en la técnica entienden que las combinaciones de sustituyentes cuando no son posibles no son un aspecto de la presente invención.

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

Compuestos de fórmula (Ia) especialmente preferidos son los descritos más adelante en el presente documento en los ejemplos.

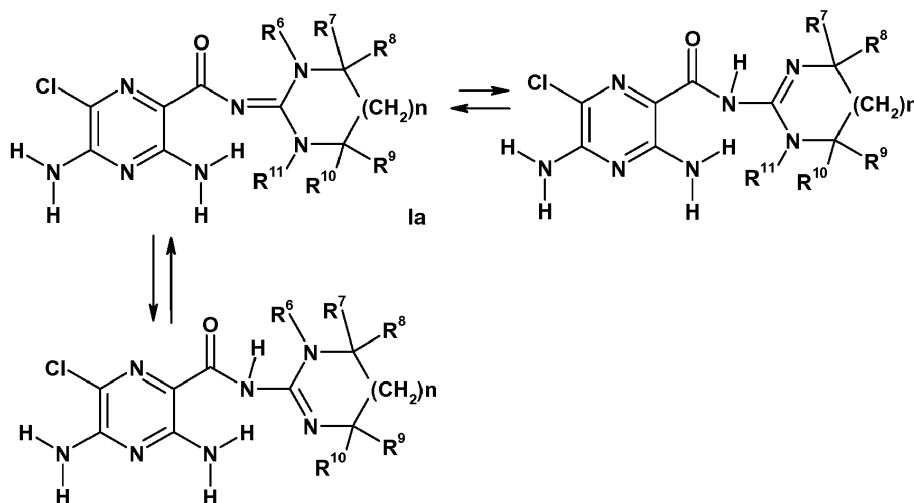
Los compuestos representados por la fórmula (Ia) pueden formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (Ia) incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico; hidroxiaácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético, ácido para-bifenil-benzoico o ácido trifenilacético; hidroxiaácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; ácidos cinámicos, tales como ácido 3-(2-naftalenil)propenoico, ácido para-metoxicinámico o ácido para-metilcinámico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de sal conocidos.

Los compuestos de fórmula (Ia) que pueden contener grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular, bases farmacéuticamente aceptables, tales como las que se conocen bien en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio; o sales con amoníaco o bases heterocíclicas o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o, tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ia) mediante procedimientos de formación de sal conocidos.

Los estereoisómeros son aquellos compuestos en los que hay un átomo de carbono asimétrico. Los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas diastereoméricas. La presente invención abarca tanto los isómeros R y S ópticamente activos individuales, así como mezclas de los mismos. Los isómeros individuales pueden separarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC).

Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

De una forma más específica, por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia en los que R⁶ y/o R¹¹ son hidrógeno pueden existir en una o ambas de las siguientes formas tautoméricas:



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

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

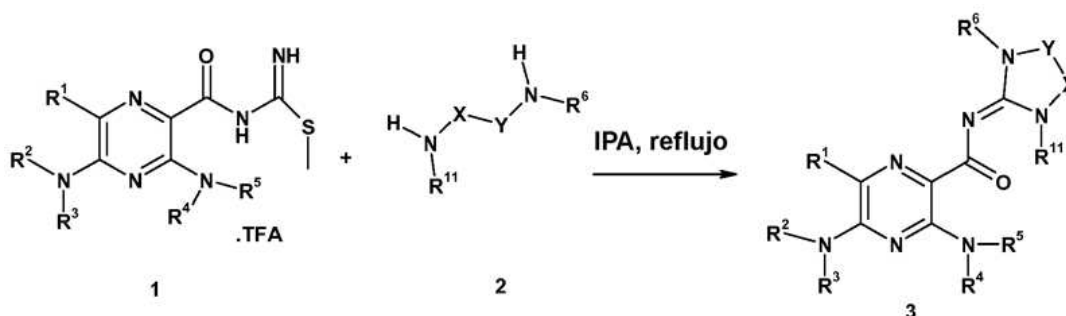
35 Síntesis

Generalmente, pueden sintetizarse compuestos según la invención mediante las rutas descritas en el esquema 1 y los ejemplos.

Por ejemplo, el producto intermedio 1 puede hacerse reaccionar con el producto intermedio 2 en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto 3 que puede aislarse como la base libre. Entonces puede convertirse la base libre en una forma de sal mediante tratamiento con un ácido apropiado.

5 Pueden prepararse productos intermedios a partir de métodos conocidos por los expertos en la técnica o están disponibles comercialmente.

Esquema 1



10 En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{11} son tal como se definieron anteriormente; Y es CR^7R^8 ; X es CR^9R^{10} ; n es 0; y R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} también son tal como se definieron anteriormente. Para compuestos en los que n es 1 ó 2, entonces se insertan los grupos de unión de metileno o etileno apropiados entre X e Y en el reactante de diamina 2.

Los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2 anteriores pueden prepararse según rutas convencionales descritas en la bibliografía.

15 Los compuestos de fórmula (Ia), en forma libre, pueden convertirse en forma de sal, y viceversa, de manera convencional tal como entienden los expertos en la técnica. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para la cristalización. Los compuestos de fórmula (I) pueden recuperarse de mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Pueden obtenerse isómeros, tales como estereoisómeros, de manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida sustituidos de manera asimétrica de modo correspondiente, por ejemplo ópticamente activos.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descritas a continuación y en los ejemplos. Las reacciones pueden realizarse en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que estén efectuándose. Entenderán los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe concordar con las transformaciones propuestas. Esto requerirá a veces un criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o
25 seleccionar un esquema de procedimiento particular en vez de otro para obtener un compuesto de la invención deseado.

Los diversos sustituyentes en los productos intermedios de síntesis y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas totalmente elaboradas, con grupos protectores adecuados cuando se requiere tal como entiende un experto en la técnica, o en formas de precursor que pueden elaborarse después para dar sus formas finales mediante métodos con los que está familiarizado un experto en la técnica. Los sustituyentes también pueden añadirse en diversas etapas a lo largo de la secuencia de síntesis o tras completarse la secuencia de síntesis. En muchos casos, pueden usarse manipulaciones de grupos funcionales usadas comúnmente, para transformar un producto intermedio en otro, o un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto de fórmula (Ia). Ejemplos de tales manipulaciones son conversión de un éster o una cetona en un alcohol; conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También pueden añadirse sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchas obras de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas obras de referencia que proporcionan ejemplos y referencias a la bibliografía principal de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones usadas comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5ª edición, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky *et al.* (editores de la serie), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Syntheses, Trost and Fleming (editores de la serie), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en
40 la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Pueden
45

5 elegirse múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos protectores puede o bien eliminarse sin la eliminación de los demás grupos protectores en la misma molécula, o bien pueden eliminarse varios grupos protectores usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una relación fidedigna que describe muchas alternativas al profesional formado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, Wiley and Sons (1999).

Actividad farmacológica

10 Teniendo en cuenta su bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), los compuestos de fórmula (Ia), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominados alternativamente a continuación en el presente documento "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de estados que responden al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente estados que se benefician de la hidratación de las mucosas.

15 Las enfermedades mediadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial, incluyen enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen de líquido de superficie de las vías respiratorias, es un regulador clave del aclaramiento mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de fluido en el lado mucoso del epitelio de las vías respiratorias, promoviendo así el aclaramiento de mucosidad y previniendo la acumulación de mucosidad y esputo en los tejidos respiratorios (incluyendo las vías respiratorias pulmonares). Tales enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones del aparato respiratorio (agudas y crónicas; virales y bacterianas), y carcinoma pulmonar. Las enfermedades mediadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades distintas de las enfermedades respiratorias que están asociadas con una regulación anómala de fluido a través de un epitelio, involucrando tal vez una fisiología anómala de los líquidos de superficie protectores sobre su superficie, por ejemplo, xerostomía (sequedad de boca) o queratoconjuntivitis seca (sequedad de ojos). Además, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón, podría usarse para promover la diuresis e inducir de ese modo un efecto hipotensivo.

25 El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

30 El asma incluye tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma intenso, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras una infección bacteriana. También debe entenderse que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancia y diagnosticados o diagnosticables como "bebés con sibilancia", una categoría de pacientes establecida de preocupación médica importante y ahora identificados con frecuencia como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome de bebé con sibilancia").

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

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

45 Los agentes de la invención también pueden ser útiles como bloqueantes de canales iónicos sensibles a ácido (ASIC). Por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de estados que respondan al bloqueo de canales iónicos sensibles a ácido.

50 La idoneidad del bloqueante del canal de sodio epitelial como tratamiento de una enfermedad que se beneficie de la hidratación de las mucosas, puede someterse a prueba mediante la determinación del efecto inhibitor del bloqueante del canal sobre ENaC en un ensayo basado en células adecuado. Por ejemplo, pueden usarse células individuales o epitelios confluentes, que expresan de manera endógena o se modifican por ingeniería para sobreexpresar ENaC, para evaluar la función del canal, empleando técnicas electrofisiológicas o estudios de flujo iónico. Véanse los métodos descritos en: Hirsh *et al.*, J Pharm Exp Ther (2004); Moody *et al.*, Am J Physiol Cell

Physiol (2005).

Los bloqueantes del canal de sodio epitelial, incluyendo los compuestos de fórmula (I), también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con otros principios activos, tales como principios activos antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos o antitusivos, particularmente en el tratamiento de fibrosis quística o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio para reducir la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos.

El bloqueante del canal de sodio epitelial puede mezclarse con otro principio activo en una composición farmacéutica fijada o puede administrarse por separado, antes, de manera simultánea a o después del otro principio activo.

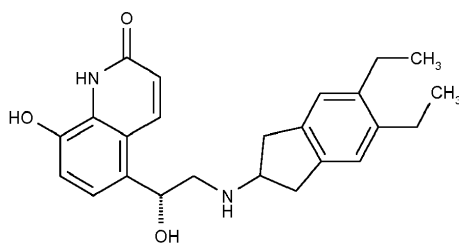
Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de bloqueante del canal de sodio epitelial con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol) + modificadores de la función de CFTR, tanto de tipo natural como mutantes (correctores + potenciadores), por ejemplo, los descritos en los documentos WO 2007/021982, WO 2006/099256, WO 2006/127588, WO 2004/080972, WO 2005/026137, WO 2005/035514, WO 2005/075435, WO 2004/111014, WO 2006/101740, WO 2004/110352, WO 2005/120497 y US 2005/0176761, un principio activo antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico, antitusivo, antibiótico o de ADNasa, estando dicho bloqueante del canal de sodio epitelial y dicho principio activo en la misma composición o diferentes composiciones.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos de macrólido, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).

Los principios activos de ADNasa adecuados incluyen dornasa alfa (Pulmozyme™), una disolución altamente purificada de desoxirribonucleasa I humana recombinante (rhADNasa), que escinde selectivamente el ADN. La dornasa alfa se usa para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de bloqueantes del canal de sodio epitelial con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; los antagonistas de Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-pirano-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en los documentos USP 6.166.037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los dados a conocer en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas de receptores de adenosina A2B tales como los descritos en los documentos WO 02/42298; y agonistas de receptores beta-2-adrenérgicos, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) del documento WO 0075114, especialmente un compuesto de fórmula:



correspondiente a indacaterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) del documento WO 04/16601, y también compuestos de los documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los descritos en los documentos EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen agonistas de receptores beta-2-adrenérgicos/antagonistas muscarínicos duales tales como los dados a conocer en los documentos USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Los principios activos antihistamínicos adecuados incluyen clorhidrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los dados a conocer en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, fibrosis quística y EPOC.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en la forma de un comprimido o una cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; de forma tópica en la piel; o por vía rectal. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo tal como se describió anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes y técnicas convencionales conocidos en la técnica galénica. Por tanto las formas de dosificación orales pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones de aerosol u otras atomizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más codisolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitano, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micrómetros, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger frente al deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) o bien disuelto, o bien suspendido, en un vehículo que contiene agua, un codisolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensioactivo.

Aspectos adicionales de la invención incluyen:

(a) un compuesto de fórmula (Ia) en forma inhalable, por ejemplo, en una composición de aerosol u otra atomizable o en forma particulada inhalable, por ejemplo, micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de fórmula (Ia) en forma inhalable;

5 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (Ia) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de fórmula Ia en forma inhalable.

10 Las dosificaciones de los compuestos de fórmula (Ia) empleados en la puesta en práctica de la presente invención variarán naturalmente dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para la administración por inhalación son del orden de 0,005-10 mg, mientras que para administración oral dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05-100 mg.

Uso farmacéutico y ensayo

15 Los compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptable, denominados alternativamente a continuación en el presente documento "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen buena actividad bloqueante de ENaC y pueden someterse a prueba en los siguientes ensayos.

Cultivo celular

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

20 Se cultivaron HBEC empleando una modificación del método descrito por Gray y colaboradores (Gray *et al.*, 1996). Las células se sembraron en matraces T-162 de plástico, y se hicieron crecer en medio de crecimiento de células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex) complementado con extracto de hipófisis bovina (52 µg/ml), hidrocortisona (0,5 µg/ml), factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0,5 ng/ml), epinefrina (0,5 µg/ml), transferrina (10 µg/ml), insulina (5 µg/ml), ácido retinoico (0,1 µg/ml), triyodotironina (6,5 µg/ml), gentamicina
25 (50 µg/ml) y anfotericina B (50 ng/ml). El medio se cambió cada 48 horas hasta que las células fueron confluentes al 90%. Se sometieron a pases luego las células y se sembraron (8,25 x 10⁵ células/inserto) sobre insertos de policarbonato Snapwell (Costar) en medios de diferenciación que contenían DMEM al 50% en BEGM con los mismos complementos que anteriormente, pero sin triyodotironina, y una concentración final de ácido retinoico de 50
30 nM (ácido todo trans-retinoico). Las células se mantuvieron sumergidas durante los primeros 7 días en cultivo, después de lo cual, se expusieron a una interfase apical-aire durante el resto del período de cultivo. En este momento, se cambió los medios por medios DMEM:F12 que contenían el 2% v/v de Ultrosol G durante el resto del cultivo. Se retiró la anfotericina B de las 3 alimentaciones de medios antes de usarse en las cámaras Ussing. Las células se usaron entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfase apical-aire. En todas las etapas de cultivo, las células se mantuvieron a 37°C en CO₂ al 5% en un incubador de aire.

35 Mediciones de corriente de cortocircuito (ISC)

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

Los compuestos de prueba se prepararon como una disolución madre 10 mM en DMSO (al 95%). Se prepararon diluciones nuevas de tres veces en serie en un vehículo apropiado (H₂O destilada o solución de Ringer). Se añadió
45 la concentración inicial a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 µl, dando como resultado un volumen de 5 ml con una concentración final 1x de la cámara Ussing. Se añadieron las siguientes adiciones del compuesto en un volumen de 3,3 µl de la disolución madre diluida en serie 1000x. Al terminar el experimento de concentración-respuesta, se añadió amilorida (10 µM) a la cámara apical, para hacer posible medir la corriente total sensible a la amilorida. Se estableció una CI₅₀ de control de amilorida al principio de cada experimento.

50 Los resultados se expresan como el % de inhibición medio de la ISC sensible a amilorida. Se representaron

gráficamente las curvas concentración-respuesta, y se generaron los valores de Cl_{50} usando GraphPad Prism 3.02. Se ejecutaron normalmente los insertos de células por duplicado, y se calculó la Cl_{50} con los datos del % de inhibición medio.

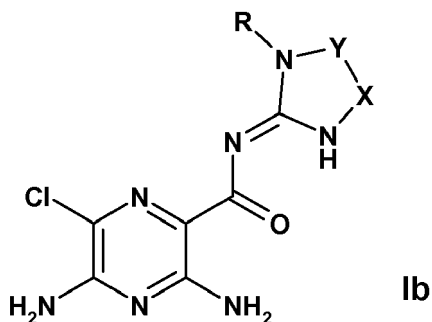
5 Los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente invención, en general tienen valores de Cl_{50} en las mediciones de datos descritas anteriormente inferiores a 10 μM . Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos mostrados a continuación tienen los valores de Cl_{50} indicados.

Ej.	Cl_{50} (μM)
19	0,018
23	0,0335
25	0,270

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

En la tabla 1, se muestran compuestos de fórmula Ib



10

A continuación en el presente documento se describen métodos para preparar tales compuestos. La tabla también muestra datos de $[M+H]^+$ de espectrometría de masas.

Tabla 1

Ej.	Estructura	M/s $[M+H]^+$
4		408
8		376/378

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
9		400
13		404
17		390
18		390
19		464
20		464
21		464
22		464
23		517
24		418,2
25		418,2
28		506

Condiciones generales

Los CL-EM se registran usando una columna Phenomenex Gemini de 50 mm x 3,0 mm, 3 um. Los métodos a pH bajo usan un gradiente de acetonitrilo al 5-95% en agua - 0,1% de TFA, los métodos a alto pH usan un gradiente de acetonitrilo al 5-95% en agua - 0,1% de NH₃⁻ [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

	DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DCM	diclorometano
5	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
10	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico (iso-propanol)
	MeOH	metanol
	MEMCI	cloruro de 2-metoxietoximetilo
15	RMN	resonancia magnética nuclear
	PS	soportado en polímero
	PPTS	<i>para</i> -toluenosulfonato de piridinio
	PEAX	intercambio aniónico PE (por ejemplo, columnas Isolute [®] PE-AX de Biotage)
	SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute [®] SCX-2 de Biotage)
20	TEA	trietilamina
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

25 Para mayor claridad al describir los ejemplos descritos a continuación. El ejemplo 9, es una mezcla racémica. Los ejemplos 4 y 13 son mezclas de diastereómeros. Los ejemplos 24 y 25 son enantiómeros individuales en los que no se determina la estereoquímica del estereocentro sin asignar. Todos los demás ejemplos son enantiómeros individuales de estereoquímica definida. Cuando no se establece, los compuestos se recuperan de mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, filtración, recristalización y trituración.

30 **Ejemplo de referencia 1**

[4,4-Dimetil-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

35 Se trata una suspensión de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiurea (producto intermedio A) (0,2 g, 0,517 mmol) en EtOH (2 ml) con trietilamina (0,029 ml, 0,258 mmol) seguido por 1,2-diamino-2-metilpropano (0,07 ml, 0,672 mmol) y se agita a reflujo durante la noche. Se filtra la suspensión resultante a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido; [M+H]⁺ 284.

Ejemplo 4

4,5-Difenil-imidazolidin-2-iliden)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 1 sustituyendo 1,2-diamino-2-metilpropano por 1,2 difeniletildiamina; [M+H]⁺ 408.

40 **Ejemplo 8**

[(S)-4-(4-Metoxi-bencil)-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 1 sustituyendo 1,2-diamino-2-metilpropano por (S)-3-(4-metoxi-fenil)-propano-1,2 diamina (producto intermedio D); [M+H]⁺ 376.

Ejemplos 4, 8 y 9

45 Estos compuestos se recuperan de mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, filtración, resina de captura-liberación o HPLC preparativa.

Ejemplo de referencia 12

[8-Benzo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

5 Se trata 4-amino-1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo (producto intermedio G) (200 mg, 0,91 mmol) en propan-2-ol seco (10 ml) con trietilamina (0,25 ml) seguido por 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (producto intermedio A) (355 mg, 0,91 mmol). Se calienta la mezcla a 70°C durante 5 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. Se recoge el precipitado y se lava con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro, 190 mg; [M+H]⁺ 415.

Ejemplo 13

[4-[3-(4-Metoxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 12 sustituyendo 4-amino-1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo (producto intermedio G) por 5-(4-metoxi-fenil)-pentano-1,2-diamina (producto intermedio I); [M+H]⁺ 404.

10 Ejemplo 17

[(R)-4-[3-(4-Hidroxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

15 A una disolución con agitación de 4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenol (producto intermedio K) (1,5 g, 7,72 mmol) en propan-2-ol (100 ml) a 30°C se le añade en una porción 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (producto intermedio A) y se calienta la reacción a 30°C durante 18 horas seguido por 50°C durante 18 horas más. Se filtra la mezcla de reacción en caliente y se elimina el disolvente del filtrado a vacío para proporcionar una espuma de color amarillo. Se purifica la espuma mediante cromatografía (SiO₂, DCM/MeOH/NH₃ al 5%) para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 390.

Ejemplo 18

[(S)-4-[3-(4-Hidroxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

20 Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 17 sustituyendo 4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenol (producto intermedio K) por 4-((S)-4,5-diamino-pentil)-fenol (producto intermedio L; [M+H]⁺ 390.

Ejemplo 19

[(R)-4-{3-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

30 A una disolución con agitación de [(R)-4-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (ej. 17) (1,0 g, 2,57 mmol) en 1,4-dioxano (38 ml) a 50°C se le añade en una porción KOH 0,5 M (5,3 ml, 2,7 mmol) seguido por (S)-(-)-glicidol (0,170 ml, 2,57 mmol). Se calienta la mezcla resultante a 50°C durante 18 horas y entonces se le añade (S)-(-)-glicidol adicional (0,07 ml, 1,05 mmol) en una porción. Se calienta la mezcla resultante a 50°C durante 60 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se disuelve en EtOAc/MeOH 9 : 1 (100 ml) y se lava con NaOH 1 M (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío para proporcionar una espuma de color marrón/naranja. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, DCM/MeOH/NH₃) proporciona el compuesto del título como una espuma de color amarillo; [M+H]⁺ 464; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,40 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,13 (dd, J=9,6, 7,1Hz, 1H), 3,42 (d a, J=4,7Hz, 2H), 3,62 (dd, J=9,6, 9,6Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,94 (dd, J= 9,5, 4,0Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 6,68 (s a, 2H), 6,82 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,2-6,0 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 9,3-7,5 (s a, 1H).

40 Ejemplo 20

[(S)-4-{3-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

45 A una disolución de [(S)-4-[3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-imidazolidin-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 18) (37,5 mg, 0,09 mmol) en etanol (2 ml) se le añade trietilamina (63 µl, 0,45 mmol) y (S)-glicidol (6,07 µl, 0,09 mmol). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 18 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con MeOH (1 ml) y se purifica en un sistema de HPLC 3000 prep de Waters, (Microsorb C18, agua (0,1% de TFA): MeCN) para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 464.

Ejemplo 21**(((R)-4-{3-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico**

5 A una disolución con agitación de (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (producto intermedio O) (32,8 mg, 0,122 mmol) en propan-2-ol (3 ml) se le añade 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiurea (producto intermedio A) (45,8 mg, 0,122 mmol) y se calienta la mezcla de reacción resultante a 90°C durante 18 horas. Se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se diluye con DMSO (1,5 ml) y se purifica en un sistema de HPLC 3000 preparative de Waters (Microsorb™ C18, agua (0,1% de TFA): MeCN). Se hacen
10 pasar las fracciones que contienen producto a través de un cartucho SCX-2 de 1 g que se eluye con agua:MeCN 1:1 (20 ml), MeCN (20 ml) y NH₃ 7 M en MeOH (20 ml). Se concentran las eluciones de amoniaco a vacío para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 464.

Ejemplo 22**Trifluoroacetato de [(S)-4-{3-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico**

15 Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 21 sustituyendo (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (producto intermedio O) por (R)-3-[4-((S)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (producto intermedio P); [M+H]⁺ 464.

Ejemplo 23**[(R)-4-{3-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-propil}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico**

20 Se prepara este compuesto de manera análoga al ejemplo 21 sustituyendo (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (producto intermedio O) por 2-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-1-morfolin-4-il-etanona (producto intermedio Q); [M+H]⁺ 517.

Ejemplos 24 y 25**25 Ambos enantiómeros de [4-[3-(4-metoxi-fenil)-butil]-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico**

Se prepara el racemato de estos compuestos de manera análoga al ejemplo 12 sustituyendo 4-amino-1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo (producto intermedio G) por 5-(4-metoxi-fenil)-hexano-1,2-diamina (producto intermedio K). Se separan los enantiómeros mediante HPLC quiral:

30 Fase móvil: EtOH al 100% (0,2% de IPAm)
Columna: Chirapak-AD de 25 cm x 4,6 mm de d.i.
Velocidad de flujo: 1 ml/min
UV 280 nm
Concentración 1 mg/ml
35 Vol. de iny. 10 µl

Ejemplo 28**[(S)-4-{4-[4-(S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-fenil]-2,2-dimetil-butyl}-imidazolidin-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico**Etapa 1

40 Se añade (S)-glicidol (0,36 ml, 5,5 mmol) a una disolución de 4-yodofenol (1 g, 4,5 mmol) y trietilamina (31 ml, 0,2 mmol) en etanol (5 ml) y se calienta la disolución de color marrón claro resultante a reflujo durante 15 horas. Se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía (SiO₂ EtOAc/iso-hexano) para proporcionar (S)-3-(4-yodo-fenoxi)-propano-1,2-diol como un aceite incoloro.

45 Etapa 2

Se añaden 2,2-dimetoxipropano (1,94 ml, 15,8 mmol) y PPTS (0,079 mg, 0,32 mmol) a una disolución de (S)-3-(4-yodo-fenoxi)-propano-1,2-diol (0,93 g, 3,16 mmol) en DMF (20 ml), y se deja agitando la disolución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía (SiO₂ EtOAc:isohexano) para proporcionar (R)-4-(4-yodo-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano como un aceite incoloro.

Etapa 3

Se añade DEAD (0,63 ml, 4 mmol) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido ((S)-1-hidroxiometil-3,3-dimetil-pent-4-enil)-carbámico (1 g, 4 mmol), ftalimida (588 mg, 4 mmol) y PS-trifenilfosfina (3,72 g, 8 mmol) en THF (50 ml) y se agita la disolución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se retira la resina mediante filtración, y se concentra el filtrado a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/iso-hexano) produce éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pent-4-enil]-carbámico como un sólido blanco; [M+H-BOC]+ 273.

Etapa 4

Se añade 9-BBN (4,63 ml de una disolución 0,5 M en THF, 0,23 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pent-4-enil]-carbámico (0,43 g, 0,116 mmol) en THF (15 ml) y se agita la disolución incolora resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añade DMF anhidra (15 ml) a la disolución, seguido por disolución acuosa de K₃PO₄ 3 M (0,77 ml, 2,3 mmol), (R)-4-(4-yodo-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (267 mg, 0,28 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (47 mg, 0,058 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, 50°C durante 2 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite™ (material filtrante) que se lava con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavan los filtrados combinados con disolución ac. sat. de NaHCO₃ (30 ml), se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío para proporcionar un aceite de color negro. La cromatografía múltiple (SiO₂ EtOAc/iso-hexano) produce éster terc-butílico del ácido [(S)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbámico como un sólido de color crema; [M+H-BOC]+ 481.

Etapa 5

Se añade hidrazina (2,2 ml de una disolución 1 M en THF, 2,2 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(S)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3,3-dimetil-pentil]-carbámico (0,16 g, 0,28 mmol) en etanol (5 ml), y se calienta la disolución incolora resultante a 45°C durante la noche. Se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente, y se añade dietil éter (30 ml) y se enfría la suspensión blanca resultante a 0°C durante 30 minutos. Se retira el sólido blanco mediante filtración, y se elimina el disolvente a vacío para producir éster terc-butílico del ácido {(S)-1-aminometil-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-3,3-dimetil-pentil}-carbámico como un aceite incoloro; [M+H]+ 451.

Etapa 6

Se agita una disolución de éster terc-butílico del ácido {(S)-1-aminometil-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-3,3-dimetil-pentil}-carbámico (0,13 g, 0,28 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se carga sobre un cartucho SCX-2 que se ha eluido previamente con MeOH. Se eluye el cartucho con MeOH (2 x 5 ml), seguido por NH₃ 7 M en MeOH (2 x 5 ml) para producir (S)-3-[4-((S)-5,6-diamino-3,3-dimetil-hexil)-fenoxi]-propano-1,2-diol con una pureza del 80% como un aceite incoloro; [M+H]+ 311.

Etapa 7

Se calienta una suspensión de (S)-3-[4-((S)-5,6-diamino-3,3-dimetil-hexil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (60 mg, 0,19 mmol) y 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (producto intermedio A) (72 mg, 0,19 mmol) en propan-2-ol (3 ml) a 80°C durante 35 minutos. Se permite que se enfríe la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con MeOH hasta que se disuelve cualquier sólido. Se hace pasar la disolución a través de un cartucho SCX-2 que se eluye entonces con MeOH adicional. Se concentran a vacío las eluciones de metanol combinadas. La cromatografía de fase inversa (Isolute™ C18, agua/CH₃CN/0,1% de TFA) produce el compuesto del título como un sólido de color amarillo; [M+H]+ 506.

Preparación de compuestos intermedios

Producto intermedio A

Yodhidrato de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea

Método 1

Se prepara este compuesto según Cragoe, Edward J., Jr.; Woltersdorf, Otto W., Jr.; De Solms, Susan Jano. Heterocyclic-substituted pyrazinoylguanidines, and a pharmaceutical composition containing them. Documento EP 17152, página 4.

Método 2

5 Etapa 1

Se trata una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (110 g, 542,9 mmol) en MeOH (500 ml) a 5-10°C (baño de hielo) gota a gota con una suspensión de hidróxido de litio (46,6 g, 1111 mmol) en agua (500 ml). Se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C durante 5 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se recoge el precipitado resultante mediante filtración y se
10 se seca en un horno de vacío para proporcionar litio-ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico como la sal de litio (dihidratada); [M-Li]- 187.

Etapa 2

Se trata una suspensión con agitación de de S-metil-iso-sulfato de tiourea (10 g, 35,9 mmol) en tolueno (75 ml) con NaOH 4 M (15 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla bifásica se le añade dicarbonato de di-terc-butilo (3,27 g, 15 mmol) en una porción. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se calienta hasta 60°C durante la noche. Se separa la parte orgánica, se lava con disolución de salmuera, entonces se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar un aceite viscoso, que cristaliza a alto vacío para proporcionar amino(metil)metilencarbamato de terc-butilo como un sólido incoloro.
15

Etapa 3

Se trata una suspensión con agitación de litio-ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (22,6 g, 98,03 mmol) en DMF (400 ml) en porciones con HATU (41 g, 107,83 mmol), bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se añade en porciones amino(metil)metilencarbamato de terc-butilo (20,5 g, 107,83 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas más, luego se calienta hasta 50°C y se agita durante la noche. Se filtra en caliente el precipitado resultante, lavando con agua y se seca en un horno de vacío (40°C) durante la noche para proporcionar (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metil)metilencarbamato de terc-butilo; [M+H]⁺ 361.
20
25

Etapa 4

Se prepara una suspensión de (3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carboxamido)(metil)metilencarbamato de terc-butilo (50 g, 139 mmol) en DCM (500 ml). Se disuelve TFA (53,4 ml, 693 mmol) en DCM (100 ml) y se añade gota a gota a lo largo de 45 min para formar una disolución de color marrón. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante la noche, tiempo después del cual se ha formado un precipitado de color amarillo. Se recoge el sólido mediante filtración, y se seca a vacío para producir el compuesto del título; [M+H]⁺ 261,1.
30

Producto intermedio D

35 (S)-3-(4-metoxi-fenil)-propano-1,2 diamina

Se prepara (S)-2-amino-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida según el procedimiento descrito en la página 3880, método 2.1.3 del Journal of Physical Chemistry B, 108(12), 3879-3889; 2004 y se reduce de manera análoga al producto intermedio C.

Producto intermedio G

40 4-Amino-1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo

Etapa 1

A una disolución de cloruro de amonio (1,73 g, 32,3 mmol) en agua (20 ml) se le añade una disolución de amoniaco al 30% (2 ml) seguido por 1-bencil-4-piperidona. Después de 20 minutos, se añade en porciones cianuro de sodio (1,47 g, 30 mmol) a lo largo de 15 minutos. Después de agitar durante una hora, se añade agua (50 ml) y se extraen los productos con DCM (3 x 50 ml), se secan (MgSO₄) se filtran y se concentran a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 50-100% en iso-hexano proporciona 4-aminometil-1-bencil-piperidin-4-ilamina; [M+H]⁺ 216.
45

Etapa 2

A una disolución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 10,4 ml) en dietil éter seco (15 ml), enfriada hasta 0°C, bajo una atmósfera de argón se le añade gota a gota 4-amino metil-1-bencil-piperidin-4-ilamina (900 mg, 4,18 mmol) en dietil éter seco (15 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h y entonces se enfría hasta 0°C.

5 Se añade agua (0,25 ml) seguido por NaOH acuoso al 15% (0,25 ml) y luego agua (0,7 ml). Después de calentar hasta temperatura ambiente se añade MgSO₄ (150 mg) y se agita durante 15 minutos. Se retiran los sólidos mediante filtración por succión y se evapora el filtrado para dar un aceite. Se extraen los sólidos con dietil éter a reflujo (80 ml) usando un extractor Soxhlet durante 14 horas. Se elimina el dietil éter a vacío y se combinan los dos aceites y se purifican mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con disolución de amoniaco 2 M al 10-25% en metanol en diclorometano para dar 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carbonitrilo; [M+H]⁺ 220.

10

Producto intermedio H de referencia

5-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina

Etapa 1

15 A 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (10 g, 66 mmol) y carbonato de potasio (13,5 g, 100 mmol) en acetona (200 ml) se le añade (S)-glicidol (6,5 ml, 100 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se elimina el disolvente a vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se extrae adicionalmente la fase acuosa dos veces con EtOAc y se lavan las partes orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc/*iso*-hexano 1:1 para proporcionar (S)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-propano-1,2-diol como un sólido blanco; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,20 (1H, a), 1,85 (2H, pent, J = 6,8 Hz), 1,98 (1H, a), 2,58 (1H, a), 2,65 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,56 (2H, tr, J = 6,8 Hz), 3,72 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,00 (2H, dd, J = 2,1 Hz, J = 6,5 Hz), 4,09 (1H, a), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

20

Etapa 2

25 A (S)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-propano-1,2-diol (11,5 g, 50,9 mmol) en DMF seca (150 ml) se le añade p-toluenosulfonato de piridinio (1,28 g, 5 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (31 ml, 250 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc (150 ml) y se lava con agua, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con de EtOAc/*iso*-hexano 1:4 a EtOAc/*iso*-hexano 1:1 para proporcionar (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol como un aceite incoloro; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,25 (1H, a), 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 1,85 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,50 (1H, pent, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

30

Etapa 3

35 A (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol (12,2 g, 46 mmol) en éter seco (150 ml) se le añade TEA (12,8 ml, 92 mmol). Se enfría la mezcla hasta 0°C y se trata gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (5,3 ml, 69 mmol). Se permite que se caliente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se continúa con la agitación durante 3 horas. Se lava la mezcla resultante con agua (2 x 100 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío para dar el éster 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propílico del ácido metanosulfónico como un sólido blanco; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 2,02 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,00 (3H,s), 3,90 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,14 (3h, m), 4,46 (1H, pent, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

40

Etapa 4

45 Se trata éster 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propílico del ácido metanosulfónico (11,8 g, 34,2 mmol) en acetona (200 ml) con bromuro de litio (8,9 g, 100 mmol) y entonces se calienta a reflujo durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentra la mezcla a vacío. Se disuelve el residuo resultante en EtOAc (150 ml), se lava con agua (2 x 50 ml), salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con *iso*-hexano / EtOAc 4:1 da (R)-4-[4-(3-bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano como un aceite incoloro que solidifica; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 2,02 (2H, pent, J = 6,9 Hz), 2,63 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,38 (2H, tr, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,46 (1H, pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

50

Etapa 5

Se trata una disolución de N-(difenilmetil)aminoacetonitrilo (5,14 g, 23,4 mmol) en DCM (12 ml) con (R)-4-[4-(3-bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano (8,1 g, 24 mmol) en DCM (12 ml) y se enfría hasta 0°C. Se le añade NaOH acuoso al 48% (20 ml) seguido por cloruro de benciltrietilamonio (530 mg, 2,4 mmol) y se permite que la mezcla resultante se caliente hasta temperatura ambiente. Después de agitación vigorosa durante 4 horas, se diluye la mezcla con DCM (100 ml) y se retira la parte acuosa. Se lava la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con de iso-hexano/dietil éter 15:1 a iso-hexano/dietil éter 4:1 para producir 2-(benzhidriliden-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]pentanonitrilo como un aceite de color amarillo; ¹H-RMN (CDCl₃): mezcla de diastereoisómeros 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 1,71 (2H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,52 (2H, tr, J = 7,0 Hz) 3,90,(2H, m), 4,02 (1H, m), 4,10 - 4,22 (2H, m), 4,47 (1H, pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,19 (2H, m), 7,35 (2H, tr, J = 7,2 Hz), 7,40-7,50 (4H, m), 7,60 (2H, d, J = 7,1 Hz).

Etapa 6

A una disolución de 2-(benzhidriliden-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]pentanonitrilo (7,2 g, 15,5 mmol) en THF (50 ml) se le añade a HCl 2 M (ac.) (5 ml). Se calienta la disolución a 40°C durante 4 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. Se ajusta el pH a pH 9-10 usando disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se elimina el disolvente orgánico a vacío. Se disuelve el residuo en bruto en EtOAc (100 ml) y se lava con agua, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano/ EtOAc de 5:1 a 1:1 y trietilamina al 1% para producir 2-amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo como un aceite incoloro que solidifica; ¹H-RMN (CDCl₃): mezcla de diastereoisómeros 1,39 (3H, s), 1,43 (3H,s), 1,70-1,87 (4H, m), 2,60 (2H, tr, J = 7,1 Hz), 3,62 (1H, a), 3,90 (2H, m), 4,00-4,18 (2H, m), 4,48 (1H, pent, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,4 Hz). [M+H]⁺ 305.

Etapa 7

Se hace pasar una disolución de 2-amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo (1,7 g, 4,28 mmol) en una disolución de amoniaco 2 M en metanol (50 ml) a través de un aparato H-CUBE dotado con un catalizador CatCart de níquel Raney a 50°C y una presión de hidrógeno de 50 bar y una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Después de 5 horas de ciclos continuos de la disolución, se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar 5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina como un aceite de color amarillo claro; [M+H]⁺ 309.

30 Producto intermedio I

5-(4-Metoxi-fenil)-pentano-1,2-diamina

Se prepara este compuesto de manera análoga al producto intermedio H sustituyendo (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol por 4-(4-metoxifenil)-1-butanol.

Producto intermedio K

35 (4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenol

Etapas 1 y 2

Se prepara el éster etílico del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(4-terc-butoxi-fenil)-pentanoico según el procedimiento de Ding, Chuanyong.; Ma, Rujian.; Rong, Guobin. Preparation of w-Phenyl-(2S)-N-Boc-amino Acid Ethyl esters; Chinese Journal of Organic Chemistry vol. 26(12) 2006, 1694 &1695, sustituyendo Boc-L-piroglutamato de etilo por Boc-D-piroglutamato de etilo y bromometil-benceno por 1-bromo-4-terc-butoxi-benceno en el ejemplo 2a, usando las etapas de preparación 2.2, 2.3 y 2.5; [M+H]⁺ 394.

Etapa 3

Se disuelve éster etílico del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(4-terc-butoxi-fenil)-pentanoico (179 g, 460 mmol) en NH₃ 7 M en MeOH (400 ml, 2800 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentra la reacción a vacío manteniendo la temperatura por debajo de 30°C para proporcionar éster terc-butílico del ácido [(R)-4-(4-terc-butoxi-fenil)-1-carbamoil-butil]-carbámico [M+H]⁺ 364.

Etapa 4

Se agita una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-4-(4-terc-butoxi-fenil)-1-carbamoil-butil]-carbámico (167 g,

458 mmol) en HCl 1 M en Et₂O (4000 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, se forma un sólido blanco que se recoge mediante filtración y se lava con Et₂O para producir amida del ácido (R)-2-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-pentanoico; [M+H]⁺ 209.

Etapa 5

- 5 A una disolución con agitación de amida del ácido (R)-2-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-pentanoico (5 g, 24,01 mmol) en THF (250 ml) se le añade imidazol (4,90 g, 72 mmol), seguido por *terc*-butildimetilclorosilano (3,98 g, 26,4 mmol). Se calienta la disolución resultante a 70°C durante 4 horas y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. La dilución con Et₂O (200 ml), el lavado con agua (2 x100 ml) y salmuera (100 ml), el secado con MgSO₄, y la concentración a vacío producen la amida del ácido (R)-2-amino-5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-pentanoico; [M+H]⁺ 323.

Etapa 6

- 15 Se agita una disolución de amida del ácido (R)-2-amino-5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-pentanoico (7,74 g, 24 mmol) en THF a 5°C y se le añade borano (96 ml de una disolución 1 M en THF, 96 mmol). Se agita la mezcla a 5°C hasta que se obtiene una mezcla homogénea y entonces se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 35°C durante 3 horas. Después de este tipo, se añade borano adicional (24 ml de una disolución 1 M en THF, 24 mmol) y se calienta la reacción a 35°C durante 18 horas. Después de este tiempo, se añade una porción adicional de borano (24 ml de una disolución 1 M en THF, 24 mmol) y se calienta la reacción a 35°C durante 24 horas más. Después de este tiempo, se enfría la reacción hasta 10°C, y se extingue añadiéndola gota a gota a MeOH (50 ml) a -5°C. Después de permitir que se caliente hasta temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. Se disuelve el aceite en MeOH (250 ml) y se le añade sílice SCX-2 (180 g, 0,63 mmol/g, 120 mmol). Se agita la suspensión de sílice durante 18 horas, se retira la sílice mediante filtración, se lava con MeOH (3 x 100 ml), entonces se suspende en NH₃ 7 M en MeOH y se agita durante 18 horas. Se retira la sílice mediante filtración y se elimina el NH₃ 7 M en MeOH a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo; [M+H]⁺ 195.

- 25 Producto intermedio L

4-((S)-4,5-Diamino-pentil)-fenol

Se prepara este compuesto de manera análoga al producto intermedio K (NVP-QBM333), sustituyendo Boc-D-piroglutamato de etilo en la etapa 1 por Boc-L-piroglutamato de etilo; [M+H]⁺ 195.

Producto intermedio O

- 30 (R)-3-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol

Etapa 1

- 35 Se añaden trietilamina (8,37 µl, 0,06 mmol) y (R)-(+)-glicidol (96 µl, 1,442 mmol) a una disolución de (R)-5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de *terc*-butilo (producto intermedio M) (474 mg, 1,20 mmol) en EtOH (5 ml) y se calienta la disolución resultante a 90°C durante 18 horas. Se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc/iso-hexano) proporciona éster *terc*-butílico del ácido ((R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-5-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-pentil)-carbámico; [M+H]⁺ 469.

Etapa 2

- 40 Se agita éster *terc*-butílico del ácido ((R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-5-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-pentil)-carbámico (94 mg, 0,201 mmol) con una disolución de HCl 1 M en Et₂O (3 ml) durante 18 horas y entonces se carga sobre un cartucho SCX-2 de 1 g, se lava con MeOH (30 ml), seguido por NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Se concentra la fracción de NH₃ a vacío para dar el compuesto del título, (R)-3-[4-((R)-4,5-diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol, producto intermedio H; [M+H]⁺ 269.

Producto intermedio P

- 45 (R)-3-[4-((S)-4,5-Diamino-pentil)-fenoxi]-propano-1,2-diol

Se prepara este compuesto de manera análoga al producto intermedio O sustituyendo (R)-5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de *terc*-butilo (producto intermedio M) por (S)-5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de

terc-butilo (producto intermedio N); [M+H]⁺ 269.

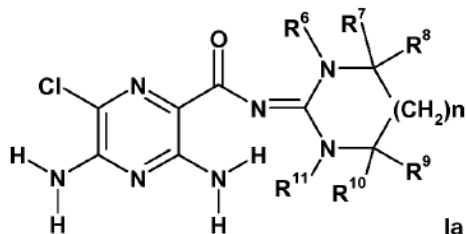
Producto intermedio Q

2-[4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenoxi]-1-morfolin-4-il-etanona

5 Se disuelve (R)-5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de terc-butilo (producto intermedio M) (446 mg, 0,565 mmol) en DMF (10 ml) y se añaden Cs₂CO₃ (368 mg, 1,131 mmol) y 2-bromo-1-morfolinetanona (118 mg, 0,565 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos, entonces se diluye con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentra el disolvente a vacío para dar un aceite transparente. La purificación mediante cromatografía en un sistema de HPLC 3000 prep de Waters (Microsorb™ C18 agua/ MeCN +0,1% de TFA) produce un aceite transparente, que se disuelve en dioxano
10 (4 ml) y se trata con HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La concentración a vacío proporciona una espuma blanca que se disuelve en MeOH (3 ml) y se carga sobre un cartucho SCX-2 de 10 g que se lava con MeOH (60 ml) y NH₃ 7 M en MeOH (60 ml). Se combinan las fracciones de NH₃ y se concentran a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro; [M+H]⁺ 322.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula la



en la que

5 R^6 y R^{11} son ambos H;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H; SO_2R^{16} ; arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; un grupo carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; grupo heterocíclico C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z; alquilo C_1-C_8 sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z, un grupo carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z o un grupo heterocíclico C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z;

10

R^{16} se selecciona de alquilo C_1-C_8 , arilo y un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros;

Z se selecciona independientemente de OH, arilo, O-arilo, aralquilo C_7-C_{14} , O-aralquilo C_7-C_{14} , alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , $NR^{19}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$, $NR^{19}C(O)OR^{20}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19} , OR^{19} , oxo, CN, NO_2 y halógeno, en los que los grupos alquilo, alcoxilo, aralquilo y arilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-C_4 ;

15

R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

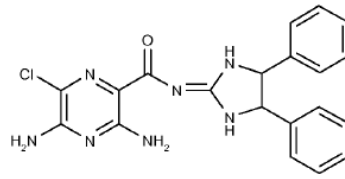
R^{21} se selecciona de alquilo C_1-C_8 , arilo y un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros; n es 0 o 2;

con la condición de que cuando n es 0, al menos uno de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es distinto de H.

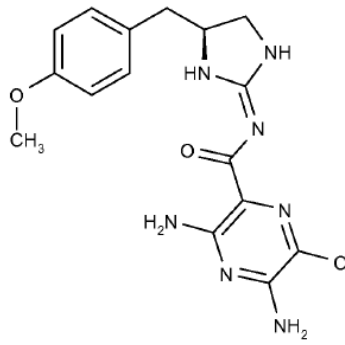
20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^9 es H, o fenilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

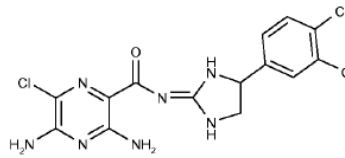
4



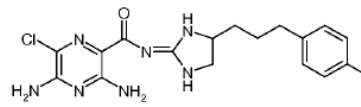
8



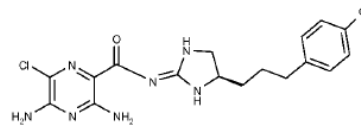
9



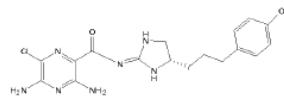
13



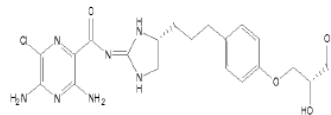
17



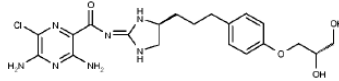
18



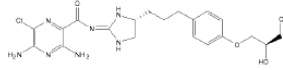
19



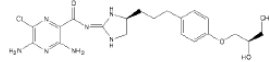
20



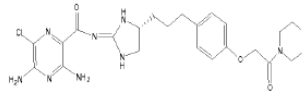
21



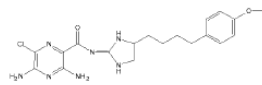
22



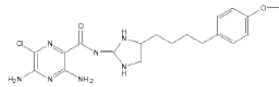
23



24

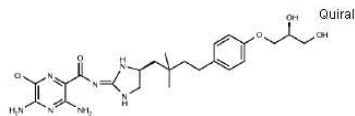


25



y

28



4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como producto farmacéutico.

5 5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.

6. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el bloqueo de un canal de sodio epitelial.

10 7. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

15 8. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico seleccionado de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del aparato respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis seca.

9. Combinación farmacéutica de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con un principio activo antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo.