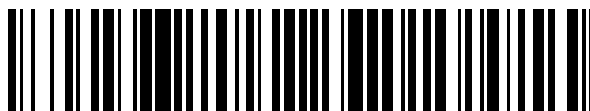


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 309**

51 Int. Cl.:

A61K 47/55	(2007.01)	C07D 217/04	(2006.01)
A61K 47/60	(2007.01)		
C07D 217/14	(2006.01)		
C07D 217/18	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2013 PCT/GB2013/052193**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029984**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013 E 13753340 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2887963**

54 Título: **Compuestos y métodos para inhibir el anticuerpo mediado por NHE en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos o a la sobrecarga de sal y trastornos del tracto gastrointestinal**

30 Prioridad:
21.08.2012 US 201261691637 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2017

73 Titular/es:
**ARDELYX, INC. (100.0%)
34175 Ardenwood Blvd.
Fremont, California 94555, US**

72 Inventor/es:
**BELL, NOAH;
CARRERAS, CHRISTOPHER;
CHARMOT, DOMINIQUE;
CHEN, TAO;
LEADBETTER, MICHAEL;
JACOBS, JEFFREY y
LEWIS, JASON**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 644 309 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

Compuestos y métodos para inhibir el anticuerpo mediado por NHE en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos o a la sobrecarga de sal y trastornos del tracto gastrointestinal

5

Antecedentes**Campo**

10 La presente descripción se dirige a compuestos que son sustancialmente activos en el tracto gastrointestinal para inhibir el antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE, y al uso de tales compuestos en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos o la sobrecarga de sal y en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal.

15

Descripción de la técnica relacionadaTrastornos asociados a la retención de líquidos y la sobrecarga de sal

20 De acuerdo con la American Heart Association, más de 5 millones de americanos han padecido insuficiencia cardiaca, y se estima que cada año suceden 550.000 casos de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) (Shocken, D. D. et al., Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group: Circulation, v. 117, n.º 19, pág. 2544-2565 (2008)). El

25 síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca congestiva sucede cuando la disfunción cardiaca impide la perfusión adecuada a los tejidos periféricos. La forma más común de insuficiencia cardiaca que conduce a CHF es la insuficiencia cardiaca sistólica, causada por una insuficiencia contráctil en el miocardio. Una causa principal de CHF se debe a la enfermedad isquémica de la arteria coronaria, con o sin infarto. La hipertensión de larga duración, particularmente cuando está poco controlada, puede dar lugar a CHF.

30

En pacientes con CHF, los mecanismos compensadores neurohumorales (es decir, el sistema nervioso simpático y el sistema de renina-angiotensina) se encuentran activados en un esfuerzo de mantener la circulación normal. El sistema de renina-angiotensina se activa en respuesta a un rendimiento cardiaco disminuido, lo que da lugar a niveles en plasma aumentados de renina, angiotensina II, y aldosterona. A medida que aumenta el volumen de sangre en el corazón, el rendimiento cardiaco aumenta proporcionalmente, hasta el punto en el que el corazón es incapaz de dilatarse más. En el corazón con insuficiencia, se reduce la contractilidad, de tal modo que el corazón opera a mayores volúmenes y mayores presiones de llenado para mantener el rendimiento. Las presiones de llenado pueden en ocasiones aumentar hasta tal punto que causan la transudación de fluido a los pulmones y síntomas congestivos (por ejemplo, edema, falta de aliento). Todos estos síntomas están relacionados con el volumen de fluidos y la retención de sal, y esta sobrecarga de fluidos y sal contribuyen además a la progresión de la enfermedad.

35

40

El cumplimiento con el régimen de la medicación y con las restricciones de sodio en la dieta es un componente crítico de la autogestión de los pacientes con insuficiencia cardiaca y puede prolongar la vida, reducir las hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida. Los médicos normalmente recomiendan mantener la ingesta de sal por debajo de los 2,3 g al día y no más de 2 g al día para los pacientes con insuficiencia cardiaca. La mayoría de la gente consume considerablemente más de esta cantidad, por lo que es posible que una persona con insuficiencia cardiaca necesite encontrar nuevas formas de reducir la sal en la dieta.

50

Existen actualmente una serie de terapias farmacológicas para pacientes que padecen CHF. Por ejemplo, pueden usarse o administrarse diuréticos para aliviar la congestión disminuyendo el volumen y, en consecuencia, las presiones de llenado por debajo de las que causan edema pulmonar. Al contrarrestar el aumento de volumen, los diuréticos reducen el rendimiento cardiaco; sin embargo, la fatiga y los mareos pueden reemplazar a los síntomas de CHF. Entre las clases o tipos de diuréticos usados actualmente se encuentran las tiazidas. Las tiazidas inhiben el transporte de NaCl en el riñón, evitando de este modo la reabsorción de Na en el segmento de dilución cortical en la porción final del asa de Henle y en la porción proximal del túbulo contorneado distal. Sin embargo, estos fármacos no son eficaces cuando la velocidad de filtración glomerular (GFR) es menor de 30 ml/min. Adicionalmente, las tiazidas, al igual que otros diuréticos, pueden causar hipocalcemia. También entre las clases y tipos de diuréticos usados actualmente se encuentran los diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida). Estos son los diuréticos más potentes y son particularmente eficaces en el tratamiento del edema pulmonar. Los diuréticos del asa inhiben el sistema de transporte de NaKCl, evitando de este modo la reabsorción de Na en el asa de Henle.

55

60

Los pacientes que tienen edema persistente a pesar de recibir elevadas dosis de diuréticos pueden ser o hacerse resistentes a los diuréticos. La resistencia a los diuréticos puede estar causada por una baja disponibilidad del fármaco. En los pacientes con insuficiencia renal, que tiene una elevada prevalencia en la población con CHF, los

65

ácidos endógenos compiten con los diuréticos del asa, tal como furosemida, por la vía secretoria de ácidos orgánicos en el lumen tubular de la nefrona. Por lo tanto, se necesitan dosis mayores, o infusión continua, para lograr la entrada de una cantidad adecuada de fármaco en la nefrona. Sin embargo, meta-análisis recientes han llamado la atención acerca de los riesgos a largo plazo del uso crónico de diuréticos en el tratamiento de la CHF. Por ejemplo, en un estudio reciente (Ahmed et al., *Int J Cardiol.* 10 de abril de 2008; 125(2): 246-253) se demostró que el uso crónico de diuréticos se asocia a un aumento significativo en la mortalidad y hospitalización en adultos ambulatorios mayores con insuficiencia cardiaca que reciben enzima convertidora de angiotensina y diuréticos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ("ACE") son un ejemplo de otra terapia farmacológica que puede usarse para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores de ACE causan la vasodilatación bloqueando el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Un rendimiento cardiaco anormalmente bajo puede hacer que el sistema renal reaccione liberando renina, que después convierte a la angiotensina en angiotensina I. ACE convierte a angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II estimula los centros de la sed en el hipotálamo y causa vasoconstricción, aumentando de este modo la presión sanguínea y el retorno venoso. La angiotensina II también hace que se libere aldosterona, causando la reabsorción de Na y la reabsorción pasiva de fluidos concomitante, que a su vez hace que aumente el volumen sanguíneo. Los inhibidores de ACE bloquean este sistema compensador y mejoran la función cardiaca disminuyendo la resistencia vascular pulmonar. Los inhibidores de ACE han demostrado un beneficio en cuanto a la supervivencia y han sido convencionalmente un tratamiento de elección para CHF. Sin embargo, ya que los inhibidores de ACE disminuyen la aldosterona, la hormona secretora de K, uno de los efectos secundarios de su uso es la hipercalemia. Además, los inhibidores de ACE han demostrado que dan lugar a insuficiencia renal aguda en determinadas categorías de pacientes con CHF (Véase, por ejemplo, C.S. Cruz et al., "Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to the Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors, *Nephron Clin. Pract.*, v. 105, n.º 2, págs. c77-c83 (2007)).

Los pacientes con enfermedad renal terminal ("ESRD"), es decir, insuficiencia renal crónica en estadio 5, tienen que someterse a diálisis tres veces a la semana. La práctica ausencia de función renal y de capacidad para eliminar sal y fluido da como resultado grandes fluctuaciones en el peso corporal a medida que los fluidos y la sal se acumulan en el organismo (sobrecarga de sodio/volumen). La sobrecarga de fluidos se caracteriza por la ganancia de peso interdialítica. La elevada sobrecarga de fluidos también se ve empeorada por la disfunción cardiaca, especialmente CHF. La diálisis se usa para eliminar toxinas urémicas y también para ajustar la homeostasis de la sal y fluidos. Sin embargo, puede aparecer hipotensión intradialítica sintomática (SIH) cuando se dializa de más a los pacientes. La SIH se muestra en aproximadamente un 15 a un 25 % de la población de ESRD (Davenport, A., C. Cox, y R. Thuraisingham, Blood pressure control and symptomatic intradialytic hypotension in diabetic haemodialysis patients: a cross-sectional survey; *Nephron Clin. Pract.*, v. 109, n.º 2, pág. c65-c71 (2008)). Al igual que en pacientes hipertensos y con CHF, las restricciones de sal y fluidos en la dieta son muy recomendadas pero se siguen poco debido al mal sabor de la comida baja en sal.

La causa de la hipertensión primaria o "esencial" es elusiva. Sin embargo, varias observaciones señalan al riñón como un factor principal. Los datos más fuertes para el exceso de ingesta de sal y presión sanguínea elevada provienen de INTERSALT, un estudio trasversal de más de 10.000 participantes. Para los individuos, se encontró una relación lineal significativa, positiva e independiente entre la excreción de sodio durante 24 horas y la presión sanguínea sistólica. Se descubrió que las mayores excreciones urinarias de sodio durante 24 horas estaban asociadas a una mayor presión sanguínea sistólica/diastólica de media, en 6-3/3-0 mm Hg. La hipertensión primaria es un ejemplo típico de rasgo complejo, multifactorial y poligénico. Todos estos síndromes hipertensivos monogénicos están virtualmente confinados a genes mutados que implican la ganancia de función de diversos componentes del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, que dan como resultado una retención de sodio renal excesiva. En un sentido amplio, estos síndromes se caracterizan por la reabsorción de sodio renal aumentada que surge por medio de defectos primarios en los sistemas de transporte de sodio o por la estimulación de la actividad de receptor mineralocorticoide (Altum, B., y M. Arici, 2006, Salt and blood pressure: time to challenge; *Cardiology*, v. 105, n.º 1, pág. 9-16 (2006)). Se han llevado a cabo un número mucho mayor de estudios controlados en sujetos hipertensos durante las tres últimas décadas para determinar si la reducción de sodio reducirá la presión sanguínea elevada establecida. Los meta-análisis de estos estudios han demostrado claramente una gran disminución de la presión sanguínea en los pacientes hipertensos.

En la enfermedad hepática terminal (ESLD), la acumulación de fluidos como ascitis, edema o efusión pleural debida a la cirrosis es común y es el resultado de un trastorno en los mecanismos reguladores del volumen de fluido extracelular. La retención de líquidos es la complicación más frecuente de la ESLD y sucede en aproximadamente un 50 % de los pacientes a los 10 años del diagnóstico de la cirrosis. Esta complicación deteriora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes cirróticos y también se asocia a un mal pronóstico. La tasa de supervivencia a un año y a cinco años es del 85 y del 56 %, respectivamente (Kashani et al., Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management; *QJM*, v. 101, n.º 2, pág. 71-85 (2008)). Las teorías más aceptables plantean que el suceso inicial en la formación de ascitis en el paciente cirrótico es la hipertensión sinusoidal. La hipertensión portal debida a un aumento en la presión sinusoidal activa los mecanismos vasodilatadores. En los estados avanzados de la cirrosis, la vasodilatación arteriolar causa una falta de llenado del espacio vascular arterial sistémico. Este evento, a través de una disminución en el volumen efectivo de sangre, da lugar a una caída en la presión arterial. Por consiguiente, tiene lugar la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona mediada

por barorreceptor, la liberación de hormona antidiurética por el sistema nervioso simpático y la liberación no osmótica para restaurar la homeostasis normal de la sangre. Estos eventos causan una retención de sodio y líquidos renales adicional. La vasodilatación esplénica aumenta la producción de linfa esplénica, excediendo la capacidad del sistema de transporte de la linfa, y da lugar al vertido linfático en la cavidad peritoneal. La retención renal persistente de sodio y líquidos, junto con una permeabilidad vascular esplénica aumentada además del vertido linfático en la cavidad peritoneal, desempeñan un papel principal en la formación de la ascitis.

Las tiazolidindionas (TZD), tal como rosiglitazona, son agentes antagonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma usados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y se prescriben ampliamente. Desafortunadamente, la retención de líquidos ha surgido con el efecto secundario más común y grave de los TZD y se ha convertido en la causa más frecuente de interrupción de la terapia. La incidencia de la retención de líquidos inducida por TZD está en el intervalo del 7 % en monoterapia y hasta un 15 % cuando se combina con insulina (Yan, T., Soodvilai, S., PPAR Research volume 2008, artículo ID 943614). Los mecanismos para tales efectos secundarios no se entienden por completo pero pueden estar relacionados con la reabsorción de Na y fluidos en el riñón. Sin embargo, la retención de líquidos inducida por TZD es resistente a los diuréticos del asa o diuréticos de tiazida, y a la combinación de receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) alfa con agonistas de PPAR gamma, que se propuso que reducirían tal sobrecarga de líquidos, se asocian a sucesos cardiovasculares adversos importantes.

En vista de lo anterior, se reconoce que la sal y la acumulación de líquidos contribuye con la morbilidad y mortalidad de muchas enfermedades, incluyendo la insuficiencia cardiaca (en particular, la insuficiencia cardiaca congestiva), enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, enfermedad hepática y similar. También se acepta que la sal y la acumulación de líquidos son factores de riesgo para la hipertensión. Por consiguiente, hay una necesidad clara de un medicamento que, cuando se administre a un paciente que lo necesita, pueda dar como resultado una reducción en la retención de sodio, la retención de líquidos, o preferiblemente ambas. Tal medicamento, más preferiblemente, no implicará ni deteriorará los mecanismos renales de homeostasis de fluidos/Na.

Una opción a tener en consideración para tratar la sobrecarga excesiva de fluidos es inducir diarrea. La diarrea puede provocarse por medio de varios agentes, incluyendo, por ejemplo, laxantes, tales como sorbitol, polietilenglicol, bisacodilo y fenofaleína. El sorbitol y el polietilenglicol provocan la diarrea osmótica con bajos niveles de electrolitos secretados; de este modo, su utilidad para eliminar sal de sodio del tracto GI es limitada. El mecanismo de acción de la fenofaleína no se ha establecido claramente, pero se cree que es causado por la inhibición de la Na/K ATPasa y del intercambiador de aniones Cl/HCO₃ y la estimulación de la secreción de aniones electrogénica (véase, por ejemplo, Eherer, A. J., C. A. Santa Ana, J. Porter, y J. S. Fordtran, 1993, Gastroenterology, v. 104, n.º 4, pág. 1007-1012). Sin embargo, algunos laxantes, tal como la fenofaleína, no son opciones viables para el tratamiento crónico de la sobrecarga de fluidos, debido al riesgo potencial de carcinogénesis en humanos. Además, los laxantes no pueden usarse de manera crónica, ya que se ha demostrado que son irritantes y causan daño mucosal. Por consiguiente, también debe reconocerse que la inducción de diarrea crónica como parte de un esfuerzo para controlar la sobrecarga de sal y fluidos puede ser una modalidad de tratamiento no deseada para la mayoría de los pacientes. Cualquier medicamento que use el tracto GI para este fin necesitará, por lo tanto, controlar la diarrea para tener un beneficio práctico.

Un enfoque para el tratamiento de la diarrea leve es la administración de un polímero absorbente de fluidos, tal como la fibra vegetal natural psilio. También pueden usarse materiales poliméricos, y más específicamente polímeros de hidrogel, para la eliminación de líquido del tracto gastrointestinal (GI). El uso de tales polímeros se describe en, por ejemplo, las Pat. de Estados Unidos N.º 4.470.975 y N.º 6.908.609. Sin embargo, para que tales polímeros eliminen de manera eficaz cantidades significativas de líquido, deben resistir, de manera deseable, el intervalo de presión estática y osmótica en el tracto GI. Muchos mamíferos, incluyendo seres humanos, producen heces blandas con un contenido de agua de aproximadamente un 70 %, y lo hacen transportando fluido contra la elevada resistencia hidráulica impuesta por la masa fecal. Varios estudios demuestran que la presión necesaria para deshidratar las heces desde aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 60 % es de aproximadamente 500 kPa y aproximadamente 1000 kPa (es decir, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 atm). (Véase, por ejemplo, McKie, A. T., W. Powrie, y R. J. Naftalin, 1990, Am J Physiol, v. 258, n.º 3 Pt 1, p. G391-G394; Bleakman, D., y R. J. Naftalin, 1990, Am J Physiol, v. 258, n.º 3 Pt 1, p. G377-G390; Zammit, P. S., M. Mendizabal, y R. J. Naftalin, 1994, J Physiol, v. 477 (Pt 3), pág. 539-548). Sin embargo, la presión estática medida intraluminalmente es normalmente entre aproximadamente 6 kPa y aproximadamente 15 kPa. La presión relativamente alta necesaria para deshidratar las heces se debe esencialmente a un proceso osmótico y no a procesos mecánicos producidos por fuerzas musculares. La presión osmótica surge del transporte activo de sal a través de la mucosa colónica que en último lugar produce una absorción de fluido hipertónico. El gradiente osmótico producido conduce al fluido desde el lumen hasta el lado serosal de la mucosa. Los polímeros absorbentes de fluidos, tal como los descritos en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 4.470.975 y 6.908.609, pueden no ser capaces de mantener dicha presión. Tales polímeros pueden colapsar en un colon normal donde el proceso de absorción de sal está intacto, eliminando de este modo una cantidad modesta de líquido, y por lo tanto, de sal.

También se han descrito polímeros sintéticos que se unen a sodio. Por ejemplo, resinas poliméricas de intercambio iónico, tales como resinas de intercambio catiónico de tipo Dowex, que se conocen desde la década de 1950. Sin

embargo, con la excepción de Kayexalate™ (o Kionex™), que es una sal de sulfonato de poliestireno aprobada para el tratamiento de la hipercalemia, las resinas de intercambio catiónico tienen un uso muy limitado como fármacos, debido al menos en parte a su capacidad limitada y su deficiente selectividad de unión a cationes. Adicionalmente, durante el proceso de intercambio iónico, las resinas pueden liberar una cantidad estequiométrica de cationes exógenos (por ejemplo, H, K, Ca), que a su vez pueden causar potencialmente acidosis (H), hipercalemia (K) o contribuir a la calcificación vascular (Ca). Tales resinas pueden también causar estreñimiento.

Trastornos del tracto gastrointestinal

El estreñimiento se caracteriza por un paso infrecuente y difícil de las heces y se hace crónico cuando un paciente padece síntomas específicos durante más de 12 semanas no consecutivas en un periodo de 12 meses. El estreñimiento crónico es idiopático si no está causado por otras enfermedades o mediante el uso de medicamentos. Una estrategia basada en pruebas para la gestión del estreñimiento crónico en América del Norte (Brandt et al., 2005, Am. J. Gastroenterol. 100(Suppl,1):S5-S21) reveló que la prevalencia es de aproximadamente un 15 % de la población general. El estreñimiento se comunica de manera más común en mujeres, ancianos, personas que no son de raza blanca, e individuos de los grupos socioeconómicos más bajos.

El síndrome del intestino irritable (IBS) es un trastorno GI asociado a alteraciones en la motilidad, secreción y sensación visceral. Varios síntomas clínicos caracterizan este trastorno, incluyendo la frecuencia y forma de las heces, el dolor abdominal y la hinchazón. El reconocimiento de los síntomas clínicos de la IBS todavía no están definidos, pero ahora es común referirse a IBS con diarrea predominante (D-IBS) e IBS con estreñimiento predominante (C-IBS), en donde D-IBS se define como un paso continuo de heces sueltas o acuosas y C-IBS como un grupo de trastornos funcionales que se presentan como una defecación difícil, infrecuente o aparentemente incompleta. No se entiende por completo la patofisiología de la IBS, y se han sugerido varios mecanismos. Se considera a menudo que la hipersensibilidad visceral desempeña un papel etiológico principal y se ha propuesto como un marcador biológico incluso útil para discriminar la IBS de otras causas de dolor abdominal. En un estudio clínico reciente (Posserud, I. et al, Gastroenterology, 2007; 133:1113-1123), se sometió a los pacientes con IBS a una prueba de sensibilidad visceral (distensión de balón) y se compararon con sujetos sanos. Reveló que el 61 % de los pacientes con IBS tenían una percepción visceral alterada medida mediante umbral de dolor y de malestar. Otras revisiones han documentado el papel de la hipersensibilidad visceral en el dolor abdominal sintomático de diversos trastornos del tracto gastrointestinal (Akbar, A, et al, Aliment. Pharmaco. Ther., 2009, 30, 423-435; Bueno et al., Neurogastroenterol Motility (2007) 19 (supl.1), 89-119). La distensión rectal y colónica se ha usado ampliamente como una herramienta para evaluar la sensibilidad visceral en estudios animales y humanos. El tipo de estrés usado para inducir la sensibilidad visceral varía entre los modelos (véase, por ejemplo, Eutamén, H Neurogastroenterol Motil. 25 de agosto de 2009. [Publicación electrónica antes que impresa]), aunque el estrés, tal como el estrés de retención parcial (PRS) es un modelo relativamente leve no ulcerogénico que se considera más representativo de la presentación de IBS.

El estreñimiento se da con frecuencia en la población geriátrica, particularmente en pacientes con osteoporosis que tienen que tomar suplementos de calcio. Se ha demostrado que los suplementos de calcio son beneficiosos en los pacientes con osteoporosis para restaurar la densidad ósea, pero el cumplimiento es escaso debido a los efectos de estreñimiento inducidos por el calcio.

El estreñimiento inducido por opiáceos (OIC) (también denominado como disfunción intestinal inducida por opiáceos o disfunción intestinal por opiáceos (OBD)) es un efecto adverso común asociado a la terapia con opiáceos. La OIC se describe comúnmente como estreñimiento; sin embargo, es una constelación de efectos adversos gastrointestinales (GI), que también incluye calambres intestinales, hinchazón, y reflujo gastroesofágico. Los pacientes con cáncer pueden tener estreñimiento relacionado con la enfermedad, que normalmente empeora con la terapia de opiáceos. Sin embargo, la OIC no está limitada a los pacientes con cáncer. Un estudio reciente con pacientes que toman terapia de opiáceos para el dolor de origen no canceroso descubrió que aproximadamente el 40 % de los pacientes experimentaron estreñimiento relacionado con la terapia con opiáceos (<3 movimientos completos del intestino por semana) en comparación con el 7,6 % en un grupo de control. De los sujetos que necesitaron terapia laxante, solamente el 46 % de los pacientes tratados con opiáceos (sujetos de control, 84 %) comunicaron haber logrado los resultados deseados del tratamiento >50 % del tiempo (Pappagallo, 2001, Am. J. Surg. 182(5A Suppl.):11S-18S).

Algunos pacientes que padecen estreñimiento idiopático crónico pueden tratarse de manera exitosa con una modificación del estilo de vida, cambios dietéticos y un aumento en la ingesta de fluidos y fibra, y estos tratamientos se prueban generalmente en primer lugar. Para los pacientes que no logran responder a estas estrategias, los métodos recomiendan normalmente laxantes, la mayoría de los cuales están disponibles sin receta médica. El uso de laxantes sin receta médica se considera ineficaz por aproximadamente la mitad de los pacientes (Johanson y Kralstein, 2007, Aliment. Pharmacol. Ther. 25(5):599-608). Otras opciones terapéuticas prescritas actualmente o en desarrollo clínico para el IBS y el estreñimiento crónico, incluyendo OIC se describen en, por ejemplo: Chang et al., 2006, Curr. Opin. Gastroenterol. 9(4):314-323; Gershon y Tack, 2007, Gastroenterology 132(1):397-414; y, Hammerle y Surawicz, 2008, World J. Gastroenterol. 14(17):2639-2649. Dichos tratamientos incluyen, pero sin limitación, ligandos del receptor de serotonina, activadores de los canales de cloro, antagonistas del receptor de

opiáceos, agonistas del receptor de guanilato ciclasa y agonistas del receptor P2Y(2) de nucleótidos. Muchas de estas opciones de tratamiento son inadecuadas, ya que pueden ser formadoras de hábitos, ineficaces en algunos pacientes, pueden causar efectos adversos a largo plazo, o no son óptimas de otro modo.

5 Inhibidores del intercambiador de Na⁺ / H⁺ (NHE)

Una función principal del tracto GI es mantener la homeostasis de agua/Na absorbiendo prácticamente toda el agua y el Na al que se expone el tracto GI. La capa epitelial que cubre la superficie apical del colon de los mamíferos es un epitelio típico de transporte de electrolitos, que es capaz de mover grandes cantidades de sal y agua en ambas direcciones a través de la mucosa. Por ejemplo, cada día, el tracto GI procesa aproximadamente 9 litros de fluido y aproximadamente 800 mequiv. de Na. (Véase, por ejemplo, Zachos et al., *Molecular physiology of intestinal Na⁺/H⁺ exchange*; *Annu. Rev. Physiol.*, v. 67, pág. 411-443 (2005).) Solamente aproximadamente 1,5 litros de este fluido y aproximadamente 150 mequiv. de este sodio tienen su origen en la ingesta; más bien, la mayoría del fluido (por ejemplo, aproximadamente 7,5 litros) y del sodio (aproximadamente 650 mequiv.) se secreta a través de los órganos del GI como parte de la digestión. Por lo tanto, el tracto GI representa un objetivo viable para modular los niveles de sodio y fluido sistémicos.

Se han publicado muchos artículos de revisión acerca de la fisiología y los mecanismos secretorios y/o de absorción del tracto GI (véase, por ejemplo, Kunzelmann et al., *Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease*; *Physiol. Rev.*, v. 82, n.º 1, pág. 245-289 (2002); Geibel, J. P.; *Secretion and absorption by colonic crypts*; *Annu. Rev. Physiol.*, v. 67, pág. 471-490 (2005); Zachos et al., *anteriormente*; Kiela, P. R. et al., *Apical Na⁺/H⁺ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Supl. 7, pág. 51-79 (2006)). Los dos principales mecanismos de absorción de Na son el transporte electroneutral y electrogénico. El transporte electroneutral se debe esencialmente al antipuerto de Na⁺/H⁺ NHE (por ejemplo, NHE-3) y es responsable de la mayoría de la absorción de Na. El transporte electrogénico se proporciona por el canal de sodio del epitelio ("ENaC"). El transporte electroneutral se localiza principalmente en el segmento íliaco y en el colon proximal y el transporte electrogénico se localiza en el colon distal.

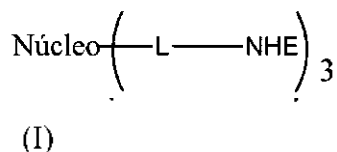
Los NHE de la membrana plasmática contribuyen a mantener el pH y volumen intracelular, la absorción transcelular de NaCl y NaHCO₃, y al equilibrio de fluidos llevado a cabo por células epiteliales, especialmente en el riñón, intestino, vesícula biliar, y glándulas salivales, así como la regulación del pH sistémico. Existe una gran cantidad de bibliografía dedicada al papel y a la intervención clínica en los NHE sistémicos para tratar trastornos relacionados con la isquemia y la reperfusión para la cardioprotección o la protección renal. Se han identificado nueve isoformas de NHE (Kiela, P. R., et al.; *Apical Na⁺/H⁺ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Supl. 7, pág. 51-79 (2006)), de las cuales NHE-2, NHE-3 y NHE-8 se expresan en el lado apical del tracto GI, siendo NHE-3 la que proporciona una mayor contribución al transporte. Otro NHE dependiente de Cl, aún por identificar, se ha identificado en la cripta de células de rata. Además, se ha dedicado mucha investigación a identificar inhibidores de NHE. Los objetivos principales de tales investigaciones han sido NHE-1 y NHE-3. Los inhibidores de NHE de molécula pequeña, por ejemplo, se describen en: las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.866.610; 6.399.824; 6.911.453; 6.703.405; 6.005.010; 6.736.705; 6.887.870; 6.737.423; 7.326.705; 5.824.691 (WO 94/026709); 6.399.824 (WO 02/024637); las Pub. de Pat. de Estados Unidos N.º 2004/0039001 (WO 02/020496); 2005/0020612 (WO 03/055490); 2004/0113396 (WO 03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; las Publicaciones Internacionales N.º WO 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529); WO 97/024113 (CA02241531) y la Pat. Europea N.º EP0744397 (CA2177007). Sin embargo, tal investigación no logró desarrollar o reconocer el valor o la importancia de los inhibidores de NHE que no se absorben (es decir, no sistémicos) y en dirigirse al tracto gastrointestinal, como se describe recientemente en el documento WO 2010/078449. Dichos inhibidores pueden usarse en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos y la sobrecarga de sal y en el tratamiento de trastornos del tracto GI, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal. Dichos inhibidores son particularmente ventajosos ya que pueden administrarse con un riesgo reducido de efectos sistémicos en el objetivo o fuera del objetivo (por ejemplo, un riesgo bajo o nulo de implicación renal u otros efectos sistémicos).

Por consiguiente, aunque se han hecho avances en los campos anteriores, sigue existiendo la necesidad en la técnica de nuevos compuestos para su uso en los trastornos asociados a la retención de líquidos y la sobrecarga de sal y en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

60 **Breve resumen**

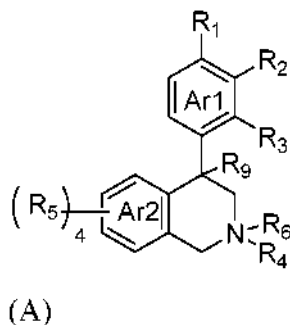
En resumen, la presente invención se dirige a compuestos que son sustancialmente activos en el tracto gastrointestinal para inhibir al antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE, y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos y la sobrecarga de sal y en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal.

En una realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE que tiene la siguiente estructura de Fórmula (A):



10

en la que:

15 cada R₁, R₂, R₃, R₅ y R₉ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈, y -NR₇SO₂NR₈, donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L,

con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

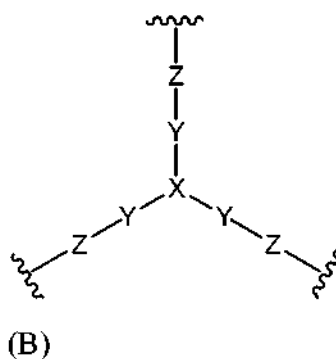
R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇, o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

R₆ está ausente o se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₇; y

20

Ar₁ y Ar₂ representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

(b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (B):



25

en la que:

X se selecciona entre C(X₁), N y N(alquilo C₁₋₆);

30

X₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -NX_aX_b, -NO₂, -NX_c-C(=O)-NX_cX_a, -C(=O)NX_c-X_a, -NX_c-C(=O)-X_a, -NX_c-SO₂-X_a, -C(=O)-X_a y -OX_a,

35 cada uno de X_a y X_b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

Y es alquileno C₁₋₆;

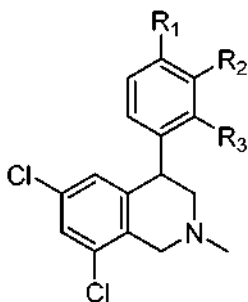
Z se selecciona entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, -C(=O)NZ_a-, -NZ_a-C(=O)- y heteroarilo cuando X es CX₁;

Z se selecciona de entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, y heteroarilo cuando X es N o N(alquilo C₁₋₆); y

cada X_c y Z_a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y (c) L es un enlazador de

polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a los restos de molécula pequeña que inhibe NHE.

En realizaciones más específicas, el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene la siguiente estructura:

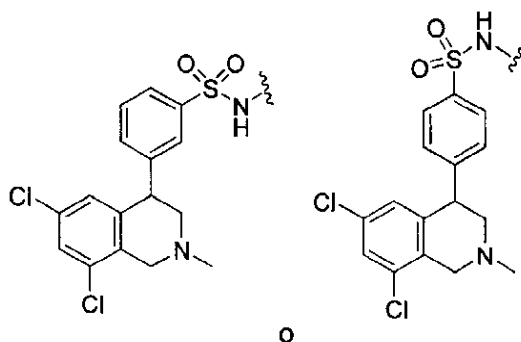


5

en la que:

10 cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, y $-NR_7SO_2NR_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L.

15 En realizaciones más específicas adicionales, el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene una de las siguientes estructuras:



20 L es un enlazador de polietilenglicol.

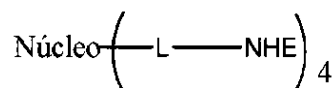
En otras realizaciones más específicas, X es $C(X_1)$. En realizaciones adicionales, cada X_c es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas, X es N.

25

En otras realizaciones más específicas, cada Z_a es hidrógeno.

En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



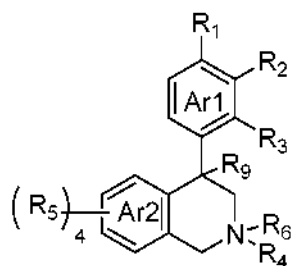
(II)

30

o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE que tiene la estructura de Fórmula (A):

35



(A)

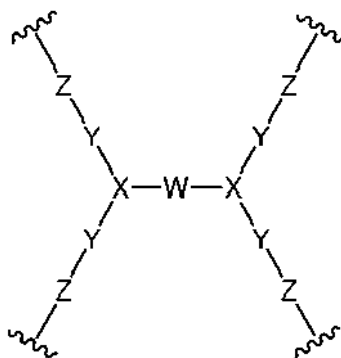
en la que:

5 cada R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, y $-NR_7SO_2NR_8$ donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

10 R_4 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_7 , o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L; R_6 está ausente o se selecciona de entre H y alquilo C_1-C_7 ; y Ar_1 y Ar_2 representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

(b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (C):

15



(C)

en la que:

20 W se selecciona entre alquileno, polialquilenglicol, $-C(=O)-NH-(alquileno)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-(polialquilenglicol)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-(alquileno)-C(=O)-$, $-C(=O)-(polialquilenglicol)-C(=O)-$ y cicloalquilo, X es N;

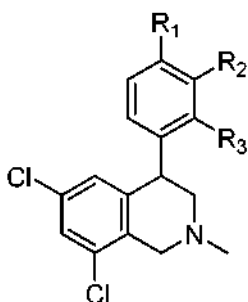
Y es alquileno C_{1-3}

25 Z se selecciona entre $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ y heteroarilo; cada Z_a se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

(c) L es un enlazador de polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a las moléculas pequeñas que inhiben NHE.

En realizaciones más específicas, el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene la siguiente estructura:

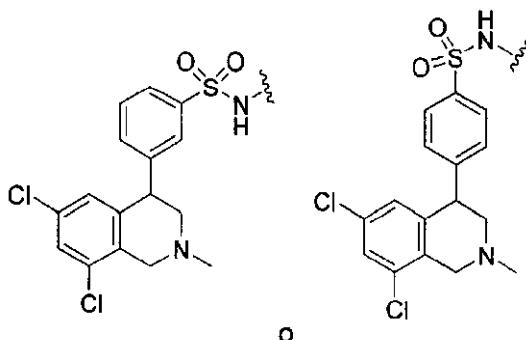
30



en la que:

5 cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, y $-NR_7SO_2NR_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L.

10 En realizaciones más específicas adicionales, el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene una de las siguientes estructuras:



15 L es un enlazador de polietilenglicol.

En otras realizaciones más específicas, X es $C(X_1)$. En realizaciones adicionales, cada X_c es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas, X es N.

20 En otras realizaciones más específicas, cada Z_a es hidrógeno.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha expuesto anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

25 En realizaciones adicionales, la composición comprende además un polímero absorbente de fluidos. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se administra directamente al colon. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos tiene una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g de fluido isotónico por g de polímero a una presión estática de aproximadamente 5 kPa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos tiene una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g de fluido isotónico por g de polímero a una presión estática de aproximadamente 10 kPa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos está caracterizado por una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 10 g/g. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos está caracterizado por una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g/g. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es superabsorbente. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un hidrogel reticulado parcialmente neutralizado polielectrolítico. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un poliacrilato reticulado. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es polielectrolítico. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es carbofil de calcio. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se prepara mediante un proceso de emulsión de fase interna elevada. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es una espuma. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluido se prepara mediante una polimerización acuosa de radicales libres de acrilamida o un derivado de la misma, un reticulante y un sistema redox iniciador de radicales libres en agua. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un hidrogel. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es una N-alquil acrilamida. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un gel superporoso. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es de origen natural. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se selecciona del grupo que consiste en goma xantana, goma guar, goma wellan, hemicelulosas, alquilcelulosa, hidroalquilcelulosa, carboxi-alquil-celulosa, carragenano, dextrano, ácido hialurónico y agarosa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es psilio. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un polisacárido que incluye xilosa y arabinosa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un polisacárido que incluye xilosa y arabinosa, en el que la relación de xilosa a arabinosa es de al menos 3:1, en peso.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además otro agente o compuesto farmacéuticamente activo. En realizaciones adicionales, la composición comprende además otro agente o compuesto

farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un diurético, glucósido cardiaco, inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina 2, antagonista de aldosterona, inhibidor de la aldosterona sintasa, inhibidor de renina, bloqueador de los canales de calcio, beta bloqueante, alfa bloqueante, agonista alfa central, vasodilatador, diluyente de la sangre, agente antiplaquetario, agente reductor de lípidos, y un agente agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma. En realizaciones adicionales, el diurético se selecciona del grupo que consiste en diuréticos de techo alto del asa, un diurético de benzotiadiazida, un diurético ahorrador de potasio, y un diurético osmótico. En realizaciones adicionales, la composición comprende además otro agente o compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un péptido o agente analgésico. En realizaciones adicionales, la composición además comprende otro agente o compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente laxante seleccionado de un agente formador de masa (por ejemplo cascara de psilio (Metamucilo)), metilcelulosa (Citrucel), policarbofilo, fibra alimentaria, manzanas, suavizantes/tensioactivos de heces (por ejemplo, docusato, Colace, Diocto), un agente hidratante u osmótico (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio (Leche de magnesia), sulfato de magnesio (que es sal de Epsom), fosfato de sodio monobásico, bifosfato de sodio), un agente hiperosmótico (por ejemplo, supositorios de glicerina, sorbitol, lactulosa, y polietilenglicol (PEG)).

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para inhibir el antipuerto de iones de sodio e hidrógeno mediado por NHE, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un trastorno asociado a retención de líquidos o sobrecarga de sal, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardiaca (tal como insuficiencia cardiaca congestiva), enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, enfermedad hepática, y retención de líquidos inducida por un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar la hipertensión, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En realizaciones adicionales, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto al mamífero para aumentar la producción fecal diaria del mamífero de sodio y/o fluido. En realizaciones adicionales, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto al mamífero para aumentar la producción fecal diaria del mamífero de sodio en al menos aproximadamente 30 mmol, y/o fluido en al menos aproximadamente 200 ml. En realizaciones adicionales, la producción fecal del mamífero de sodio y/o fluido aumenta sin introducir otro tipo de catión de modo estequiométrico o prácticamente estequiométrico a través de un proceso de intercambio iónico. En realizaciones adicionales, el método comprende además administrar al mamífero un polímero absorbente de fluido para absorber el fluido fecal resultante del uso del compuesto que es sustancialmente activo en el tracto gastrointestinal para inhibir el antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE en el mismo.

En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar la hipertensión. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar la hipertensión asociada a la ingesta de sal. En realizaciones adicionales, la administración del compuesto o composición permite al mamífero ingerir una dieta más sabrosa. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar la sobrecarga de fluidos. En realizaciones adicionales, la sobrecarga de fluidos se asocia a una insuficiencia cardiaca congestiva. En realizaciones adicionales, la sobrecarga de fluidos se asocia a una enfermedad renal terminal. En realizaciones adicionales, la sobrecarga de fluidos se asocia a terapia con agente agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar la sobrecarga de sodio. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para reducir la ganancia de peso interdialítica en pacientes con ESRD. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar el edema. En realizaciones adicionales, el edema está causado por quimioterapia, sobrecarga de fluido premenstrual o preeclampsia.

En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra por vía oral, mediante supositorio rectal, o enema.

En realizaciones adicionales, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición en combinación con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos

adicionales. En realizaciones adicionales, el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales se selecciona del grupo que consiste en un diurético, glucósido cardiaco, inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina 2, antagonista de aldosterona, inhibidor de la aldosterona sintasa, inhibidor de renina, bloqueador de los canales de calcio, beta bloqueante, alfa bloqueante, agonista alfa central, vasodilatador, diluyente de la sangre, agente antiplaquetario, agente reductor de lípidos, y un agente agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma. En realizaciones adicionales, el diurético se selecciona del grupo que consiste en diuréticos de techo alto del asa, un diurético de benzotiadiazida, un diurético ahorrador de potasio, y un diurético osmótico. En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como parte de una única preparación farmacéutica. En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como preparaciones farmacéuticas individuales. En realizaciones adicionales, las preparaciones farmacéuticas individuales se administran secuencialmente. En realizaciones adicionales, la preparación farmacéutica individual se administra simultáneamente.

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es un trastorno de la motilidad gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es el síndrome del intestino irritable. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es el estreñimiento crónico. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es el estreñimiento crónico idiopático. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento crónico de aparición en pacientes con fibrosis quística. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento inducido por opiáceos. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es un trastorno funcional del tracto gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en pseudo-obstrucción intestinal crónica y pseudo-obstrucción colónica. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es la enfermedad de Crohn. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es colitis ulcerosa. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es una enfermedad citada como enfermedad inflamatoria del intestino. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal se asocia a enfermedad renal crónica (estadio 4 o 5). En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento inducido por suplementos de calcio. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar se asocia al uso de un agente terapéutico. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar se asocia a un trastorno neuropático. En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar es estreñimiento postquirúrgico (íleo postoperatorio). En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar es idiopático (estreñimiento funcional o estreñimiento por tránsito lento). En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar se asocia a un trastorno neuropático, metabólico o endocrino (por ejemplo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipocalcemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal, neurofibromatosis, neuropatía autónoma, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschprung o fibrosis quística, y similares). En realizaciones adicionales, el trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar se debe al uso de fármacos seleccionados entre analgésicos (por ejemplo, opiáceos), antihipertensión, anticonvulsivos, antidepresivos, antiespasmódicos y antipsicóticos.

En otra realización, se proporciona un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el síndrome del intestino irritable, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En realizaciones adicionales de las realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar o reducir el dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar o reducir la hipersensibilidad visceral asociada a un trastorno del tracto gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para tratar o reducir la inflamación del tracto gastrointestinal. En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra para reducir el tiempo de tránsito gastrointestinal.

En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra por vía oral o mediante un supositorio rectal.

En realizaciones adicionales, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales. En realizaciones adicionales, el uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales son un péptido o agente analgésico. En realizaciones adicionales, el uno o más agentes o compuestos farmacéuticamente activos se

- seleccionan del grupo que consiste en un agente laxante seleccionado de un agente formador de masa (por ejemplo, cascara de psilio (Metamucilo)), metilcelulosa (Citrucel), policarbofilo, fibra alimentaria, manzanas, suavizantes/tensioactivos de heces (por ejemplo, docusato, Colace, Diocto), un agente hidratante u osmótico (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio (Leche de magnesia), sulfato de magnesio (que es sal de Epsom), fosfato de sodio monobásico, bifosfato de sodio), y un agente hiperosmótico (por ejemplo, supositorios de glicerina, sorbitol, lactulosa, y polietilenglicol (PEG)). En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como parte de una única preparación farmacéutica. En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como preparaciones farmacéuticas individuales. En realizaciones adicionales, las preparaciones farmacéuticas individuales se administran secuencialmente. En realizaciones adicionales, la preparación farmacéutica individual se administra simultáneamente.
- 15 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

- De acuerdo con la presente descripción, y como se detalla adicionalmente en el presente documento a continuación, se ha descubierto que la inhibición del antipuerto de iones de sodio (Na^+) e iones de hidrógeno (H^+) mediado por NHE en el tracto gastrointestinal, y más particularmente el epitelio del tracto gastrointestinal, es una estrategia potente para el tratamiento de diversos trastornos que pueden asociarse a o estar causados por la retención de líquidos y/o la sobrecarga de sal, y/o trastornos tal como insuficiencia cardíaca (en particular, la insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, enfermedad hepática, y/o retención de líquidos inducida por un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma. Más específicamente, se ha descubierto que la inhibición del antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE en el tracto GI aumenta la excreción fecal de sodio, reduciendo de manera eficaz los niveles sistémicos de sodio y fluido. Esto, a su vez, mejora el estado clínico de un paciente que padece, por ejemplo, CHF, ESRD/CKD y/o enfermedad hepática. Se ha descubierto adicionalmente que tal tratamiento puede potenciarse adicionalmente mediante la coadministración de otros compuestos o composiciones beneficiosas, tal como, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido. El polímero absorbente de fluido puede seleccionarse de manera óptima de manera que no bloquea o de otro modo interfiere de manera negativa con el mecanismo de acción del compuesto inhibidor de NHE dosificado de manera conjunta.

- Adicionalmente, y también como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento, se ha descubierto además que la inhibición del antipuerto de iones de sodio (Na^+) e iones de hidrógeno (H^+) mediado por NHE en el tracto gastrointestinal, y más particularmente el epitelio del tracto gastrointestinal, es una estrategia potente para el tratamiento de la hipertensión, que puede asociarse a o estar causada por la retención de líquidos y/o la sobrecarga de sal. Más específicamente, se ha descubierto que la inhibición del antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE en el tracto GI aumenta la excreción fecal de sodio, reduciendo de manera eficaz los niveles sistémicos de sodio y fluido. Esto, a su vez, mejora el estado clínico de un paciente que padece hipertensión. Tal tratamiento puede potenciarse adicionalmente mediante la coadministración de otros compuestos o composiciones beneficiosas, tal como, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido. El polímero absorbente de fluido puede seleccionarse de manera óptima de manera que no bloquea o de otro modo interfiere de manera negativa con el mecanismo de acción del compuesto inhibidor de NHE dosificado de manera conjunta.

- Adicionalmente, y también como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento, se ha descubierto además que la inhibición del antipuerto de iones de sodio (Na^+) e iones de hidrógeno (H^+) mediado por NHE en el tracto gastrointestinal, y más particularmente el epitelio del tracto gastrointestinal, es una estrategia potente para el tratamiento de diversos trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a trastornos del tracto gastrointestinal, y más particularmente para la restauración de la secreción adecuada de fluidos en el intestino y para la mejora de afecciones patológicas encontradas en estados de estreñimiento. Los solicitantes han reconocido además que mediante el bloqueo de la reabsorción de iones de sodio, los compuestos de la presente descripción restauran la homeostasis de fluidos en el tracto GI, particularmente en situaciones en las que la secreción/absorción de fluidos está alterada de tal forma que da como resultado un grado elevado de deshidratación de las heces, baja movilidad intestinal, y/o un tiempo lento de tránsito que produce estados de estreñimiento y generalmente malestar GI. Se ha descubierto adicionalmente que tal tratamiento puede potenciarse adicionalmente mediante la coadministración de otros compuestos o composiciones beneficiosas, tal como, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido. El polímero absorbente de fluido puede seleccionarse de manera óptima de manera que no bloquea o de otro modo interfiere de manera negativa con el mecanismo de acción del compuesto inhibidor de NHE dosificado de manera conjunta.

- Debido a la presencia de los NHE en otros órganos o tejidos del cuerpo, el método de la presente descripción emplea el uso de compuestos y composiciones que son de manera deseable elevadamente selectivos o localizados, actuando de este modo de manera sustancial en el tracto gastrointestinal sin exposición a otros tejidos u órganos. De esta manera, puede minimizarse cualquier efecto sistémico (ya sean sobre el objetivo o fuera del objetivo). Por

consiguiente, debe entenderse que, como se usa en el presente documento, y como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento, "sustancialmente activo en el tracto gastrointestinal" se refiere generalmente a compuestos que son sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica y/o sustancialmente impermeables a la capa de células epiteliales, y más específicamente el epitelio del tracto GI. Además debe entenderse que, como se usa en el presente documento, y como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento, "sustancialmente impermeable" comprende más particularmente compuestos que son impermeables a la capa de células epiteliales, y más específicamente al epitelio gastrointestinal (o capa epitelial). El "epitelio gastrointestinal" se refiere al tejido membranoso que recubre la superficie interna del tracto gastrointestinal. Por consiguiente, al ser sustancialmente impermeable, un compuesto tiene una capacidad muy limitada de transferirse a través del epitelio gastrointestinal, y por lo tanto, ponerse en contacto con otros órganos internos (por ejemplo, el cerebro, corazón, hígado, etc.). El mecanismo típico mediante el cual un compuesto puede transferirse a través del epitelio gastrointestinal es mediante tránsito transcelular (una sustancia viaja a través de la célula, mediada por un transporte pasivo o activo pasando a través de las membranas apical y basolateral) y/o mediante tránsito paracelular, donde una sustancia viaja entre células de un epitelio, normalmente a través de estructuras elevadamente restrictivas conocidas como "uniones estrechas".

Los compuestos de la presente descripción no pueden, por lo tanto, absorberse, y por lo tanto no están esencialmente biodisponibles en absoluto (por ejemplo, por completo impermeables al epitelio gastrointestinal), o no muestran una concentración detectable del compuesto en suero. Como alternativa, los compuestos pueden: (i) mostrar algún grado de permeabilidad detectable a la capa de células epiteliales, y más particularmente al epitelio del tracto GI, de menos de aproximadamente un 20 % del compuesto administrado (por ejemplo, menos de aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, o incluso aproximadamente un 5 %, y por ejemplo mayor de aproximadamente un 0,5 %, o un 1 %), pero después se eliminan rápidamente en el hígado (es decir, extracción hepática) a través de un metabolismo de primer paso; y/o (ii) mostrar algún grado de permeabilidad detectable a la capa de células epiteliales, y más particularmente al epitelio del tracto GI, de menos de aproximadamente un 20 % del compuesto administrado (por ejemplo, menos de aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, o incluso aproximadamente un 5 %, y por ejemplo mayor de aproximadamente un 0,5 %, o un 1 %), pero después se eliminan rápidamente en el riñón (es decir, excreción renal).

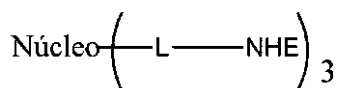
Los compuestos también pueden eliminarse de la circulación sin cambiar en la bilis mediante excreción biliar. Por lo tanto, los compuestos de la presente descripción pueden no mostrar concentraciones detectables en la bilis. Como alternativa, los compuestos pueden mostrar alguna concentración detectable en la bilis, y más particularmente el epitelio del tracto biliar y la vesícula biliar de 10 μM , menos de 1 μM , menos de 0,1 μM , menos de 0,01 μM o menos de aproximadamente 0,001 μM .

A este respecto, aún debe indicarse además que, como se usa en el presente documento, "sustancialmente no biodisponible de manera sistémica" se refiere generalmente a la incapacidad para detectar un compuesto en la circulación sistémica de un animal o humano después de una dosis oral del compuesto. Para que un compuesto esté biodisponible, tiene que transferirse a través del epitelio gastrointestinal (es decir, sustancialmente permeable como se ha definido anteriormente), transportarse a través de la circulación portal al hígado, evitar un metabolismo sustancial en el hígado, y después transferirse a la circulación sistémica.

Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos inhibidores de NHE (por ejemplo, inhibidores de NHE-3, -2 y/o -8) de la presente descripción se cree que actúan a través de un mecanismo distinto y único, causando la retención de líquido e iones en el tracto GI (y estimulando la excreción fecal) en vez de estimular la secreción aumentada de dicho fluido e iones. Por ejemplo, la lubiprostona (Amitiza® Sucampo/Takeda) es un análogo bicíclico del ácido graso de prostaglandina E1 que activa el canal de cloro de tipo 2 (ClC-2) y aumenta la secreción de fluido rico en cloro desde el lado serosal al lado mucosal del tracto GI (véase, por ejemplo, Pharmacological Reviews for Amitiza®, NDA package). Linaclotida (MD-1100 acetato, Microbia/Forest Labs) es un análogo peptídico de 14 aminoácidos de una hormona endógena, guanilina, y activa de manera indirecta el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) induciendo de este modo la secreción de fluido y electrolitos en el tracto GI (véase, por ejemplo, Li et al., J. Exp. Med., vol. 202 (2005), págs. 975-986). Los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables de la presente descripción actúan para inhibir la recaptación de sal y fluidos en vez de promover la secreción. Ya que el tracto GI procesa aproximadamente 9 litros de fluido y aproximadamente 800 mequiv. de Na cada día, se anticipa que la inhibición de NHE pueda permitir la eliminación de cantidades sustanciales de fluido y sodio sistémico para reabsorber el edema y solventar los síntomas de la CHF.

I. Compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica

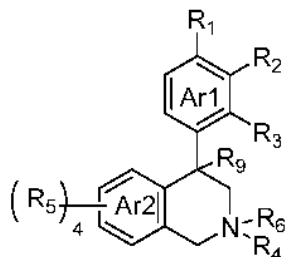
En una realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 (a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE que tiene la siguiente estructura de Fórmula (A):

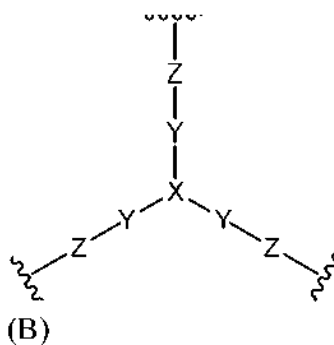


(A)

en la que:

- 10 cada R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$, $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$, y $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , alquil $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L; con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;
- 15 R_4 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L; R_6 está ausente o se selecciona de entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$; y Ar_1 y Ar_2 representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 20 (b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (B):



(B)

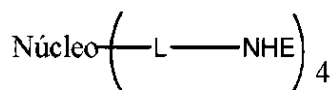
en la que:

- 25 X se selecciona entre $\text{C}(\text{X}_1)$, N y N(alquilo C_{1-6}); X_1 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $-\text{NX}_a\text{X}_b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NX}_c\text{-C}(=\text{O})-\text{NX}_c\text{-X}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NX}_c\text{-X}_a$, $-\text{NX}_c\text{-C}(=\text{O})-\text{X}_a$, $-\text{NX}_c\text{-SO}_2\text{-X}_a$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_a$ y $-\text{OX}_a$, cada uno de X_a y X_b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30 Y es alquilenilo C_{1-6} ;
- Z se selecciona entre $-\text{NZ}_a\text{-C}(=\text{O})-\text{NZ}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NZ}_a$, $-\text{NZ}_a\text{-C}(=\text{O})-$ y heteroarilo cuando X es CX_1 ;
- 35 Z se selecciona de entre $-\text{NZ}_a\text{-C}(=\text{O})-\text{NZ}_a$, y heteroarilo cuando X es N o N(alquilo C_{1-6}); y cada X_c y Z_a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y (c) L es un enlazador de polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a los restos de molécula pequeña que

inhiben NHE, el compuesto de inhibición de NHE (es decir, un compuesto de Fórmula (I)) que posee propiedades fisicoquímicas generales que lo hacen sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. El resto Núcleo puede estar unido a esencialmente cualquier posición sobre, o dentro del resto de molécula pequeña inhibidor de NHE, siempre que la instalación del mismo no afecte significativamente de manera adversa a la actividad inhibidora de NHE.

5

En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):

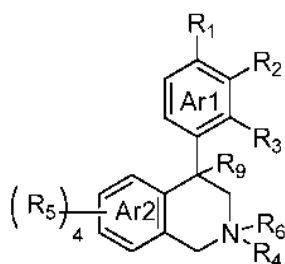


(II)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE que tiene la estructura de Fórmula (A):



(A)

15

en la que:

cada R₁, R₂, R₃, R₅ y R₉ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈, y -NR₇SO₂NR₈, donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

20

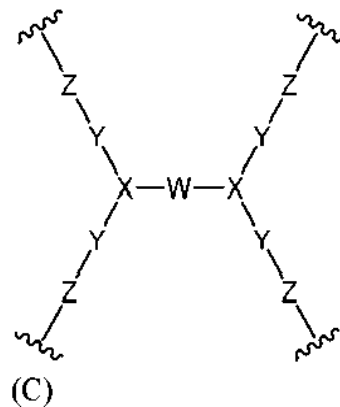
R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇, o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

25

R₆ está ausente o se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₇; y

Ar₁ y Ar₂ representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

(b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (C):



(C)

30

en la que:

W se selecciona entre alquileno, polialquilenglicol, -C(=O)-NH-(alquileno)-NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-(polialquilenglicol)-NH-C(=O)-, -C(=O)-(alquileno)-C(=O)-, -C(=O)-(polialquilenglicol)-C(=O)- y cicloalquilo, X es N;

35

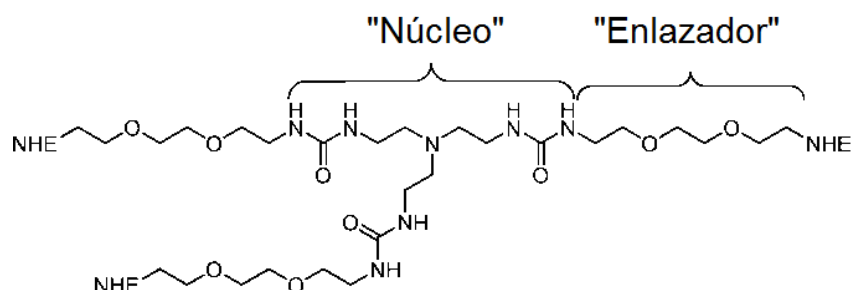
Y es alquileo C₁₋₃;

Z se selecciona entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, -C(=O)NZ_a-, -NZ_a-C(=O)- y heteroarilo; cada Z_a se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

- 5 (c) L es un enlazador de polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a las moléculas pequeñas que inhiben NHE, el compuesto de inhibición de NHE (es decir, un compuesto de Fórmula (II)) que posee propiedades fisicoquímicas generales que lo convierten en sustancialmente impermeable o no-biodisponible de forma sistémica sustancialmente. El resto Núcleo puede estar unido a esencialmente cualquier posición sobre, o dentro del resto de molécula pequeña inhibidor de NHE, siempre que la instalación del mismo no afecte significativamente de manera adversa a la actividad inhibitora de NHE.

15 Debe entenderse que, en las estructuras ilustradas en el presente documento, todos los diversos enlaces o uniones no se mostrarán en cada caso. Por ejemplo, en una o más de las estructuras ilustradas anteriormente, no siempre se muestra un enlace o conexión entre el resto de molécula pequeña inhibidor de NHE y el resto Núcleo. Sin embargo, esto no debe verse en un sentido limitante. Más bien, debe entenderse que el resto de molécula pequeña inhibidor de NHE está unido o conectado de algún modo (por ejemplo, mediante un enlace o enlazador de algún tipo) al resto Núcleo, de tal forma que el compuesto inhibidor de NHE sea adecuado para su uso (es decir, sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica en el tracto GI).

20 Las realizaciones indicadas anteriormente se ilustran adicionalmente más adelante en el presente documento. Por ejemplo, la primera representación a continuación de un compuesto oligomérico a modo de ejemplo, en el que se identifican las diversas partes del compuesto, está destinada a proporcionar un contexto amplio para la descripción proporcionada en el presente documento. Debe indicarse que aunque cada resto de molécula pequeña inhibidor de NHE en la estructura a continuación es igual, está dentro del alcance de la presente descripción que cada uno se seleccione independientemente y que pueda ser igual o diferente. En la ilustración de más adelante, el resto enlazador es un motivo de polietilenglicol (PEG). Los derivados de PEG son ventajosos debido en parte a su solubilidad acuosa, que puede ayudar a evitar el colapso hidrófobo (la interacción intramolecular de unidades hidrófobas que puede producirse cuando una molécula hidrófoba se expone a un entorno acuoso (véase, por ejemplo, Wiley, R. A.; Rich, D. H. Medical Research Reviews 1993, 13(3), 327-384). El resto de núcleo que se ilustra a continuación también es ventajoso puesto que proporciona algo de rigidez a la molécula, permitiendo un aumento en la distancia entre los restos de molécula pequeña inhibidores de NHE aunque aumentando mínimamente los grados de libertad rotacionales.



35 En el diseño y la fabricación de compuestos inhibidores de NHE, sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles sistémicamente que pueden usarse para los tratamientos detallados en la presente descripción, en algunos casos puede ser ventajoso determinar en primer lugar un punto de unión probable en un resto de molécula pequeña inhibidor de NHE, donde un núcleo o enlazador puede instalarse o acoplarse antes de preparar una serie de compuestos candidatos multivalentes o polivalentes. Esto puede realizarse por un experto en la técnica por métodos bien conocidos instalando sistemáticamente grupos funcionales, o grupos funcionales que muestran un fragmento del núcleo o enlazador deseado, en diversas posiciones del resto de molécula pequeña inhibidor de NHE y después sometiendo a ensayo estos aductos para determinar si el compuesto modificado aún conserva las propiedades biológicas deseadas (por ejemplo, actividad inhibitora de NHE). Una comprensión de la SAR del compuesto permite el diseño de núcleos y/o enlazadores que contribuye positivamente a la actividad de los compuestos resultantes.

50 Otro aspecto que debe considerarse en el diseño de núcleos y enlazadores es la limitación o prevención del colapso hidrófobo. Los compuestos con funcionalidades hidrocarburo extendidas pueden colapsarse en sí mismos de forma intramolecular, provocando una barrera entálpica aumentada para interacción con el objetivo biológico deseado. Por consiguiente, cuando se diseñan núcleos y enlazadores, estos se diseñan preferiblemente para que sean resistentes a colapso hidrófobo. Por ejemplo, pueden instalarse restricciones conformacionales, como anillos rígidos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos rígidos en un núcleo o enlazador para aumentar la rigidez de la estructura. También, o como alternativa, pueden instalarse enlaces insaturados, tal como alquenos y alquinos. Dichas modificaciones pueden asegurar que el compuesto inhibidor de NHE sea accesible para una unión productiva con su

objetivo. Además, la hidrofiliidad de los enlazadores puede mejorarse añadiendo motivos donadores o aceptores de enlace de hidrógeno, o motivos iónicos, tal como aminas que están protonadas en el GI, o ácidos que están desprotonados. Dichas modificaciones aumentarán la hidrofiliidad del núcleo o enlazador y ayudan a prevenir el colapso hidrófobo. Además, dichas modificaciones también contribuirán a la impermeabilidad de los compuestos resultantes aumentando el tPSA.

Se entiende que cualquier realización de los compuestos de la presente invención, como se ha expuesto anteriormente, y cualquier sustituyente específico expuesto en el presente documento en tales compuestos, como se ha expuesto anteriormente, puede combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de tales compuestos para formar realizaciones de la invención no expuestas específicamente anteriormente. Además, en caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier sustituyente particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que cada sustituyente individual puede eliminarse de la realización y/o reivindicación particular y que la lista de sustituyentes restante se considerará que está dentro del alcance de la invención. Además, se entiende que en la presente descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas, solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

II. Terminología, propiedades físicas y de rendimiento

A. Terminología

A menos que el contexto requiera otra cosa, a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, la palabra "comprenden" y variaciones de la misma, tal como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluyen, pero sin limitación".

La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita junto con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en cualquier realización" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo hexinilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno, y similares. La cadena de alquilenos está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos puede estar opcionalmente sustituida.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria

descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

"Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Ariolo" se refiere a un radical del sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariolo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los radicales ariolo incluyen, pero sin limitación, radicales ariolo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno, y trifenileno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "ariolo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariolo que están opcionalmente sustituidos.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena alquilenos como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales ariolo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_d es una cadena alquilenos como se ha definido anteriormente y R_b es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura anular descrita en el presente documento que está condensado con una estructura anular existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterocíclico o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se vuelve parte del anillo heterocíclico condensado o el anillo heteroarilo condensado puede reemplazarse por un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterocíclico" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o enlazados por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

5 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_e$ donde R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar
10 opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o enlazados por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolínilo, quinoxalínilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

30 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

35 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos distintos de hidrógeno, tal como, pero sin limitación a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br, e I; un átomo de oxígeno en grupos, tal como grupos sulfonilo, grupos alcoxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos, tal como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos, tal como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de silicio en grupos, tal como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. "Sustituido" también se refiere a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de un orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo, tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo, y grupos éster; y nitrógeno en grupos, tal como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también se refiere a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{10}R_g$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" se refiere adicionalmente a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores.

65 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un

precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo. Los profármacos normalmente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto precursor, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Se proporciona un análisis de los profármacos en Higuchi, T., et al., *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera al compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal forma que se escindan las modificaciones, ya sea mediante manipulación rutinaria o in vivo, en el compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formato o benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en los compuestos. Se entiende por "compuesto estable" y "estructura estable" un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritas posteriormente puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que se haya aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos, tal como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tal como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido ortótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocinámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de base inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, el magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tal como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, sales de etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Habitualmente, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un

compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso, el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, aunque en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más un poco de disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes de este farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos *E* y *Z*. Del mismo modo, también pretenden estar incluidas todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

De acuerdo con la presente descripción, los compuestos descritos en el presente documento están diseñados para ser sustancialmente activos o localizarse en lumen gastrointestinal de un ser humano o sujeto animal. La expresión "lumen gastrointestinal" se usa de forma intercambiable en el presente documento con el término "lumen", para referirse al espacio o cavidad dentro de un tracto gastrointestinal (tracto GI, que también puede denominarse el intestino), delimitado por la membrana apical de células epiteliales del GI del sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos no se absorben a través de la capa de células epiteliales del tracto GI (también conocido como el epitelio del GI). "Mucosa gastrointestinal" se refiere a la capa o capas de células que separan el lumen gastrointestinal del resto del cuerpo e incluye mucosa gástrica e intestinal, tal como la mucosa del intestino delgado. Una "célula epitelial gastrointestinal" o una "célula epitelial del intestino" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula epitelial en la superficie de la mucosa gastrointestinal que está de cara al lumen del tracto gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, una célula epitelial del estómago, una célula epitelial intestinal, una célula epitelial colónica, y similares.

"Sustancialmente no disponible de manera sistémica" y/o "sustancialmente impermeable" como se usan en el presente documento (así como variantes de los mismos) se refiere generalmente a situaciones en las que una cantidad estadísticamente significativa, y en algunas realizaciones esencialmente todo el compuesto de la presente descripción (que incluye el inhibidor de NHE de molécula pequeña), permanece en el lumen gastrointestinal. Por ejemplo, de acuerdo con una o más realizaciones de la presente descripción, preferiblemente al menos aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, o incluso aproximadamente el 99,5 %, del compuesto permanece en el lumen gastrointestinal. En tales casos, la localización en el lumen gastrointestinal se refiere a reducir el movimiento neto a través de la capa gastrointestinal de células epiteliales, por ejemplo, mediante transporte tanto transcelular como paracelular, así como mediante transporte activo y/o pasivo. El compuesto en tales realizaciones se ve impedido para la permeación neta de una capa de células epiteliales gastrointestinales en el transporte transcelular, por ejemplo, a través de una membrana apical de una célula epitelial del intestino delgado. El compuesto en estas realizaciones también se ve impedido para la permeación neta a través de las "uniones estrechas" en el transporte paracelular entre las células epiteliales gastrointestinales que revisten el lumen.

A este respecto cabe destacar que, en una realización particular, el compuesto esencialmente no se absorbe en absoluto por el tracto GI o el lumen gastrointestinal. Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible de manera sistémica" se refiere a realizaciones en las que no se detecta una cantidad detectable de absorción o permeación o exposición sistémica del compuesto, usando medios conocidos generalmente en la técnica.

A este respecto, debe indicarse además, sin embargo, que en realizaciones alternativas "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible de manera sistémica" proporciona o permite suceda una absorción limitada en el tracto GI, y más particularmente en el epitelio intestinal (por ejemplo, alguna cantidad detectable de absorción, tal como, por ejemplo, al menos un 0,1 %, 0,5 %, 1 % o más y menos de aproximadamente el 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, etc., estando el intervalo de absorción, por ejemplo, entre aproximadamente el 1 % y el 30 %, o el 5 % y el 20 %, etc.; indicado de otro modo, "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible de manera sistémica" se refiere a compuestos que muestran alguna permeabilidad detectable a una capa de células del epitelio en el tracto GI de menos de aproximadamente el 20 % del compuesto administrado (por ejemplo, menos de aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, o incluso aproximadamente un 5 %, y por ejemplo mayor de aproximadamente un 0,5 %, o un 1 %), pero después se eliminan por el hígado (es decir, extracción hepática) y/o el riñón (es decir, excreción renal).

B. Permeabilidad

A este respecto cabe destacar que, en diversas realizaciones, la capacidad de un compuesto para ser sustancialmente no biodisponible de manera sistémica se basa en la carga, tamaño y/u otros parámetros fisicoquímicos del compuesto (por ejemplo, el área superficial polar, el número de donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno en el mismo, el número de enlaces de libremente giratorios, etc.). Más específicamente, cabe destacar que el carácter de absorción de un compuesto puede seleccionarse aplicando principios de farmacodinámica, por ejemplo, aplicando la regla de Lipinski, también conocida como "la regla del cinco". Aunque no es una regla, sino un conjunto de orientaciones, Lipinski demuestra que los fármacos de molécula pequeña con (i) un peso molecular, (ii) un número de donantes de enlaces de hidrógeno, (iii) un número de aceptores de enlaces de hidrógeno, y/o (iv) un coeficiente de partición en agua/octanol (Log P de Moriguchi), mayor de un determinado valor umbral, no muestra generalmente concentración sistémica significativa (es decir, no se absorben generalmente en un grado significativo). (Véase, por ejemplo, Lipinski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 2001 3-26, incorporado en el presente documento por referencia). Por consiguiente, los compuestos sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica (por ejemplo, los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica) pueden diseñarse para tener estructuras moleculares que excedan uno o más de los valores umbral de Lipinski. (Véase también Lipinski et al., *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 46:3-26 (2001); y Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, *J. Pharm. & Toxicol. Methods*, 44:235-249 (2000)). En algunas realizaciones, por ejemplo, un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica de la presente descripción puede construirse para mostrar una o más de las siguientes características: (i) un PM mayor de aproximadamente 500 Da, aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 10.000 Da o más (en la forma diferente de sal del compuesto); (ii) un número total de donantes de enlace de hidrógeno potenciales de NH y/u OH y/u otros mayores de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o más; (iii) un número total de átomos de O y/o átomos de N y/u otros potenciales aceptores de enlaces de hidrógeno mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o más; y/o (iv) un coeficiente de partición de Moriguchi mayor de aproximadamente 10^5 (es decir, un Log P mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, etc.), o como alternativa menor de 10 (es decir, un Log P de menos de 1, o incluso 0).

Además de los parámetros indicados anteriormente, el área superficial polar molecular (es decir, "PSA"), que puede caracterizarse como la superficie que pertenece a átomos polares, es un descriptor que también se ha demostrado que está bien correlacionado con el transporte pasivo a través de las membranas y, por lo tanto, permite la predicción de las propiedades de transporte de los fármacos. Se ha aplicado con éxito para la predicción de la absorción intestinal y la penetración en monocapas de células Caco2. (Para los detalles del ensayo de penetración en monocapa de células Caco2, véase, por ejemplo, la descripción del modelo Caco2 proporcionado en el Ejemplo 31 de la Pat. de Estados Unidos N.º 6.737.423, y el texto del Ejemplo 31 en particular, que puede aplicarse, por ejemplo, para la evaluación o ensayo de los compuestos de la presente descripción). La PSA se expresa en Å² (Angstrom cuadrados) y se computa a partir de una representación molecular tridimensional. Actualmente hay disponible un método de cálculo rápido (véase, por ejemplo, Ertl et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714-3717), usando un ordenador de sobremesa y paquetes de herramientas gráficas químicas comercialmente disponibles, tal como ChemDraw. La expresión "PSA topológica" (tPSA) se ha acuñado para este método de cálculo rápido. La tPSA está bien correlacionada con los datos de absorción en seres humanos con fármacos comunes (véase, por ejemplo, Tabla 1, a continuación):

Tabla 1

nombre	% de FA ^a TPSA ^b	
metoprolol	102	50,7
nordiazepam	99	41,5
diazepam	97	32,7
axprenalol	97	50,7
fenazona	97	26,9
oxazepam	97	61,7
alprenolol	96	41,9

practolol	95	70,6
pindolol	92	57,3
ciprofloxacina	69	74,6
metolaxona	64	92,5
ácido	55	63,3
atenolol	54	84,6
sulpirida	36	101,7
manitol	26	121,4
foscarnet	17	94,8
sulfasalazina	12	141,3
alsalazina	2,3	139,8
lactulosa	0,6	197,4
rafinosa	0,3	268,7

(de Ertl et al., J. Med. Chem., 2000, 43:3714-3717). Por consiguiente, en algunas realizaciones preferidas, los compuestos de la presente descripción pueden construirse para mostrar un valor de tPSA mayor de aproximadamente 100 Å², aproximadamente 120 Å², aproximadamente 130 Å², o aproximadamente 140 Å², y en algunos casos, aproximadamente 150 Å², aproximadamente 200 Å², aproximadamente 250 Å², aproximadamente 270 Å², aproximadamente 300 Å², aproximadamente 400 Å², o incluso aproximadamente 500 Å², de tal forma que los compuestos son sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica (como se define en otras partes en el presente documento).

- 10 Ya que hay excepciones a la "regla" de Lipinski, o el modelo de tPSA, las propiedades de permeabilidad de los compuestos de la presente descripción pueden explorarse de manera experimental. El coeficiente de permeabilidad puede determinarse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, mediante un ensayo de permeabilidad en Caco-2 y/o usando una membrana artificial como modelo de una célula epitelial gastrointestinal. (Como se ha indicado previamente, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 6.737.423, Ejemplo 31 para una descripción del Modelo de Caco-2). Una membrana sintética impregnada con, por ejemplo, lecitina y/o dodecano para imitar las características de permeabilidad neta de una mucosa gastrointestinal, puede usarse como modelo de mucosa gastrointestinal. La membrana puede usarse para separar un compartimento que contiene el compuesto de la presente descripción de un compartimento donde la velocidad de permeación se va a controlar. Además, pueden llevarse a cabo ensayos de permeabilidad en membrana artificial paralela (PAMPA).
- 15 Tales mediciones in vitro pueden indicar de manera razonable la permeabilidad real in vivo. (Véase, por ejemplo, Wohnsland et al., J. Med. Chem., 2001, 44:923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Application Note, 2002, n.º AN1725EN00, y n.º AN1728EN00.). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos usados en los métodos de la presente descripción pueden tener un coeficiente de permeabilidad, P_{app}, de menos de aproximadamente 100 x 10⁻⁶ cm/s, o menos de aproximadamente 10 x 10⁻⁶ cm/s, o menos de aproximadamente 1 x 10⁻⁶ cm/s, o menos de aproximadamente 0,1 x 10⁻⁶ cm/s, cuando se miden usando medios conocidos en la técnica (tal como, por ejemplo, el experimento de permeabilidad descrito en Wohnsland et al., J. Med Chem., 2001, 44. 923-930). Como se ha indicado anteriormente, de acuerdo con la presente descripción, se modifica un resto de molécula pequeña que inhibe NHE como se ha descrito anteriormente para impedir la absorción neta a través de una capa de células epiteliales intestinales, haciendo que el compuesto resultante sea sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. En diversas realizaciones, los compuestos de la presente descripción comprenden un resto de molécula pequeña inhibidor de NHE enlazado, acoplado o de otro modo unido a un resto que hace que el compuesto general sea sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. Más específicamente, el resto de molécula pequeña inhibidor de NHE se acopla a un resto dimérico, multimérico o polimérico, de tal forma que el compuesto resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. La porción o resto dimérico, multimérico o polimérico puede ser de un peso molecular mayor de aproximadamente 500 Dalton (Da), aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 10.000 Da o más, y en particular puede tener un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 Dalton (Da) a aproximadamente 500.000 Da, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5000 a aproximadamente 200.000 Da, y más preferiblemente puede tener un peso molecular que es lo suficientemente elevado como para evitar cualquier absorción neta del compuesto a través de la capa de células epiteliales del intestino.

C. Efecto inhibidor persistente

- 45 En otras realizaciones, los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción pueden además mostrar un efecto inhibidor persistente. Este efecto se manifiesta cuando la acción inhibidora de un compuesto a una determinada concentración en equilibrio con la célula epitelial (por ejemplo, en o por encima de su concentración inhibidora, CI) no revierte al valor inicial (es decir, transporte de sodio sin inhibidor) después de que el compuesto se elimine por el simple lavado del contenido luminal.

Este efecto puede interpretarse como la unión estrecha de los compuestos inhibidores de NHE a la proteína NHE en el lado apical intestinal de la célula epitelial intestinal. La unión puede considerarse prácticamente irreversible hasta

el punto que, después de que el compuesto se haya puesto en contacto con la célula epitelial intestinal y posteriormente lavado de tal célula epitelial intestinal, el flujo de transporte de sodio es significativamente menor que en control sin el compuesto. Este efecto inhibitor persistente tiene la ventaja clara de mantener la actividad del fármaco en el tracto GI incluso a pesar de que el tiempo de residencia del compuesto activo en el tracto GI superior sea corto, y cuando ningún proceso de reciclado entero-biliar sea eficaz para reponer la concentración del compuesto cerca de su sitio de acción.

Tal efecto inhibitor persistente tiene una ventaja obvia en cuando al cumplimiento por parte del paciente, pero también en cuanto a limitar la exposición al fármaco dentro del tracto GI.

El efecto persistente puede determinarse usando métodos *in vitro*; en un caso, las líneas celulares que expresan transportadores de NHE se dividen en diferentes frascos y se tratan con un compuesto inhibitor de NHE y solución de sodio para medir la velocidad de captación de sodio. Las células en un conjunto de frascos se lavan durante diferentes periodos de tiempo para retirar el inhibitor, y la medida de captación de sodio se repite después del lavado. Los compuestos que mantienen su efecto inhibitor después de múltiples/prolongadas etapas de lavado (en comparación con el efecto inhibitor medido en los frascos donde no sucede el lavado) son inhibidores persistentes. El efecto de persistencia también puede caracterizarse *ex vivo* usando la técnica del saco evertido, mediante la cual se controla el transporte de Na usando un segmento extirpado de tracto GI perfundido con una solución que contiene el inhibitor y poco después enjuagando la solución de baño con una solución de tampón libre de inhibitor. Un efecto de persistencia también puede caracterizarse *in vivo* observando el tiempo necesario para que el equilibrio de sodio vuelva a la normalidad cuando se interrumpe el tratamiento con inhibitor. El límite del método reside en el hecho de que las células apicales (y por lo tanto los transportadores de NHE) se desprenden después de un periodo de 3 a 4 días, el tiempo de rotación típico de las células epiteliales intestinales. Puede lograrse un efecto de persistencia aumentando el tiempo de residencia del compuesto activo en la superficie apical de las células epiteliales intestinales; esto puede obtenerse diseñando inhibidores de antipuerto de NHE con varios restos de molécula peña inhibidores de NHE incluidos en la molécula pequeña u oligómero (en donde "varios" como se usa en el presente documento, significa al menos 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6 o más). Los ejemplos de tales estructuras en el contexto de los análogos del antibiótico vancomicina se proporcionan en Griffin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 6517-6531. Como alternativa, el compuesto comprende grupos que contribuyen a aumentar la afinidad hacia la célula epitelial intestinal para aumentar el tiempo de contacto con la superficie de la célula epitelial intestinal. Dichos grupos se citan como "mucoadhesivos". Más específicamente, los restos Núcleo o L pueden sustituirse con tales grupos mucoadhesivos, tal como poliácridatos, quitosano parcialmente desacetilado o polialquilenglicol. (Véase también Patilo, S.B. et al., *Curr. Drug. Deliv.*, 2008, Oct. 5(4), págs. 312-8.)

D. Resistencia a enzimas GI

Debido a que los compuestos usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción son preferiblemente de manera sustancial no biodisponibles sistémicamente, y/o preferiblemente muestran un efecto inhibitor persistente, también es deseable que, durante su tiempo de residencia prolongado en el intestino, estos compuestos soporten las condiciones hidrolíticas que prevalecen en el tracto GI superior. En dichas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son resistentes al metabolismo enzimático. Por ejemplo, los compuestos administrados son preferiblemente resistentes a la actividad de las enzimas P450, glucosil transferasas, sulfotransferasas, glutatión S-transferasas, y similares, en la mucosa intestinal, así como las gástricas (por ejemplo, lipasa gástrica, y pepsina), las pancreáticas (por ejemplo, tripsina, lipasa pancreática de triglicéridos, fosfolipasa A2, endonucleasas, nucleotidasas, y alfa-amilasa), y enzimas de las microvellosidades (por ejemplo, fosfatasa alcalina, glucosidasas, y proteasas) conocidas generalmente en la técnica.

Los compuestos que se usan en los métodos de la presente descripción también son preferiblemente resistentes al metabolismo por la flora bacteriana del intestino; es decir, los compuestos no son sustratos para enzimas producidas por la flora bacteriana. Además, los compuestos administrados de acuerdo con los métodos de la presente descripción pueden ser sustancialmente inactivos hacia la flora gastrointestinal, y no alteran el crecimiento o supervivencia bacteriana. Como resultado, en diversas realizaciones en el presente documento, la concentración inhibitor mínima (o "MIC") contra la flora GI es deseablemente mayor de aproximadamente 15 µg/ml, aproximadamente 30 µg/ml, aproximadamente 60 µg/ml, aproximadamente 120 µg/ml, o incluso aproximadamente 240 µg/ml, encontrándose la MIC en diversas realizaciones, por ejemplo, entre aproximadamente 16 y aproximadamente 32 µg/ml, o entre aproximadamente 64 y aproximadamente 128 µg/ml, o mayor de aproximadamente 256 µg/ml.

Para un experto en la técnica de la química medicinal, la estabilidad metabólica puede lograrse mediante varias formas. La funcionalidad susceptible a la oxidación mediada por P450 puede protegerse mediante, por ejemplo, el bloqueo del punto de metabolismo con un halógeno u otro grupo funcional. Como alternativa, pueden añadirse grupos aceptores de electrones a un sistema conjugado para proporcionar generalmente protección a la oxidación reduciendo la electrofilidad del compuesto. La estabilidad proteolítica puede lograrse evitando enlaces de amida secundaria, o incorporando cambios en la estereoquímica u otras modificaciones que evitan que el fármaco se reconozca de otro modo como sustrato por la enzima metabolizante.

E. Producción de sodio y/o líquidos

También debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, cuando se administran en solitario o junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido) a un paciente que lo necesita, pueden actuar para aumentar la producción fecal de sodio del paciente en al menos aproximadamente 20, aproximadamente 30 mmol, aproximadamente 40 mmol, aproximadamente 50 mmol, aproximadamente 60 mmol, aproximadamente 70 mmol, aproximadamente 80 mmol, aproximadamente 90 mmol, aproximadamente 100 mmol, aproximadamente 125 mmol, aproximadamente 150 mmol o más, encontrándose el aumento, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 mmol/día, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mmol/día, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mmol/día.

Además, o como alternativa, también debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, cuando se administran en solitario o junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido) a un paciente que lo necesita, pueden actuar para aumentar la producción diaria de fluido del paciente en al menos aproximadamente 100 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 400 ml, aproximadamente 500 ml, aproximadamente 600 ml, aproximadamente 700 ml, aproximadamente 800 ml, aproximadamente 900 ml, aproximadamente 1000 ml o más, encontrándose el aumento, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 ml/día, o de aproximadamente 150 a aproximadamente 750 ml/día, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 ml/día (asumiendo fluido isotónico).

F. $C_{m\acute{a}x}$ y CI_{50}

También debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, cuando se administran en solitario o junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido) a un paciente que lo necesite a una dosis que dé como resultado un aumento del 10 % en el contenido de agua fecal, tiene una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la CI_{50} para NHE-3, más específicamente, menos de aproximadamente 10X (10 veces) la CI_{50} , y, aún más específicamente, menos de aproximadamente 100X (100 veces) la CI_{50} .

Además, o como alternativa, también debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, cuando se administran en solitario o junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido) a un paciente que lo necesita, puede tener una $C_{m\acute{a}x}$ de menos de aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente 7,5 ng/ml, aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente 2,5 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 0,5 ng/ml, estando la $C_{m\acute{a}x}$, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml, o aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml.

Además, o como alternativa, también debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, cuando se administran en solitario o junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un polímero absorbente de fluido) a un paciente que lo necesita, puede tener una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M, aproximadamente 7,5 μ M, aproximadamente 5 μ M, aproximadamente 2,5 μ M, aproximadamente 1 μ M, o aproximadamente 0,5 μ M, estando la CI_{50} , por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, o aproximadamente 2,5 μ M a aproximadamente 7,5 μ M.

Además, o como alternativa, también debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos inhibidores de NHE detallados en el presente documento, al administrarse a un paciente que lo necesite, pueden tener una relación de $CI_{50}:C_{m\acute{a}x}$, en la que CI_{50} y $C_{m\acute{a}x}$ se expresan en cuanto a las mismas unidades, de al menos aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 750, o aproximadamente 1000.

Además, o como alternativa, también debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente descripción, en las que uno o más de los compuestos inhibidores de NHE como se detalla en el presente documento se administran por vía oral a un paciente que los necesita, dentro del intervalo o concentración terapéutica, la concentración máxima del compuesto detectada en suero, definida como $C_{m\acute{a}x}$, es menor que la concentración inhibitoria de NHE CI_{50} de dicho compuesto. Como se ha indicado anteriormente, como se usa en el presente documento, Se define CI_{50} como la medida cuantitativa que indica la concentración del compuesto requerido para inhibir el 50 % de la actividad de antipuerto de Na/H mediada por NHE en un ensayo basado en células.

65

III. Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

A. Composiciones y métodos

5 1. Trastornos de retención de líquidos y/o sobrecarga de sal

Una composición o preparación farmacéutica que puede usarse de acuerdo con la presente descripción para el tratamiento de diversos trastornos asociados a la retención de líquidos y/o sobrecarga de sal en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca (en particular, la insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, enfermedad hepática y/o retención de fluidos inducida por un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma) comprende, en general, el compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica de la presente descripción, así como otros diversos componentes opcionales como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento (por ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables, etc.). Los compuestos usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden, pueden por consiguiente administrarse solas, o como parte de un protocolo o régimen de tratamiento que incluye la administración o uso de otros compuestos beneficiosos (como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento). En algunas realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de NHE, incluyendo cualquier composición farmacéutica que comprenda al compuesto, se administra con un polímero absorbente de fluido (como se describirá en más detalle a continuación).

Un "sujeto" o "mamífero" es preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento con un compuesto de la descripción, por ejemplo, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Los sujetos "que necesiten tratamiento" con un compuesto de la presente descripción, o sujetos "que necesiten la inhibición de NHE" incluyen sujetos con enfermedades y/o afecciones que pueden tratarse con compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica, con o sin un polímero absorbente de fluido, para lograr un resultado terapéutico y/o profiláctico beneficioso. Un resultado beneficioso incluye una disminución en la gravedad de los síntomas o un retraso en la aparición de los síntomas, un aumento en la longevidad y/o una resolución más rápida o más completa de la enfermedad o afección. Por ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede padecer hipertensión; hipertensión sensible a sal que puede ser el resultado de la ingesta de sal en la dieta; de un riesgo de trastorno cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y similares) que sean el resultado de la hipertensión; insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva) que dé como resultado la sobrecarga de fluido o de sal; enfermedad renal crónica que dé como resultado la sobrecarga de fluido o de sal, enfermedad renal terminal que dé como resultado la sobrecarga de fluido o de sal; enfermedad hepática que dé como resultado la sobrecarga de fluido o de sal; retención de fluidos inducida por un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma; o de edema resultante de insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal terminal. En diversas realizaciones, un sujeto que necesite tratamiento muestra normalmente signos de hipervolemia resultante de la retención de sal y fluido que son características comunes de la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o cirrosis hepática. La retención de fluidos y sal se manifiesta por la aparición de falta de aliento, edema, ascitis o ganancia de peso interdigital. Otros ejemplos de sujetos que pueden beneficiarse del tratamiento son aquellos que padecen insuficiencia cardíaca congestiva y pacientes hipertensos y, particularmente, aquellos que son resistentes al tratamiento con diuréticos, es decir, pacientes para los cuales hay disponibles muy pocas opciones terapéuticas. Un sujeto "que necesita tratamiento" también incluye un sujeto con hipertensión, presión sanguínea sensible a la sal y sujetos con presión sanguínea sistólica/diastólica mayor de aproximadamente 130-139/85-89 mm Hg.

La administración de compuestos inhibidores de NHE, con o sin administración de polímeros absorbentes de fluidos, puede ser beneficiosa para pacientes que estén en un régimen alimentario "sin sal añadida" (es decir, 60-100 mmol de Na al día), para liberalizar su dieta a la vez que se mantiene un equilibrio de sodio neutro o ligeramente negativo (es decir, la captación general de sodio puede ser igual o menor a la sal secretada). En ese contexto, "liberalizar su dieta" significa que los pacientes tratados pueden añadir sal a sus alimentos para hacer sus comidas más sabrosas, y/o diversificar su dieta con alimentos que contienen sal, manteniendo de este modo un buen estado nutricional a la vez que se mantiene su calidad de vida.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento también ayudan a los pacientes con edema asociado a la quimioterapia, sobrecarga de líquidos premenstrual y preeclampsia (hipertensión asociada al embarazo).

Por consiguiente, cabe destacar que la presente descripción se dirige adicionalmente a métodos de tratamiento que implican la administración del compuesto de la presente descripción, o una composición farmacéutica que comprenda a tal compuesto. Tales métodos pueden incluir, por ejemplo, un método para tratar la hipertensión, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, o una composición farmacéutica que lo comprenda. El

método puede ser para reducir la sobrecarga de fluido asociada a la insuficiencia cardiaca (en particular, insuficiencia cardíaca congestiva), comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición farmacéutica que lo comprenda. El método puede ser para reducir la sobrecarga de fluido asociada a la enfermedad renal en etapa terminal, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición que lo comprenda. El método puede ser para reducir la sobrecarga de fluido asociada a la terapia con agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para disminuir la actividad de un transportador de NHE en un paciente, comprendiendo el método: administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, o una composición que lo comprenda.

15 **2. Trastornos del tracto gastrointestinal**

Una composición o preparación farmacéutica que puede usarse de acuerdo con la presente descripción para el tratamiento de diversos trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a trastornos del tracto gastrointestinal, comprende, el compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica de la presente descripción, así como otros diversos componentes opcionales como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento (por ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables, etc.). Los compuestos usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden, pueden por consiguiente administrarse solas, o como parte de un protocolo o régimen de tratamiento que incluye la administración o uso de otros compuestos beneficiosos (como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento). En algunas realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de NHE, incluyendo cualquier composición farmacéutica que comprenda al compuesto, se administra con un polímero absorbente de fluido (como se describirá en más detalle a continuación).

Un "sujeto" es preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento con un compuesto de la descripción, por ejemplo, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Los sujetos "que necesiten tratamiento" con un compuesto de la presente descripción, o sujetos "que necesiten la inhibición de NHE" incluyen sujetos con enfermedades y/o afecciones que pueden tratarse con compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica, con o sin un polímero absorbente de fluido, para lograr un resultado terapéutico y/o profiláctico beneficioso. Un resultado beneficioso incluye una disminución en la gravedad de los síntomas o un retraso en la aparición de los síntomas, un aumento en la longevidad y/o una resolución más rápida o más completa de la enfermedad o afección. Por ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento padece un trastorno del tracto gastrointestinal; el paciente padece un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: un trastorno de la motilidad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico, estreñimiento crónico idiopático, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con fibrosis quística, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con enfermedad renal crónica, estreñimiento inducido por calcio en pacientes con osteoporosis, estreñimiento inducido por opiáceos, un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pirosis funcional, dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia no ulcerosa, gastroparesis, pseudo-obstrucción intestinal crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedades relacionadas citadas como síndrome del intestino irritable, pseudo-obstrucción colónica, y similares.

En diversas realizaciones preferidas, el estreñimiento a tratar está: asociado al uso de un agente terapéutico; asociado a un trastorno neuropático; es estreñimiento post-quirúrgico (íleo postoperatorio); está asociado con un trastorno del tracto gastrointestinal; es idiopático (estreñimiento funcional o estreñimiento por tránsito lento); está asociado a un trastorno neuropático, metabólico o endocrino (por ejemplo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipocalcemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal, neurofibromatosis, neuropatía autónoma, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschprung o fibrosis quística, y similares). El estreñimiento también puede ser el resultado de una cirugía (íleo postoperatorio) o debido al uso de fármacos, como analgésicos (por ejemplo, opiáceos), antihipertensión, anticonvulsivos, antidepresivos, antiespasmódicos y antipsicóticos.

Por consiguiente, cabe destacar que la presente descripción se dirige adicionalmente a métodos de tratamiento que implican la administración del compuesto de la presente descripción, o una composición farmacéutica que comprende a tal compuesto. Tales métodos pueden incluir, por ejemplo, un método para aumentar la motilidad gastrointestinal en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para disminuir la actividad de un transportador de NHE en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de sustancialmente

no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal, un trastorno de la motilidad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico inducido por calcio en pacientes con osteoporosis, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con fibrosis quística, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con enfermedad renal crónica, un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pirosis funcional, dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia no ulcerosa, gastroparesis, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica, enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, comprendiendo el método administrar un antagonista del NHE intestinal, y más específicamente, un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda, por vía oral o mediante un supositorio rectal. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar o reducir el dolor, incluyendo el dolor visceral, el dolor asociado con un trastorno del tracto gastrointestinal o dolor asociado a algún otro trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar la inflamación, incluyendo la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, la inflamación asociada a un trastorno o infección del tracto gastrointestinal o algún otro trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

20 3. Trastornos metabólicos

Una composición o preparación farmacéutica que puede usarse de acuerdo con la presente descripción para el tratamiento de diversos trastornos metabólicos incluyendo el tratamiento o la reducción de la diabetes mellitus de tipo II (T2DM), síndrome metabólico, y/o síntomas asociados a tales trastornos comprende, en general, el compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica de la presente descripción, así como otros diversos componentes opcionales como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento (por ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables, etc.). Los compuestos usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden, pueden por consiguiente administrarse solas, o como parte de un protocolo o régimen de tratamiento que incluye la administración o uso de otros compuestos beneficiosos (como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento).

La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial. En Estados Unidos, aproximadamente dos tercios de la población tiene sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25 a 29,9) o es obesa (IMC \geq 30) (Ogden, CL et al, "Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004" JAMA 2006, 295, 1549-1555). La obesidad es un factor de riesgo principal para el desarrollo de diabetes y complicaciones relacionadas, incluyendo enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (CKD). La prevalencia de T2DM ha aumentado de forma alarmante en Estados Unidos. La American Diabetes Association (ADA) estima que más de 23 millones de adultos en Estados Unidos con edades de 20 o mayores tienen diabetes, suponiendo la T2DM aproximadamente el 95 % de los casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado el número de personas con diabetes en todo el mundo en aproximadamente 170 millones (Campbell, R. K. "Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies" Journal of the American Pharmacists Association 2009, 49(5), S3-S9).

La obesidad también es un factor de riesgo principal para el desarrollo de síndrome metabólico, y por consiguiente del desarrollo de CKD. El síndrome metabólico, antes conocido como síndrome X, el síndrome plurimetabólico, el síndrome dismetabólico, y otros nombres, consiste en una agrupación de anomalías metabólicas incluyendo obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), presión sanguínea (BP) elevada, y elevaciones en la glucosa en ayuno o diabetes (Townsend, R. R. et al "Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study" American Journal of Nephrology 2011, 33, 477-484). El síndrome metabólico es común en pacientes con CKD y un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la CKD.

Los factores hemodinámicos parecen desempeñar un papel significativo en la disfunción renal inducida por obesidad. La hipertensión, que está estrechamente relacionada con la obesidad, parece ser una causa principal de disfunción renal en los pacientes obesos (Wahba, I. M. et al "Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease" Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007, 2, 550-562). Los estudios en animales y seres humanos han demostrado que la obesidad se asocia a una velocidad de filtración glomerular (GFR) elevada y con un aumento de flujo sanguíneo renal. Esto sucede probablemente debido a la dilatación arteriolar aferente como resultado de la reabsorción de sal proximal, acoplada a la vasoconstricción arteriolar renal eferente como resultado de los niveles elevados de angiotensina II. Estos efectos pueden contribuir a la hiperfiltración, glomerulomegalia, y posterior glomeruloesclerosis focal. Incluso a pesar de que la GFR está aumentada en la obesidad, la excreción urinaria de sodio en respuesta a una carga salina se ve a menudo retardada, y los individuos muestran una natriuresis de presión anormal, lo que indica una reabsorción de sodio tubular proximal ávida. Además, la distribución aumentada de grasa puede causar una presión intraabdominal

aumentada, lo que conduce a la compresión de la vena renal, elevando de este modo la presión venosa renal y disminuyendo la perfusión renal. El aumento de grasa, a través de diversos mecanismos, puede causar fluido intersticial y fluido hidrostático renal elevado, y puede estimular la retención renal de sodio que, por lo tanto, contribuye a la hipertensión (Wahba., 2007).

5 En vista de lo anterior, existe una necesidad en la técnica para agentes que puedan desviar el sodio y los fluidos de un sujeto a través de mecanismos que bien eviten el riñón, o no dependan de una función renal normal. Un "sujeto" con enfermedad metabólica, incluyendo T2DM, síndrome metabólico, y similares, es preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento con un compuesto de la descripción, por ejemplo, por
10 ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Los sujetos "que necesiten tratamiento" con un compuesto de la presente descripción, o sujetos "que necesiten la inhibición de NHE" incluyen sujetos con enfermedades y/o afecciones que pueden tratarse con compuestos
15 inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica, con o sin un polímero absorbente de fluido, para lograr un resultado terapéutico y/o profiláctico beneficioso. Un resultado beneficioso incluye una disminución en la gravedad de los síntomas o un retraso en la aparición de los síntomas, un aumento en la longevidad y/o una resolución más rápida o más completa de la enfermedad o afección. Por ejemplo, un sujeto con un trastorno metabólico que causa o exacerba la enfermedad renal crónica puede beneficiarse de una
20 realización de tratamiento que pueda desviar el exceso de sodio y fluido del organismo mediante un método que no necesite normalmente riñones normalmente funcionales. Tal tratamiento puede incluir el método que comprende administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

25 Los compuestos usados en los métodos de tratamiento de la presente descripción, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden, por consiguiente, pueden administrarse en solitario, o como parte de una terapia o régimen combinado que incluye la administración o uso de otros compuestos terapéuticos relacionados con el tratamiento de trastornos metabólicos como T2DM y síndrome metabólico. En algunas realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de NHE, incluyendo cualquier composición farmacéutica que comprenda al compuesto, se
30 administra con un polímero absorbente de fluido.

B. Terapias de combinación

1. Trastornos de retención de líquidos y/o sobrecarga de sal

35 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en solitario o junto con otros agentes. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse junto con un diurético (es decir, diuréticos del techo alto del asa, diuréticos de benzotiadiazida, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos), glucósido cardiaco, inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina 2, bloqueador de los
40 canales de calcio, beta bloqueante, alfa bloqueante, agonista alfa central, antagonista de aldosterona, inhibidor de la aldosterona sintasa, inhibidor de renina, vasodilatador, diluyente de la sangre, agente antiplaquetario, agente reductor de lípidos, agente agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma o compuesto con un polímero absorbente de fluidos como se describe más extensamente a continuación. El agente puede unirse covalentemente a un compuesto descrito en el presente documento o puede ser un agente separado
45 que se administra junto con o secuencialmente con un compuesto descrito en el presente documento en una terapia de combinación.

La terapia de combinación puede lograrse administrando dos o más agentes, por ejemplo, un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica descrito en el
50 presente documento y un diurético, glucósido cardiaco, inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina 2, antagonista de aldosterona, inhibidor de la aldosterona sintasa, inhibidor de renina, bloqueador de los canales de calcio, beta bloqueante, alfa bloqueante, agonista alfa central, vasodilatador, diluyente de la sangre, agente o compuesto antiplaquetario, cada uno de los cuales se formula y se administra por separado, o administrando dos o más agentes en una sola formulación. También se incluyen otras combinaciones por la terapia de combinación. Por
55 ejemplo, pueden formularse dos agentes juntos y administrarse conjuntamente con una formulación separada que contenga un tercer agente. Aunque los dos o más agentes en la terapia de combinación pueden administrarse de manera simultánea, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en minutos, horas, días, o semanas. Por lo tanto, los dos o más agentes pueden administrarse con una diferencia de minutos entre sí o con una diferencia de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, o 24 horas entre sí o en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí, o
60 en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Mientras que en muchos casos es deseable que los dos o más agentes usados en una terapia de combinación estén presentes dentro del cuerpo del paciente a la vez, esto no es necesario.

65 La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes usados en la combinación. Por ejemplo, si se usan el agente X y el agente Y en una combinación, se pueden administrar

secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en terapia de combinación con un diurético.

5 Entre los agentes diurético útiles se encuentran, por ejemplo: diuréticos del techo alto del asa [Furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), bumetanida (Bumex)], diuréticos de benzotiadiazida [hidroclorotiazida (Hidrodiuril), Clorotiazida (Diurilo), clortalidona (Higrotón), Benzotiazida (Aguapres), Bendroflumetiazida (Naturetin), meticlorotiazida (Aguatensen), politiazida (Renese), Indapamida (Lozol), Ciclotiazida (Anhidron), Hidroflumetiazida (Diucardin), Metolazona (Diulo), Quinetazona (Hydromox), Triclormetiazida (Naqua)], diuréticos ahorradores de potasio
10 [espironolactona (Aldactona), triamtereno (Direnum), amilorida (Midamor)], y diuréticos osmóticos [manitol (Osmitrol)]. Se conocen y describen en la bibliografía agentes diuréticos de diversas clases.

Pueden administrarse glucósidos cardiacos (cardenolidas) u otras preparaciones de digitalina con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los glucósidos cardiacos útiles se encuentran, por ejemplo: digitoxina
15 (Cristodigin), digoxina (Lanoxin) o deslanosida (Cedilanid-D). Se describen en la bibliografía glucósidos cardiacos de diversas clases.

Pueden administrarse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los inhibidores de ACE útiles se encuentran, por
20 ejemplo: Captoprilo (Capoten), Enalaprilo (Vasotec), Lisinoprilo (Prinivil). Se describen en la bibliografía inhibidores de ACE de diversas clases.

Pueden administrarse antagonistas del receptor de angiotensina 2 (también denominados como antagonistas de AT₁, o bloqueantes del receptor de angiotensina, o ARB) con los compuestos de la descripción en terapia
25 concomitante. Entre los antagonistas del receptor de angiotensina 2 útiles se encuentran, por ejemplo: candesartán (Atacand), eprosartán (Teveten), irbesartán (Avapro), Losartán (Cozaar), Telmisartán (Micardis), Valsartán (Diovan). Se describen en la bibliografía antagonistas del receptor de angiotensina 2 de diversas clases.

Los bloqueantes de los canales de calcio, como amlodipina (Norvasc, Lotrel), Bepridil (Vascor), Diltiazem (Cardizem, Tiazac), Felodipina (Plendilo), Nifedipina (Adalat, Procardia), Nimodipina (Nimotop), Nisoldipina (Sular), Verapamilo (Calan, Isoptin, Verelan) y compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, el documento EP
30 625162B1, Pat. de Estados Unidos N.º 5.364.842, Pat. de Estados Unidos N.º 5.587.454, Pat. de Estados Unidos N.º 5.824.645, Pat. de Estados Unidos N.º 5.859.186, Pat. de Estados Unidos N.º 5.994.305, Pat. de Estados Unidos N.º 6.087.091, Pat. de Estados Unidos N.º 6.136.786, los documentos WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126
35 A1, EP 835126 B1, Pat. de Estados Unidos N.º 5.795.864, Pat. de Estados Unidos N.º 5.891.849, Pat. de Estados Unidos N.º 6.054.429, el documento WO 97/01351 A1. Pueden administrarse betabloqueantes con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los betabloqueantes útiles se encuentran, por ejemplo: Acebutolol (Sectral), Atenolol (Tenormin), Betaxolol (Kerlone), Bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), Bisoprolol (Zebeta), Carteolol (Cartrol), Metoprolol (Lopressor, Toprol XL), Nadolol (Corgard), Propranolol (Inderal), Sotalol (Betapace), Timolol (Blocadren). Se describen en la bibliografía betabloqueantes de diversas clases.

Pueden administrarse agonistas de PPAR gamma, tal como tiazolidindionas (también denominadas glitazonas) con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los agonistas de PPAR útiles se encuentran, por
45 ejemplo: rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos) y rivoglitazona.

Pueden administrarse antagonistas de aldosterona con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los antagonistas de aldosterona útiles se encuentran, por ejemplo: eplerenona, espironolactona, y canrenona.

Pueden administrarse inhibidores de renina con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los
50 inhibidores de renina útiles se encuentra, por ejemplo: aliskiren.

Pueden administrarse alfabloqueantes con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los alfabloqueantes útiles se encuentran, por ejemplo: mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina y politiazida (Minizide), clorhidrato de terazosina (Hitrin). Se describen en la bibliografía
55 alfabloqueantes de diversas clases.

Pueden administrarse agonistas alfa centrales con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los agonistas alfa centrales se encuentran, por ejemplo: clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa e hidroclorotiazida (Aldoril). Se describen en la bibliografía
60 agonistas alfa centrales de diversas clases.

Pueden administrarse vasodilatadores con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los vasodilatadores útiles se encuentran, por ejemplo: dinitrato de isosorbida (Isordil), nesiritida (Natreacor), hidralazina (Apresolina), nitratos/nitroglicerina, minoxidilo (Loniten). Se describen en la bibliografía vasodilatadores de diversas
65 clases.

Pueden administrarse diluyentes de la sangre con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los diluyentes de la sangre se encuentran, por ejemplo: warfarina (Coumadin) y heparina. Se describen en la bibliografía diluyentes de la sangre de diversas clases.

- 5 Pueden administrarse agentes antiplaquetarios con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los agentes antiplaquetarios útiles se encuentran, por ejemplo: inhibidores de ciclooxigenasa (Aspirina), inhibidores del receptor de adenosin difosfato (ADP) [clopidogrel (Plavix), Ticlopidina (Ticlid)], inhibidores de fosfodiesterasa [cilostazol (Pletal)], inhibidores de glucoproteína IIB/IIIA [Abciximab (ReoPro), Eptifibatida (Integrilin), Tirofiban (Aggrastat), Defibrotide], inhibidores de la recaptación de adenosina [Dipiridamol (Persantine)]. Se describen en la bibliografía agentes antiplaquetarios de diversas clases.

- 15 Pueden administrarse agentes reductores de lípidos con los compuestos de la descripción en terapia concomitante. Entre los agentes reductores de lípidos útiles se encuentran, por ejemplo: estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa), [atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altoprev), pravastatina (Pravachol), rosuvastatina calcio (Crestor), simvastatina (Zocor)], Inhibidores de la absorción selectiva de colesterol [ezetimibe (Zetia)], resinas (secuestrante de los ácidos biliares o fármacos de unión a los ácidos biliares) [colestiramina (Questran, Questran Light, Prevalite, Locholest, Locholest Light), Colestipol (Colestid), Colesevelam Hcl (WelChol)], fibratos (derivados del ácido fibrico) [gemfibroliz (Lopid), fenofibrato (Antara, Lofibra, Tricor, y Triglide), clofibrato (Atromid-S)], niacina (ácido nicotínico). Se describen en la bibliografía agentes reductores de lípidos de diversas clases.

- 25 Las composiciones de la descripción pueden usarse junto con péptidos o análogos peptídicos que activan el receptor de guanilato ciclase en el intestino y dan como resultado la elevación del segundo mensajero intracelular, o de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), con secreción aumentada de cloro y bicarbonato en el lumen intestinal y la secreción concomitante de fluido. Los ejemplos de tales péptidos son linaclotida (MD-1100 acetato), las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina y los péptidos bacterianos entéricos de la familia de enterotoxinas estables al calor (péptidos ST) y los descritos en los documentos US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 y US 7041 786. Los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agonistas de canales de cloro de tipo 2, tal como amitiza (Lubiprostone) y otros compuestos relacionados descritos en el documento US 6414016. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en terapia de combinación con agentes usados para el tratamiento de la obesidad, T2DM, síndrome metabólico y similares. Entre los agentes útiles se incluyen: insulina; secretagogos de insulina, tales como sulfonilureas; efectores reductores de glucosa, tal como metformina; activadores del receptor activado por proliferadores de peroxisomas y (PPAR γ), tal como tiazolidindionas; agentes basados en incretina, incluyendo inhibidores de dipeptidil peptidasa 4, como sitagliptina, y miméticos de incretina sintéticos, tal como liraglutida y exenatida; inhibidores de alfa-glucosidasa, tal como acarbosa; glinidas, tal como repaglinida y nateglinida, y similares.

- 40 Los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agonistas del receptor de P2Y2, tal como los descritos en los documentos EP 1196396B1 y US 6624150. Otros agentes incluyen péptidos natriuréticos, como nesiritida, una forma recombinante de péptido natriurético del cerebro (BNP) y un péptido natriurético atrial (ANP). Los antagonistas del receptor de vasopresina, tales como tolvaptán y conivaptán pueden administrarse conjuntamente, así como quelantes de fosfato, tales como renagel, foslo y fosrenol. Otros agentes incluyen inhibidores del transporte de fosfato (como se describe en las Patentes de Estados Unidos N.º 4.806.532; 6.355.823; 6.787.528; 7.119.120; 7.109.184; las Pub. de Pat. de Estados Unidos N.º 2007/021509; 2006/0280719; 2006/0217426; las Pub. de Pat. Internacionales el documento WO 2001/005398, el documento WO 2001/087294, el documento WO 2001/082924, el documento WO 2002/028353, el documento WO 2003/048134, el documento WO 2003/057225, WO2003/080630, el documento WO 2004/085448, WO 2004/085382; las Pat. Europeas N.º 1465638 y 1485391; y la Patente Japonesa N.º 2007131532, o antagonistas del transporte de fosfato, tal como nicotinamida.

50 2. Trastornos del tracto gastrointestinal

- Como se ha indicado anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en solitario o junto con otros agentes. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse junto con un péptido o compuesto analgésico. El péptido o compuesto analgésico puede unirse covalentemente a un compuesto descrito en el presente documento o puede ser un agente separado que se administra junto con o secuencialmente con un compuesto descrito en el presente documento en una terapia de combinación.

- 60 La terapia de combinación puede lograrse administrando dos o más agentes, por ejemplo, un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible descrito en el presente documento y un péptido o compuesto analgésico, cada uno de los cuales se formula y se administra por separado, o administrando dos o más agentes en una sola formulación. También se incluyen otras combinaciones por la terapia de combinación. Por ejemplo, pueden formularse dos agentes juntos y administrarse conjuntamente con una formulación separada que contenga un tercer agente. Aunque los dos o más agentes en la terapia de combinación pueden administrarse de manera simultánea, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en

minutos, horas, días, o semanas. Por lo tanto, los dos o más agentes pueden administrarse con una diferencia de minutos entre sí o con una diferencia de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, o 24 horas entre sí o en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí, o en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Mientras que en muchos casos es deseable que los dos o más agentes usados en una terapia de combinación estén presentes dentro del cuerpo del paciente a la vez, esto no es necesario.

La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes usados en la combinación. Por ejemplo, si se usan el agente X y el agente Y en una combinación, se pueden administrar secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con un agente analgésico, por ejemplo, un compuesto analgésico o un péptido analgésico. El agente analgésico puede, opcionalmente, unirse covalentemente a un compuesto descrito en el presente documento. Entre los agentes analgésicos útiles se encuentran, por ejemplo: bloqueadores de los canales de Ca, agonistas de 5HT3 (por ejemplo, MCK-733), agonistas de 5HT4 (por ejemplo, tegaserod, prucaloprida), y antagonistas del receptor de 5HT1, agonistas del receptor de opiáceos (loperamida, fedotozina, y fentanilo), antagonistas del receptor de NK1, agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, loxiglumida), antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de NK3, inhibidores de la recaptación de norepinefrina-serotonina (NSR1), agonistas del receptor vainilloide y cannabinoide, y sialorfina. Se describen en la bibliografía agentes analgésicos de diversas clases.

Los antagonistas y agonistas del receptor de opiáceos pueden administrarse con los compuestos de la descripción en terapia concomitante o unirse al compuesto de la descripción, por ejemplo, mediante un enlace covalente. Por ejemplo, los antagonistas del receptor opiáceos, tal como naloxona, naltrexona, metil naloxona, nalmefeno, cipridima, beta funaltrexamina, naloxonazina, natrinodol, y nor-binaltorfinina se cree que son útiles en el tratamiento del estreñimiento inducido por opiáceos (OIC). Puede ser útil formular antagonistas de opiáceos de este tipo en una formulación de liberación sostenida o retardada, de tal forma que la liberación inicial del antagonista es en el intestino delgado medio a distal o en el colon ascendente. Tales antagonistas se describen en el documento US 6.734.188 (WO 01/32180 A2). El pentapéptido de encefalina (HOE825; Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-homoserina) es un agonista de los receptores μ y γ -opioides y se cree que es útil para aumentar la motilidad intestinal (*Eur. J Pharm.*, 219:445, 1992), y este péptido puede usarse junto con los compuestos de la descripción. También es útil la trimebutina, que se cree que se une a los receptores de opiáceos μ /delta/ κ y activa la liberación de motilina y modula la liberación de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina y glucagones. Los agonistas del receptor K-opioide, tal como fedotozina, cetociclazocina, y los compuestos descritos en el documento US 2005/0176746 (WO 03/097051 A2), pueden usarse con, o unirse a, los compuestos de la descripción. Además, pueden usarse agonistas del receptor μ -opioide, tal como morfina, difeniloxilato, fraqueefamida (H-Tyr-D-AlaPhe(F)-Phe-NH₂; descritos en el documento WO 01/019849 A1), y loperamida. Tyr-Arg (kiotorfina) es un dipéptido que actúa estimulando la liberación de met-enkefalinas para provocar un efecto analgésico (*J. Biol. Chem.* 262:8165, 1987). La kyotorfina usarse con o unirse a los compuestos de la descripción. Los agonistas del receptor de CKK, tal como caeruleína de anfibios y otras especies, son agentes analgésicos útiles que pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

Los péptidos de conotoxinas representan una clase extensa de péptidos analgésicos que actúan en los canales de Ca dependientes de voltaje, los receptores de NMDA o los receptores nicotínicos. Estos péptidos pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

Los análogos peptídicos de timulina (documentos US 7.309.690 o FR 2830451) pueden tener actividad analgésica y pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

Los antagonistas del receptor de CCK (CCKa o CCKb), incluyendo loxiglumida y dexloxiglumida (el isómero R de loxiglumida) (documentos US 5.130.474 o WO 88/05774) pueden tener actividad analgésica y pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

Otros agentes analgésicos útiles incluyen agonistas de 5-HT4, como tegaserod/zelnorm y lirexaprida. Tales antagonistas se describen en los documentos: EP1321142 A1, WO 03/053432A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1, EP 507672 A1, EP 507672 B1, patente de Estados Unidos N.º 5.510.353 y la patente de Estados Unidos N.º 5.273.983. Los bloqueadores del canal de calcio, tal como ziconotida y compuestos relacionados se describen en, por ejemplo, por ejemplo, el documento EP 625162B1, Pat. de Estados Unidos N.º 5.364.842, Pat. de Estados Unidos N.º 5.587.454, Pat. de Estados Unidos N.º 5.824.645, Pat. de Estados Unidos N.º 5.859.186, Pat. de Estados Unidos N.º 5.994.305, Pat. de Estados Unidos N.º 6.087.091, Pat. de Estados Unidos N.º 6.136.786, los documentos WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, Pat. de Estados Unidos N.º 5.795.864, Pat. de Estados Unidos N.º 5.891.849, Pat. de Estados Unidos N.º 6.054.429, el documento WO 97/01351 A1. Diversos antagonistas de los receptores de NK-1, NK-2 y NK-3 (para una revisión véase Giardina et al. 2003 *Drugs* 6:758) pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

Los antagonistas del receptor de NK1, tal como: aprepitant (Merck & Co Inc), vofopitant, ezlopitant (Pfizer, Inc.), R-673 (Hoffmann-La Roche Ltd), SR-14033 y compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, los documentos EP

873753 A1, U.S. 20010006972 A1, U.S. 20030109417 A1, WO 01/52844 A1. Los antagonistas del receptor de NK-2, tal como nepadutant (Menarini Ricerche SpA), saredutant (Sanofi-Synthelabo), SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) y UK-290795 (Pfizer Inc) pueden usarse con o unirse a los compuestos de la descripción.

5 Los antagonistas del receptor de NK3 como osanetant (Sanofi-Synthelabo), talnetant y compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, los documentos WO 02/094187 A2, EP 876347 A1, WO 97/21680 A1, Pat. de Estados Unidos N.º 6.277.862, los documentos WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927, y Boden et al. (J Med. Chem. 39:1664-75, 1996). Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina-serotonina, tal como milnaciprán y los compuestos relacionados descritos en el documento WO 03/077897 A1. Los antagonistas del receptor vainilloide, tal como arvanilo, y los compuestos relacionados descritos en el documento WO 01/64212 A1. Los compuestos pueden usarse en terapia de combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (los ejemplos de tales inhibidores pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N.º 6.333.354. Los compuestos pueden usarse en solitario o en terapia de combinación para tratar trastornos asociados a la secreción de cloro o bicarbonato que pueden dar lugar a estreñimiento, por ejemplo, fibrosis quística.

15 Los compuestos pueden también, o como alternativa, usarse en solitario o en terapia de combinación para tratar los efectos del estreñimiento inducidos por calcio. El estreñimiento se da con frecuencia en la población geriátrica, particularmente en pacientes con osteoporosis que tienen que tomar suplementos de calcio. Se ha demostrado que los suplementos de calcio son beneficiosos en los pacientes con osteoporosis para restaurar la densidad ósea, pero el cumplimiento es escaso debido a los efectos de estreñimiento asociados a estos.

Los compuestos de la presente descripción pueden usarse en combinación con un opiáceo. El uso del opiáceo se dirige principalmente al alivio del dolor, siendo un efecto secundario notable un trastorno GI, por ejemplo, estreñimiento. Estos agentes funcionan uniéndose a receptores de opiáceos, que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Los receptores en estos dos sistemas de órganos median los efectos tanto beneficiosos, como los efectos secundarios no deseados (por ejemplo, disminución de la motilidad intestinal y el consiguiente estreñimiento). Los opiáceos adecuados para su uso pertenecen normalmente a una de las siguientes clases ilustrativas: opiáceos naturales, alcaloides contenidos en la resina de la amapola del opio incluyendo morfina, codeína y tebaína; opiáceos semisintéticos, creados a partir de opiáceos naturales, tal como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina (heroína), nicomorfina, dipropanoil morfina, bencilmorfina y etilmorfina; opiáceos completamente sintéticos, tal como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno, péptidos opiáceos endógenos, producidos naturalmente en el organismo, tal como endorfinas, encefalinas, dinorfinas, y endomorfina.

35 El compuesto de la descripción puede usarse en solitario o en terapia de combinación para aliviar trastornos GI encontrados en pacientes con insuficiencia renal (etapa 3-5). El estreñimiento es el segundo síntoma más comunicado en esta categoría de pacientes (Murtagh et al., 2006; Murtagh et al., 2007a; Murtagh et al., 2007b). Sin pretender quedar ligados por teoría alguna, se cree que la insuficiencia renal está acompañada por una estimulación de la reabsorción intestinal de Na (Hatch y Freel, 2008). Una inhibición total o parcial de tal transporte mediante la administración de los compuestos de la descripción puede tener un beneficio terapéutico para mejorar el tránsito GI y aliviar el dolor abdominal. En ese contexto, los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agentes moduladores de angiotensina: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, ramiprilo) y terapia con antagonista del receptor de angiotensina II (también citados como antagonistas de AT₁ bloqueantes del receptor de angiotensina, o ARB); diuréticos, tal como diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida, bumetanida), diuréticos de tiazida (por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, clortiazida) y diuréticos ahorradores de potasio: amilorida; betabloqueantes: bisoprolol, carvedilol, nebivolol y metoprolol de liberación extendida; inotropos positivos: Digoxina, dobutamina; inhibidores de fosfodiesterasa, tal como milrinona; vasodilatadores alternativos: combinación de dinitrato de isosorbida/hidralazina; antagonistas del receptor de aldosterona: espironolactona, eplerenona; péptidos natriuréticos: nesiritida, una forma recombinante de péptido natriurético del cerebro (BNP), péptido natriurético atrial (ANP); antagonistas del receptor de vasopresina: tolvaptán y conivaptán; aglutinantes de fosfato (renagel, renleva, Phoslo, Fosrenol); inhibidores del transporte de fosfato, tal como los descritos en los documentos US 4806532, US 6355823, US 6787528, WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, US 7119120, EP 1465638, Sol. US 2007/021509, WO 2003/080630, US 7109184, Sol. US 2006/0280719, EP 1485391, WO 2004/085448, WO 55 2004/085382, Sol. US 2006/0217426, JP 2007/131532, o antagonistas del transporte de fosfato (nicotinamida).

Las composiciones de la descripción pueden usarse junto con péptidos o análogos peptídicos que activan el receptor de guanilato ciclasa en el intestino y dan como resultado la elevación del segundo mensajero intracelular, o de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), con secreción aumentada de cloro y bicarbonato en el lumen intestinal y la secreción concomitante de fluido. Los ejemplos de tales péptidos son linaclotida (MD-1100 acetato), las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina y los péptidos bacterianos entéricos de la familia de enterotoxinas estables al calor (péptidos ST) y los descritos en los documentos US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 y US 7041786. Los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agonistas de canales de cloro de tipo 2, tal como amitiza (Lubiprostona) y otros compuestos relacionados descritos en el documento US 6414016. Los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agonistas del receptor de P2Y₂, tal como los descritos en los documentos EP 1196396B1 y US

6624150. Los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación con agentes laxantes, tales como agentes formadores de masa, por ejemplo cáscara de psilio (Metamucilo), metilcelulosa (Citrucel), policarbofilo, fibra alimentaria, manzanas, ablandadores/tensioactivos de las heces, como docusato (Colace, Diocto); agentes hidratantes (osmóticos), tal como fosfato de sodio dibásico, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio (Leche de magnesia), sulfato de magnesio (que es sal de Epsom), fosfato de sodio monobásico, bifosfato sódico; agentes hiperosmóticos: supositorios de glicerina, sorbitol, lactulosa, y polietilenglicol (PEG). Los compuestos de la descripción también pueden usarse en combinación con agentes que estimulan la peristalsis intestinal, tal como comprimidos de bisacodilo (Dulcolaxo), Casantranol, senna y aloína, de Aloe vera.

En una realización, los compuestos de la invención aceleran el tránsito gastrointestinal, y más específicamente en el colon, sin afectar sustancialmente al tiempo de residencia en el estómago, es decir, sin efectos significativos en el tiempo de vaciado gástrico. Aún más específicamente, los compuestos de la invención restauran el tránsito colónico sin los efectos secundarios asociados al tiempo retraso en el tiempo de vaciado gástrico, tal como náuseas. El tránsito GI y colónico se miden en los pacientes que usan métodos comunicados en, por ejemplo: Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, et al., *J. Nucl. Med.*, 1997;38:1807-1810; Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002;16:1781-1790; Camilleri M, Zinsmeister AR, *Gastroenterology*, 1992;103:36-42; Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al., *Gastroenterology*, 2001;120:354-360; Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al., *Gastroenterology*, 2000;119:41-50; Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al., *Gastroenterology*, 2000;118:463-468; y, Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 2: 895-904.

C. Terapia de combinación de polímero

Los compuestos inhibidores de NHE descritos en el presente documento pueden administrarse a pacientes que los necesiten en combinación con un polímero absorbente de fluido ("FAP"). Los polímeros absorbentes de fluido intestinal útiles para su administración de acuerdo con realizaciones de la presente descripción pueden administrarse por vía oral en combinación con compuestos inhibidores de NHE no absorbibles (por ejemplo, un inhibidor de NHE-3) para absorber el fluido intestinal resultante de la acción de los inhibidores del transporte de sodio. Tales polímeros se hinchan en el colon y se unen a fluidos para conferir consistencia a las heces que es aceptable para los pacientes. Los polímeros absorbentes de fluido descritos en el presente documento pueden seleccionarse de entre polímeros con propiedades laxantes, también citadas como agentes formadores de masa (es decir, polímeros que mantienen parte del fluido intestinal en las heces y confieren un grado mayor de hidratación en las heces y facilitan el tránsito). Los polímeros absorbentes de fluido también pueden seleccionarse opcionalmente entre polímeros farmacéuticos con función antidiarreica, es decir, agentes que mantienen cierto grado de consistencia en las heces para evitar heces acuosas y la potencial incontinencia.

La capacidad del polímero para mantener un determinado grado de consistencia en las heces con un elevado contenido de fluido puede caracterizarse por su "potencia para retener fluido" Wenzl et al. (en *Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea*; *Gastroenterology*, v. 108, n.º 6, pág. 1729-1738 (1995)) estudió los determinantes que controlan la consistencia de las heces en pacientes con diarrea y descubrió que estaban estrechamente relacionados con el agua que mantiene el poder de las heces. El poder de retención de agua se determina como el contenido de agua de heces dadas para lograr un nivel determinado de consistencia (correspondiente a la consistencia de las "heces formadas") después de que la técnica fecal se haya centrifugado a una velocidad determinada. Sin quedar ligados a teoría alguna, se ha descubierto que el poder de retención de agua de las heces aumenta mediante la ingestión de determinados polímeros con un perfil de absorción de fluidos dado. Más específicamente, se ha descubierto que el poder de retención de agua de tales polímeros se correlaciona con su absorbancia de fluidos en carga (AUL); aún más específicamente, la AUL de tales polímeros es mayor de 15 g de fluido isotónico/g de polímero con una presión estática de 5 kPa, aún más preferiblemente con una presión estática de 10 kPa.

El FAP usado en el método de tratamiento de la presente descripción tiene preferiblemente una AUL de al menos 10 g, aproximadamente 15 g, aproximadamente 20 g, aproximadamente 25 g o más de fluido isotónico/g de polímero con una presión estática de aproximadamente 5 kPa, y preferiblemente aproximadamente 10 kPa, y puede tener una absorbancia de fluido de aproximadamente 20 g, aproximadamente 25 g o más, como se determina usando medios conocidos generalmente en la técnica. De manera adicional o como alternativa, el FAP puede conferir una consistencia mínima a la técnica fecal y, en algunas realizaciones, una consistencia graduada como "blanda" en la escala descrita en el método de ensayo más adelante, cuando la fracción fecal sólida no soluble en agua es del 10 % al 20 %, y la concentración del polímero es del 1 % al 5 % del peso de las heces. La determinación de la fracción fecal sólida no soluble en agua de las heces se describe en Wenz et al. El polímero puede permanecer sin cambios o puede tener un cambio de densidad bajo (por ejemplo, 1-2 mequiv./g). Como alternativa o además, el polímero puede administrarse directamente en el colon usando métodos de administración conocidos para evitar el hinchado prematuro en el esófago.

En una realización de la presente descripción, el FAP es un polímero "superabsorbente" (es decir, un hidrogel polielectrolítico ligeramente reticulado y parcialmente neutralizado similar a los usados en pañales para bebé, productos de higiene femenina, aditivos para agricultura, etc.). Los polímeros superabsorbentes pueden hacerse de un hidrogel de poliacrilato ligeramente reticulado. El hinchamiento del polímero se efectúa esencialmente mediante

dos efectos: (i) la hidratación de la estructura del polímero y la entropía del mezclado y (ii) la presión osmótica que surge de los contraiones (por ejemplo, iones de Na) en el gel. La proporción de hinchado del gel en el equilibrio se controla mediante la resistencia elástica inherente a la red del polímero y mediante el potencial químico del fluido de baño, es decir, el gel se deshinchará a la concentración más elevada de sal ya que el electrolito de fondo reducirá la densidad de carga aparente sobre el polímero y reducirá la diferencia de concentraciones de iones libres dentro y fuera del gel, lo que dirige la presión osmótica. La proporción de hinchado SR (g de fluido por g de polímero seco y de manera sinónima la "absorbancia de fluido") puede variar desde 1000 en agua destilada hasta 30 en solución de NaCl al 0,9 % representativa del suero salino fisiológico (es decir, isotónica). La SR puede aumentar con el grado de neutralización y puede disminuir con la densidad de reticulación. La SR disminuye generalmente con una carga aplicada hasta el punto de la reducción dependiente de la fuerza del gel, es decir, la densidad de reticulación. La concentración de sal en el gel, en comparación con la solución externa, puede ser menor como resultado del efecto Donnan debido al potencial eléctrico interno.

El polímero absorbente de fluido puede incluir poliacrilatos reticulados que son absorbentes de fluidos como los preparados a partir de monómeros α,β -etilénicamente insaturados, tal como ácidos monocarboxílicos, ácidos policarboxílicos, acrilamida y sus derivados. Estos polímeros pueden tener unidades repetidas de ácido acrílico, ácido metacrílico, sales metálicas de ácido acrílico, acrilamida, y derivados de acrilamida (como ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) junto con varias combinaciones de tales unidades repetidas como copolímeros. Dichos derivados incluyen polímeros acrílicos que incluyen injertos hidrófilos de polímeros, tal como alcohol polivinílico. Los ejemplos de polímeros y procesos adecuados, incluyendo procesos de polimerización de gel, para preparar tales polímeros se describen en las Pat. de Estados Unidos N.º 3.997.484; 3.926.891; 3.935.099; 4.090.013; 4.093.776; 4.340.706; 4.446.261; 4.683.274; 4.459.396; 4.708.997; 4.076.663; 4.190.562; 4.286.082; 4.857.610; 4.985.518; 5.145.906; 5.629.377 y 6.908.609 (además, véase Buchholz, F. L. y Graham, A. T., "Modern Superabsorbent Polymer Technology," John Wiley & Sons (1998). Una clase de polímeros preferidos para el tratamiento en combinación con los inhibidores de NHE son los polielectrolitos.

El grado de reticulación puede variar en gran medida dependiendo del material del polímero específico; sin embargo, en la mayor parte de las aplicaciones, los polímeros objeto superabsorbentes solo están ligeramente reticulados, es decir, el grado de reticulación es tal que el polímero aún puede absorber 10 veces su peso en suero salino fisiológico (es decir, solución salina al 0,9 %). Por ejemplo, dichos polímeros incluyen normalmente menos de aproximadamente el 0,2 % en moles de agente reticulante.

En algunas realizaciones, los FAP usados para el tratamiento son carbofil calcio (Número de registro: 9003-97-8, también denominado como Carbopol EX-83), y Carpopol 934P.

En algunas realizaciones, el polímero absorbente de fluido se prepara mediante procesos de emulsión de fase interna elevada ("HIPE"). El proceso HIPE da lugar a placas de espuma polimérica con una fracción porosa muy grande de grandes vanos interconectados (aproximadamente 100 micrómetros) (es decir, estructuras de celda abierta). Esta técnica produce materiales espumosos flexibles y plegables con una excepcional presión de succión y absorbancia de fluidos (véase las Patentes de Estados Unidos N.º 5.650.222; 5.763.499 y 6.107.356). El polímero es hidrófobo y, por lo tanto, la superficie debe modificarse para humectarse por el fluido acuoso. Esto se logra mediante el tratamiento posterior del material de espuma mediante un tensioactivo para reducir la tensión interfacial. Se reivindica que estos materiales son menos compatibles con las cargas, es decir, menos propensos a deshincharse con presión estática.

En algunas realizaciones, los geles absorbentes de fluido se preparan mediante polimerización acuosa de radicales libres de acrilamida o un derivado de la misma, un reticulante (por ejemplo, metilen-bis-acrilamida) y un sistema redox iniciador de radicales libres en agua. El material se obtiene como una placa. Normalmente, la proporción de hinchado de la poliacrilamida reticulada a una densidad de reticulación baja (por ejemplo, un 2 %-4 % expresado como % en peso de metilen-bis-acrilamida) se encuentra entre 25 y 40 (F. Horkay, *Macromolecules*, 22, págs. 2007-09 (1989)). Las propiedades de hinchado de estos polímeros se han estudiado extensamente y son esencialmente las mismas de aquellos ácidos poliacrílicos reticulados a una concentración elevada de sal. En estas condiciones, la presión osmótica es nula debido a la presencia de contraiones y se controla el hinchado mediante la energía libre de mezclado y la energía elástica de la red. Indicado de un modo diferente, un gel de poliacrilamida reticulado de la misma densidad de reticulación que un ácido poliacrílico reticulado mostrará la misma proporción de hinchado (es decir, propiedades de absorción de fluido) y se cree que el mismo grado de deshinchado bajo presión, que el polielectrolito reticulado a un alto contenido de sal (por ejemplo, 1 M). Las propiedades (por ejemplo, hinchado) de los hidrogeles neutros no será sensible al ambiente de sal siempre que el polímero se mantenga en buenas condiciones de disolvente. Sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que el fluido contenido en el gel tiene la misma composición de sal que el fluido circundante (es decir, no hay reparto de sal debido al efecto Donnan).

Otra subclase de polímeros absorbentes de fluidos que pueden usarse con materiales de hidrogel que incluyen polímeros de N-alquil acrilamida (por ejemplo, N-isopropilacrilamida (NIPAM)). El correspondiente hidrogel de poliNIPAM muestra una transición de temperatura a aproximadamente 35 °C. Por encima de esta temperatura, el hidrogel puede colapsarse. El mecanismo es generalmente reversible y el gel vuelve a hincharse a su proporción de hinchado original cuando la temperatura se revierte a temperatura ambiente. Esto permite la producción de

nanopartículas mediante polimerización de emulsión (R. Pelton, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85, págs. 1-33, (2000)). Se han comunicado las características de hinchado de las nanopartículas de poli-NIPAM por debajo de la temperatura de transición y son similares a las comunicadas para gel en volumen de poliNIPAM y equivalentes a las encontradas para poli(acrilamida) (es decir, 30-50 g/g) (W. McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, págs. 24-30 (1993); y, K. Oh, *Journal of Applied Polymer Science*, 69, págs. 109-114 (1997)).

En algunas realizaciones, el FAP usado para el tratamiento junto con un inhibidor de NHE es un gel superporoso que puede retrasar el variado del estómago para el tratamiento de la obesidad (J. Chen, *Journal of Controlled Release*, 65, págs. 73-82 (2000), o para administrar proteínas. También pueden usarse SAP basados en poli(acrilato) con una estructura macroporosa. Los SAP macroporosos y los geles superporosos difieren en donde la estructura porosa permanece prácticamente intacta en el estado seco para los geles superporosos, pero desaparece tras el secado de los SAP macroporosos. El método de preparación es diferente, aunque ambos usan un agente espumante (por ejemplo, sal de carbonato que genera burbujas de CO₂ durante la polimerización). Las proporciones de hinchado típicas, SR, de los materiales superporosos son de aproximadamente 10. Los geles superporosos mantienen un gran volumen de poro interno en estado seco.

Los hidrogeles macroporosos también pueden formarse usando un método mediante el cual se induce la separación de fase polimérica mediante un no solvente. El polímero puede ser poli-NIPAN y el no solvente usado puede ser glucosa (véase, por ejemplo, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, 69, 23 (2004)) o NaCl (véase, por ejemplo, Cheng et al., *Journal of Biomedical Materials Research - Parte A*, Volumen 67, tema 1, 1 de octubre de 2003, Páginas 96-103). La separación de fase inducida por la presencia de NaCl conduce a un aumento en la relación de hinchado. Estos materiales se prefieren si la relación de hinchado del material, SR, se mantiene en solución isotónica de sal y si los genes no colapsan con carga. La temperatura de "servicio" debe desplazarse más allá de la temperatura corporal, por ejemplo, diluyendo NIPAM en el polímero con monómero sin fenómeno de transición de temperatura.

En algunas realizaciones, el polímero absorbente de fluido puede seleccionarse a partir de determinados polímeros de origen natural, tal como los que contienen restos de carbohidratos. En una realización preferida, dichos hidrogeles que contienen carbohidratos no son digeribles, tienen una baja fracción de material soluble y una elevada fracción de materiales formadores de gel. En algunas realizaciones, el polímero absorbente de fluidos se selecciona de goma xantano, goma guar, goma wellan, hemicelulosas, alquil-celulosa, hidro-alquil-celulosa, carboxi-alquil-celulosa, carragenano, dextrano, ácido hialurónico y agarosa. En una realización preferida, el polímero formador de gel es psilio. Psilio (o "ispágula") es el nombre común usado para varios miembros del género de plantas *Plantago* cuyas semillas se usan comercialmente para la producción de mucílago. De manera más preferente, el polímero absorbente de fluido está en la fracción formadora de gel de psilio, es decir, un copolímero de sacárido neutro de arabinosa (25 %) y xilosa (75 %) como se caracteriza en (J. Marlett, *Proceedings of the Nutrition Society*, 62, págs. 2-7-209 (2003); y, M. Fischer, *Carbohydrate Research*, 339, 2009-2012 (2004)), y descrito adicionalmente en las Pat. de Estados Unidos N.º 6.287.609; 7.026.303; 5.126.150; 5.445.831; 7.014.862; 4.766.004; 4.999.200, y agentes sin receta que contienen psilio como los comercializados con el nombre Metamucilo (The Procter and Gamble Company). Preferentemente, una forma de dosificación que contiene psilio es adecuada para mascar, donde la acción de mascado disgrega el comprimido en partículas discretas más pequeñas, antes de tragar pero que sufre una gelificación mínima en la boca, y tiene una sensación en boca aceptable y una buena estética percibida por el paciente.

La forma de dosificación que contiene psilio incluye unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de material activo (por ejemplo, el polisacárido formador de gel) calculada para producir el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones orales sólidas que son adecuadas para las presentes composiciones incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para chupar, comprimidos masticables, trociscos, obleas, gránulos, obleas y similares.

En algunas realizaciones, el FAP es una partícula de polisacárido en la que el componente de polisacárido incluye xilosa y arabinosa. La proporción de xilosa con respecto a arabinosa puede ser al menos de aproximadamente 3:1 en peso, como se describe en las Patentes de Estados Unidos N.º 6.287.609; 7.026.303 y 7.014.862. Los polímeros absorbentes de fluido descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con el compuesto inhibidor de NHE o una composición farmacéutica que lo contiene. El compuesto inhibidor de NHE y el FAP también puede administrarse con otros agentes incluyendo aquellos descritos con el encabezado "Terapias de combinación". Como se describió anteriormente, el compuesto inhibidor de NHE puede administrarse en solitario sin el uso de polímero absorbente de fluido para aliviar los síntomas sin provocar una diarrea o secreción de fluido fecal significativa que pueda necesitar la administración conjunta de un polímero absorbente de fluido.

Los polímeros absorbentes de fluido descritos en el presente documento pueden seleccionarse para no inducir una interacción sustancial con el compuesto inhibidor de NHE o una composición farmacéutica que lo contiene. Tal como se usa en el presente documento, "sin interacción sustancial" significa generalmente que la administración conjunta del polímero FAP no alterará de manera sustancial (es decir, ni aumento sustancial ni disminución sustancial) las propiedades farmacológicas de los compuestos inhibidores de NHE administrados de manera individual. Por ejemplo, los FAP que contienen funcionalidad cargada negativamente, tal como carboxilatos, sulfonatos, y similares, pueden interactuar iónicamente de manera potencial con compuestos inhibidores de NHE cargados positivamente,

evitando que el inhibidor alcance su objetivo farmacológica. Además, puede ser posible que la forma y la disposición de funcionalidad en un FAP pueda actuar como un elemento de reconocimiento molecular, y secuestrar a los compuestos inhibidores de NHE mediante interacciones "hospedador-huésped" a través del reconocimiento de enlaces de hidrógeno específicos y/o regiones hidrófobas de un inhibidor dado. Por consiguiente, en diversas realizaciones de la presente descripción, el polímero de FAP puede seleccionarse para la administración conjunta o su uso con un compuesto de la presente descripción, para asegurarse de que (i) no interactúa iónicamente con o se une con el compuesto de la presente descripción (mediante, por ejemplo, un resto presente en este que posee una carga opuesta a la de un resto en el compuesto en sí), y/o (ii) no posee una carga y/o conformación estructural (o forma o disposición) que permita que se establezca una interacción "hospedador-huésped" con el compuesto de la presente descripción (mediante, por ejemplo, un resto presente en este que pueda actuar como un elemento de reconocimiento molecular y secuestrar al inhibidor de NHE o resto inhibidor del compuesto).

D. Dosificación

Debe entenderse que, como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" (o "cantidad farmacéuticamente eficaz") de un compuesto descrito en el presente documento, es una cantidad que da como resultado un resultado clínico beneficioso de la afección que se esté tratando con el compuesto en comparación con la ausencia de tratamiento. La cantidad del compuesto o compuestos administrados dependerá del grado, gravedad, y del tipo de enfermedad o afección, la cantidad de terapia deseada, y de las características de liberación de la formulación farmacéutica. También dependerá de la salud del sujeto, tamaño, el peso, la edad, sexo y tolerancia a fármacos. Normalmente, el compuesto se administra durante un periodo de tiempo suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

En las realizaciones en las que tanto un compuesto inhibidor de NHE como un polímero absorbente de fluido se usan en el protocolo de tratamiento, el compuesto inhibidor de NHE y el FAP pueden administrarse juntos o en un "régimen dual" en donde los dos agentes terapéuticos se dosifican y se administran por separado. Cuando el compuesto inhibidor de NHE y el polímero absorbente de fluido se dosifican por separado, la dosificación típica administrada al sujeto que lo necesite del compuesto inhibidor de NHE es normalmente de aproximadamente 5 mg al día y aproximadamente 5000 mg al día y, en otras realizaciones, de aproximadamente 50 mg al día y aproximadamente 1000 mg al día. Dichas dosificaciones pueden inducir la excreción fecal de sodio (y sus aniones adjuntos), de aproximadamente 10 mmol a aproximadamente 250 mmol al día, de aproximadamente 20 mmol a aproximadamente 70 mmol al día o incluso de aproximadamente 30 mmol a aproximadamente 60 mmol al día.

La dosis típica del polímero absorbente de fluido es una función del alcance de la secreción fecal inducida por el compuesto inhibidor de NHE no absorbible. Normalmente, la dosis se ajusta de acuerdo con la frecuencia de los movimientos intestinales y la consistencia de las heces. Más específicamente, la dosificación se ajusta para evitar heces líquidas y mantener la consistencia de las heces como "blanda" o semiformadas, o formadas. Para lograr la consistencia de las heces deseada y proporcionar alivio abdominal a los pacientes, los intervalos de dosificación típicos del polímero absorbente de fluido a administrar en combinación con el compuesto inhibidor de NHE, son de aproximadamente 2 g a aproximadamente 50 g al día, de aproximadamente 5 g a aproximadamente 25 g al día, o incluso de aproximadamente 10 g a aproximadamente 20 g al día. Cuando el compuesto inhibidor de NHE y el FAP se administran como un régimen de dosificación individual, la ingesta diaria puede ser desde aproximadamente 2 g a aproximadamente 50 g al día, de aproximadamente 5 g a aproximadamente 25 g al día, o de aproximadamente 10 g a aproximadamente 20 g al día, con una relación en peso de compuesto inhibidor de NHE a polímero absorbente de fluido de aproximadamente 1:1000 a 1:10 o incluso de aproximadamente 1:500 a 1:5 o de aproximadamente 1:100 a 1:5.

Una dosificación típica del compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica cuando se usa en solitario sin un FAP puede ser de entre aproximadamente 0,2 mg al día y aproximadamente 2 g al día, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1 g al día, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 250 mg al día, que se administra a un sujeto que necesite tratamiento.

La frecuencia de administración de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento puede variar de una vez al día (QD) a dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), etc., variando la frecuencia precisa de administración con, por ejemplo, la afección del paciente, la dosis, etc. Por ejemplo, en el caso de un régimen dual, el compuesto inhibidor de NHE puede tomarse una vez al día mientras que el polímero absorbente de fluido puede tomarse en cada comida (TID). Además, como se describe en la Solicitud de Estados Unidos N.º 61/584.753 presentada el 9 de enero de 2012, el compuesto inhibidor de NHE se administra dos veces al día (BID), o tres veces al día (TID), y en una realización más específica, el compuesto inhibidor de NHE se administra en una cantidad en el intervalo de 2-200 mg por dosis BID, o 2-100 mg por dosis TID. En realizaciones más específicas, el compuesto inhibidor de NHE se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg por dosis, aproximadamente 30 mg por dosis, o aproximadamente 45 mg por dosis, y en una realización más específica, en una cantidad de 15 mg por dosis, 30 mg por dosis, o 45 mg por dosis.

65

E. Modos de administración

Los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica de la presente descripción con o sin los polímeros absorbentes de fluido descritos en el presente documento pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada. El compuesto se administra preferiblemente por vía oral (por ejemplo, dietética) en cápsulas, suspensiones, comprimidos, píldoras, grageas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, y similares. Los métodos para encapsular composiciones (tal como en el recubrimiento de gelatina dura o ciclodextrano) se conocen en la técnica (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Los compuestos pueden administrarse al sujeto junto con un vehículo farmacéutico aceptable como parte de una composición farmacéutica. La formulación de la composición farmacéutica variará de acuerdo con la vía de administración seleccionada. Los vehículos farmacéuticos adecuados pueden contener ingredientes inertes que no interactúan con el compuesto. Los vehículos son biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos y libres de otras reacciones no deseadas en el sitio de administración. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, solución salina, geles inertes comercialmente disponibles, o líquidos suplementados con albúmina, metilcelulosa o una matriz de colágeno. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica estándar, tal como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando un compuesto de la presente descripción con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tal como, por ejemplo, el almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tal como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar combinaciones distintas de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas a presión hechas de un material adecuado, tal como gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de un material adecuado, por ejemplo, gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, como lactosa, aglutinantes, tal como almidones, y/o lubricantes, tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

Se entenderá que, determinados compuestos de la descripción pueden obtenerse como diferentes estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) o como isótopos y que la descripción incluye todas las formas isoméricas, mezclas racémicas e isótopos de los compuestos descritos y un método para tratar a un sujeto con ambos isómeros puros y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, así como isótopos. Los estereoisómeros pueden separarse y aislarse usando cualquier método adecuado, tal como cromatografía.

F. Liberación retardada

Las proteínas de NHE muestran una diversidad considerable en sus patrones de expresión en tejidos, localización en la membrana y papeles funcionales. (Véase, por ejemplo, The sodium-hydrogen exchanger - From molecule To Its Role In Disease, Karmazyn, M., Avkiran, M., y Fliegel, L., eds., Kluwer Academics (2003).)

En mamíferos, se han descrito nueve genes de NHE distintos (NHE-1 a 9). De estos nueve, cinco (NHE-1 a 5) son principalmente activos en la membrana plasmática, mientras que NHE-6, 7 y 9 residen predominantemente en compartimentos intracelulares.

NHE-1 se expresa de manera ubicua y es principalmente responsable de la restauración del pH de estado estacionario después de la acidificación citosólica y del mantenimiento del volumen celular. Descubrimientos recientes demuestran que NHE-1 es crucial para la función y supervivencia de los órganos (por ejemplo, los ratones nulos en NHE-1 muestran anomalías locomotoras, ataques de tipo epiléptico y una mortalidad antes del destete considerable).

A diferencia del NHE-1 expresado en el lado basolateral de las nefronas y en las células epiteliales intestinales, NHE-2 a 4 se expresan predominantemente en el lado apical de los epitelios del riñón y del tracto gastrointestinal.

Varias líneas de pruebas demuestran que NHE-3 es el principal contribuidor del Na^+ en bruto renal y de la reabsorción de fluido por el túbulo proximal. La secreción asociada de H^+ por NHE-3 en el lumen de los túbulos renales también es esencial para aproximadamente 2/3 de la reabsorción renal de HCO_3^- . La alteración completa de la función de NHE-3 en ratones causa una fuerte reducción de HCO_3^- , de reabsorción de Na^+ y fluido en el riñón, que se asocia de manera consistente a la hipovolemia y la acidosis.

En una realización, se pretende que los compuestos de la descripción se dirigen a los antiportadores apicales de NHE (por ejemplo, NHE-3, NHE-2 y NHE-8) sin permeabilidad sustancial a través de la capa de células epiteliales intestinales, y/o sin una actividad sustancial hacia los NHE que no residen principalmente en el tracto GI. Esta invención proporciona un método para inhibir de manera selectiva los antiportadores de NHE apicales y proporcionan el efecto deseado de la inhibición de la absorción de sal y fluido para corregir la homeostasis anormal de fluidos que da lugar a estados de estreñimiento. Debido a su ausencia de exposición sistémica, dichos compuestos no interfieren con otros papeles fisiológicos clave de los NHE destacados anteriormente. Por ejemplo, se espera que los compuestos de la descripción traten el estreñimiento en pacientes que lo necesiten, si provocar efectos sistémicos no deseados, tal como, por ejemplo, el desperdicio de sal o pérdida de bicarbonato que da lugar a hiponatremia y acidosis entre otros trastornos.

En otra realización, los compuestos de la descripción se administran al intestino delgado con poca o ninguna interacción con el tracto GI superior, como el compartimento gástrico y el duodeno. Los solicitantes descubrieron que una liberación temprana de los compuestos en el estómago o el duodeno puede tener un efecto no deseado en la secreción gástrica o secreción de bicarbonato (también citado como "volcado de bicarbonato"). En esta realización, los compuestos se diseñan para liberarse en forma activa pasado el duodeno. Esto puede lograrse mediante una estrategia de profármaco o mediante sistemas de liberación de fármaco específicos.

Tal como se usa en el presente documento, debe entenderse que "profármaco" se refiere a una forma modificada de los compuestos detallados en el presente documento que es inactiva (o significativamente menos activa) en el tracto GI superior, pero una vez administrado se metaboliza in vitro en un metabolito activo después de pasar, por ejemplo, el duodeno. Por lo tanto, en un enfoque de profármaco, la actividad del compuesto inhibidor de NHE puede enmascararse con un grupo protector transitorio que se libera después del paso a través del compartimento gástrico deseado. Por ejemplo, la acilación o alquilación de la funcionalidad esencial de guanidilo del compuesto inhibidor de NHE puede hacerlo bioquímicamente inactivo; sin embargo, la escisión de estos grupos funcionales por las amidasas intestinales, esterases, fosfatasas, y similares, así como enzimas presentes en la flora colónica, pueden liberar al compuesto parental activo. Los profármacos pueden diseñarse para explotar la expresión y localización relativa de tales enzimas metabólicas de fase I optimizando cuidadosamente la estructura del profármaco para su reconocimiento por enzimas específicas. Como un ejemplo, el agente antiinflamatorio sulfasalacina se convierte en 5-aminosalicilato en el colon mediante reducción del enlace diazo por las bacterias intestinales.

En una estrategia de administración de fármaco, los compuestos inhibidores de NHE de la descripción se formulan en determinadas composiciones farmacéuticas para la administración oral que liberan al compuesto activo en las áreas objetivo del tracto GI, es decir, yeyuno, íleo o colon, o preferiblemente el íleo distal y el colon, o aún más preferiblemente el colon.

Son aplicables métodos conocidos para un experto en la técnica. (Véase, por ejemplo, Kumar, P. y Mishra, B., Colon Targeted Drug Delivery Systems - An Overview, *Curr. Drug Deliv.*, 2008, 5 (3), 186-198; Jain, S. K. y Jain, A., Target-specific Drug Release to the Colon., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2008, 5 (5), 483-498; Yang, L., Biorelevant Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora, *J. Control Release*, 2008, 125 (2), 77-86; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; y Bodmeier, R., Polymer Blends for Controlled Release Coatings, *J. Control Release* 2008, 125 (1), 1-15; Patel, M.; Shah, T.; y Amin, A., Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 2007, 24 (2), 147-202; Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K., Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon., *J. Pharm. Sci.*, 2007, 10 (1), 86-128; Van den, M. G., Colon Drug Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2006, 3 (1), 111-125; Basit, A. W., Advances in Colonic Drug Delivery, *Drugs* 2005, 65 (14), 1991-2007; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Polysaccharides for Colon-Targeted Drug Delivery, *Drug Deliv.* 2004, 11 (2), 129-148; Shareef, M. A.; Khar, R. K.; Ahuja, A.; Ahmad, F. J.; y Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, *AAPS Pharm. Sci.* 2003, 5 (2), E17; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Sci.* 2003, 6 (1), 33-66; y, Sinha, V. R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, *Pharm. Res.* 2001, 18 (5), 557-564. Normalmente, el principio farmacéuticamente activo (API) está contenido en un comprimido/cápsula diseñada para liberar tal API en función del entorno (por ejemplo, pH, actividad enzimática, la temperatura, etc.), o en función del tiempo. Un ejemplo de esta estrategia es Eudracol™ (Pharma Polymers Business Line of Degussa's Specialty Acrylics Business Unit), donde el comprimido de núcleo que contiene API está revestido con diversos recubrimientos poliméricos con perfiles de disolución específicos. La primera capa asegura que el comprimido pasa a través del estómago intacto de tal forma que continúa a través del intestino delgado. El cambio de un ambiente ácido en el estómago a un ambiente alcalino en el intestino delgado inicia la liberación de la capa protectora exterior. A medida que viaja a través del colon, la siguiente capa se hace permeable por la alcalinidad y el fluido intestinal. Esto permite que el fluido penetre en la capa interior y libere al principio activo, que se difunde desde el núcleo hacia el exterior, donde puede absorberse por la pared intestinal.

En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse con vehículos para fármacos incluyendo pectina y galactomanano, polisacáridos que son degradables por las enzimas bacterianas colónicas. (Véase, por ejemplo, Pat. de Estados Unidos N.º 6.413.494). Mientras que la pectina o el galactomanano, si se usan en solitario como vehículo para fármacos, se disuelven fácilmente en fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado, una mezcla de estos dos polisacáridos preparada a un pH de aproximadamente 7 o mayor produce un gel fuerte, elástico, e insoluble que no se disuelve o disgrega en los fluidos gástricos e intestinales simulados, protegiendo de este modo a los fármacos recubiertos con la mezcla de liberarse en el tracto GI superior. Cuando la mezcla de pectina y galactomanano llega al colon, se degrada rápidamente por la acción sinérgica de las enzimas bacterianas colónicas. En otro aspecto más, las composiciones de la invención pueden usarse con la matriz farmacéutica de un complejo de gelatina y un polisacárido aniónico (por ejemplo, pectinato, pectato, alginato, sulfato de condroitina, ácido poligalacturónico, goma tragacanto, goma arábiga, y una mezcla de los mismos), que es degradable por enzimas colónicas (Pat. de Estados Unidos N.º 6.319.518).

En otras realizaciones más, los polímeros absorbentes de fluido que se administran de acuerdo con métodos de tratamiento de la presente descripción se formulan para proporcionar propiedades organolépticas aceptables/placenteras como sensación en la boca, sabor, y/o para evitar el hinchado/gelificación prematuro en la boca y en el esófago y que se provoque asfisia u obstrucción. La formulación puede diseñarse de tal forma que se asegure la hidratación e hinchado completo del FAP en el tracto GI y evita la formación de grumos. Las dosificaciones orales para el FAP pueden tomar varias formas, incluyendo, por ejemplo, polvo, granulados, comprimidos, obleas, galletas y similares, y se administran lo más preferiblemente en el intestino delgado con poca o ninguna interacción con el tracto GI superior, tal como el compartimento gástrico y el duodeno.

Las estrategias o métodos anteriormente descritos son solo algunos de los muchos métodos comunicados por administrar de manera selectiva un compuesto activo en la parte inferior del intestino.

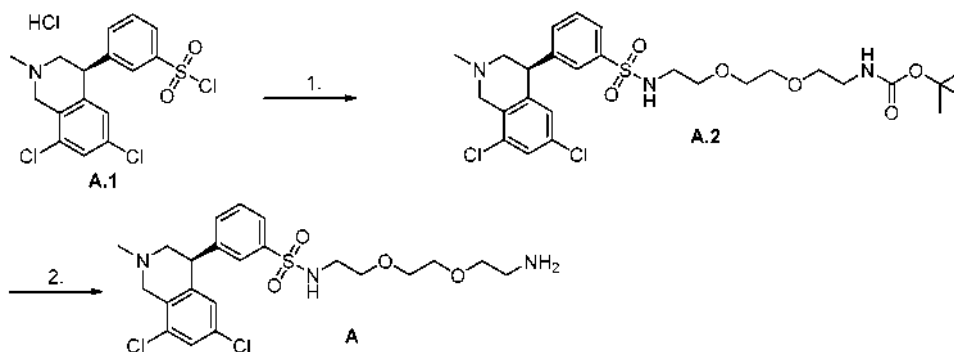
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente descripción.

Ejemplos

Síntesis de compuestos a modo de ejemplo

Intermedio A

(S)-N-(2-(2-(aminometoxi)etoxi)etil-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida



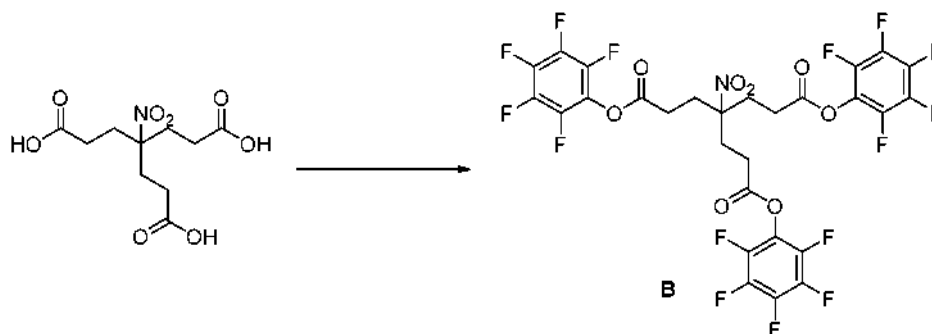
Esquema A. 1. 2-(2-(2-(aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo, K_3PO_4 , agua, THF;
2. H_2SO_4 acuoso al 25 %, 2-propanol.

Intermedio **A.2:** (2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo. Se disolvió 2-(2-(2-(aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (8,72 g, 35,1 mmol) en THF (90 ml). A esta solución se le añadió una solución de K_3PO_4 (37,3 g, 175 mmol) en agua (90 ml). A esta mezcla en agitación rápida se le añadió cloruro de sulfonilo sólido **A.1** (véase la publicación PCT internacional n.º WO 2010/078449) (15,0 g, 35,1 mmol) en porciones de ~1 g durante 15 min. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (90 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con EtOAc (10 ml), y los extractos orgánicos se combinaron. La solución se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 % al 10 % en DCM para dar el intermedio **A.2** (18,7 g) en forma de un aceite viscoso. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,25 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,79 - 3,44 (m, 10H), 3,30 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J = 11,5, 5,2$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 11,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). Masa (ESI+) 602,10 ($M+H^+$).

Intermedio **A**: (S)-N-(2-(2-(aminometoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida. El Intermedio **A,2** (15,2 g, 25,2 mmol) se disolvió en 2-propanol caliente (45 °C) (80 ml). Esta solución se añadió a H₂SO₄ acuoso al 25 % a 45 °C, durante 1 h. La solución se agitó durante una hora más, después se concentró a presión reducida para retirar el 2-propanol. Se añadió DCM (150 ml), y el pH de la mezcla se ajustó con K₃PO₄ a pH 7-8 usando papel de pH. La capa de DCM se separó, y la capa acuosa se extrajo tres veces más con DCM (150 ml). La capa orgánica se secó, y se concentró a presión reducida para dar el intermedio A (12 g) en forma de una espuma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,47 (m, 12H), 3,13 (d, J = 32,2 Hz, 4H), 2,93 (dd, J = 11,8, 5,1 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). Masa (ESI+) 502,11 (M+H⁺).

Intermedio B

4-nitro-4-(3-oxo-3-(perfluorofenoxi)propil)heptanodioato de bis(perfluorofenilo)

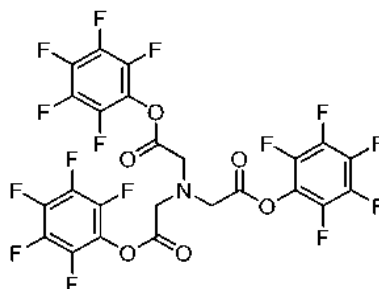


Esquema B: 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo, TEA, DCM.

Intermedio **B**: Una solución de ácido 4-(2-carboxietil)-4-nitroheptanodioico (3,00 g, 10,8 mmol) en DCM (54 ml) se cargó en un embudo adicional y se añadió gota a gota a una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo (6,15 ml, 35,7 mmol) y TEA (9,0 ml, 65 mmol) en DCM (54 ml). Después de que se completara la adición, la solución se agitó durante 20 min más a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró y se lavó con 3: 7 de DCM: hexanos y después se lavó con hexanos para dar el compuesto del título (6,87 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,88-2,71 (m, 6H), 2,59-2,41 (m, 6H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -152,71 (d, J = 17,1 Hz), -157,08 (t, J = 21,7 Hz), -161,86 (dt, J = 21,4, 10,7 Hz).

Intermedio C

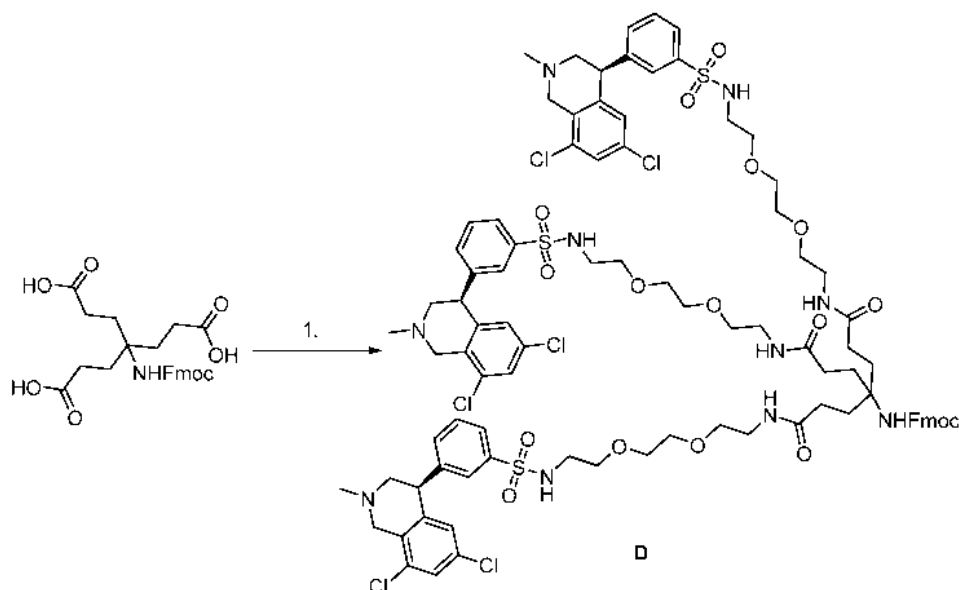
2,2',2''-nitrotriacetato de tris(perfluorofenilo)



Intermedio **C**: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a 4-nitro-4-(3-oxo-3-(perfluorofenoxi)propil)heptanodioato de bis(perfluorofenilo), usando ácido 2,2',2''-nitrotriacético en lugar de ácido 4-(2-carboxietil)-4-nitroheptanodioico.

Intermedio D

1,25-bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil-amino)-3-oxopropil)-10,16-dioxo-3,6,20,23-tetraoxa-9,17-diazapentacosan-13-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



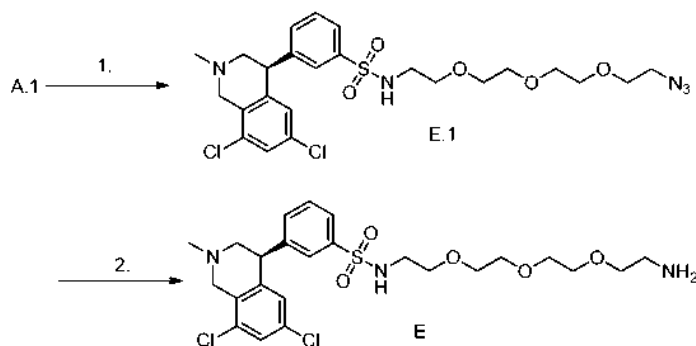
Esquema D. 1. Carbonildiimidazol, THF, después A, DMF.

- 5 Intermedio **D**: Se disolvió ácido 4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-carboxietil)heptanodioico (2,07 g, 4,40 mmol) en THF (80 ml), después se añadió carbonildiimidazol (2,21 g, 13,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se añadió en tres porciones más cantidad de carbonildiimidazol (357 mg, 2,20 mmol) durante un periodo de 1,5 h, hasta que una muestra de la mezcla de reacción inactivada con N¹,N¹-dimetilpropano-1,3-diamina mostró que todo el material de partida. Después, a la mezcla se le añadió una solución de **A** (7,30 g, 14,5 mmol) en DMF y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la solución se vertió en H₂O (800 ml) y el precipitado de color blanco resultante se filtró. Después, el precipitado se disolvió en DCM y se lavó con HCl acuoso 1 M y NaHCO₃ acuoso saturado, después el disolvente se retiró a presión reducida para dar **D** (8,36 g, 99 %) en forma de una espuma de color amarillo clara. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,67 (m, 7H), 7,57 (t, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,37-7,27 (m, 6H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,73-6,63 (m, 5H), 4,30-4,19 (m, 6H), 4,05 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 36,9, 16,2 Hz, 6H), 3,54-3,42 (m, 21H), 3,37 (dd, *J* = 10,1, 4,9 Hz, 6H), 3,11-3,01 (m, 6H), 2,95-2,84 (m, 5H), 2,55 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 3H), 2,41 (s, 9H), 2,28-2,17 (m, 6H), 2,04-1,93 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1919,3 [M-H].

Intermedio E

20

(S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida



25

Esquema E. 1. 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina, K₃PO₄, agua, THF; 2. Me₃P, THF, agua, NaOH.

- Intermedio **E.1**: Se disolvió (S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida. 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (6,49,29,7 mmol) en THF (90 ml). A esta solución se le añadió una solución de K₃PO₄ (27,5 g, 130 mmol) en agua (90 ml). A esta mezcla en agitación rápida se le añadió cloruro de sulfonilo sólido **A.1** (12,1 g, 28,3 mmol) en porciones de ~1 g durante 15 min. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (90 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con EtOAc (10 ml), y los extractos orgánicos se combinaron. La solución se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 % al 10 % en DCM para dar el intermedio **E.1**

30

(16 g) en forma de un aceite viscoso. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1 H), 5,23 (dd, $J = 6,1, 5,7$ Hz, 1H), 4,23-4,25 (m, 1H), 3,67-3,47 (comp., 14 H), 3,37 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,11 (c, $J = 10,4, 5,5$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J = 5,2, 11,6$ Hz, 2H), 2,58 (dd, $J = 11,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3 H). Masa (ESI+) 572,12 ($\text{M}+\text{H}^+$)

5

Intermedio E: (S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida. A una solución del Intermedio E.1 (13,0 g, 22,7 mmol) en THF (75 ml) a 10 °C, se le añadió trimetilfosfina (3,46 g, 45,4 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 15 °C. La solución se agitó durante 1 h a 10 °C, después se calentó a 20 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de NaOH enfriado con hielo (1 M, 10 mmol, 10 ml), entonces, después de 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del THF. La mezcla acuosa en agitación se diluyó con DCM (1,5 l), y se añadió agua (100 ml) seguido de una solución acuosa al 25 % de NaCl (25 ml). La agitación se detuvo, y la mezcla se separó (~1 h). La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (200 ml), y los extractos combinados se secaron (MgSO_4), y se concentraron a presión reducida para dar el intermedio E (13,5 g) en forma de una espuma pegajosa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,25 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,76 - 3,46 (m, 8H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 11,7, 5,6$ Hz, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,58 (dd, $J = 11,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). Masa (ESI+) 546,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

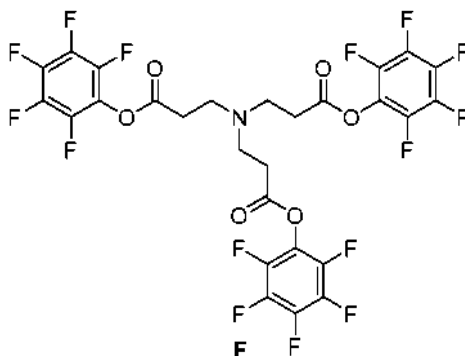
10

15

Intermedio F

20

3,3',3"-nitrotripropanoato de tris(perfluorofenilo)



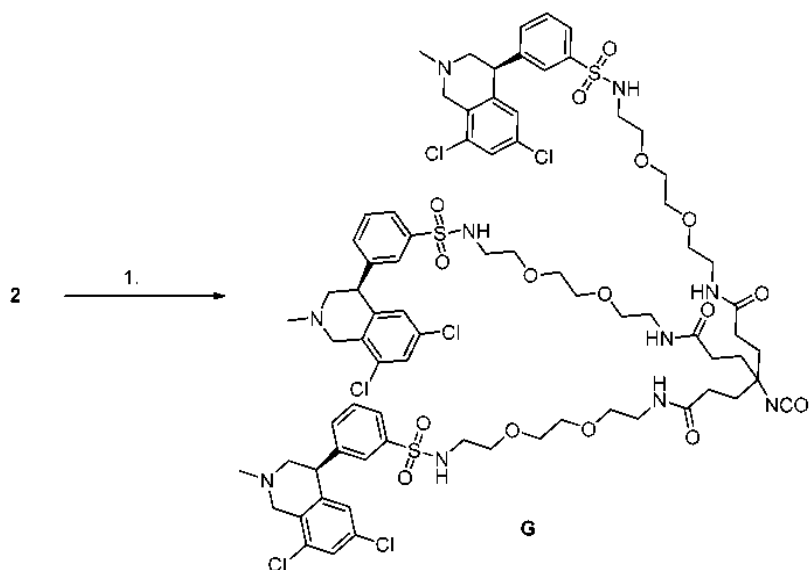
25

Intermedio F: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a 4-nitro-4-(3-oxo-3-(perfluorofenoxi)propil)heptanodioato de bis(perfluorofenilo), usando ácido 3,3',3"-nitrotripropanoico en lugar de ácido 4-(2-carboxietil)-4-nitroheptanodioico.

Intermedio G

30

N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-isocianatoheptanodiamida

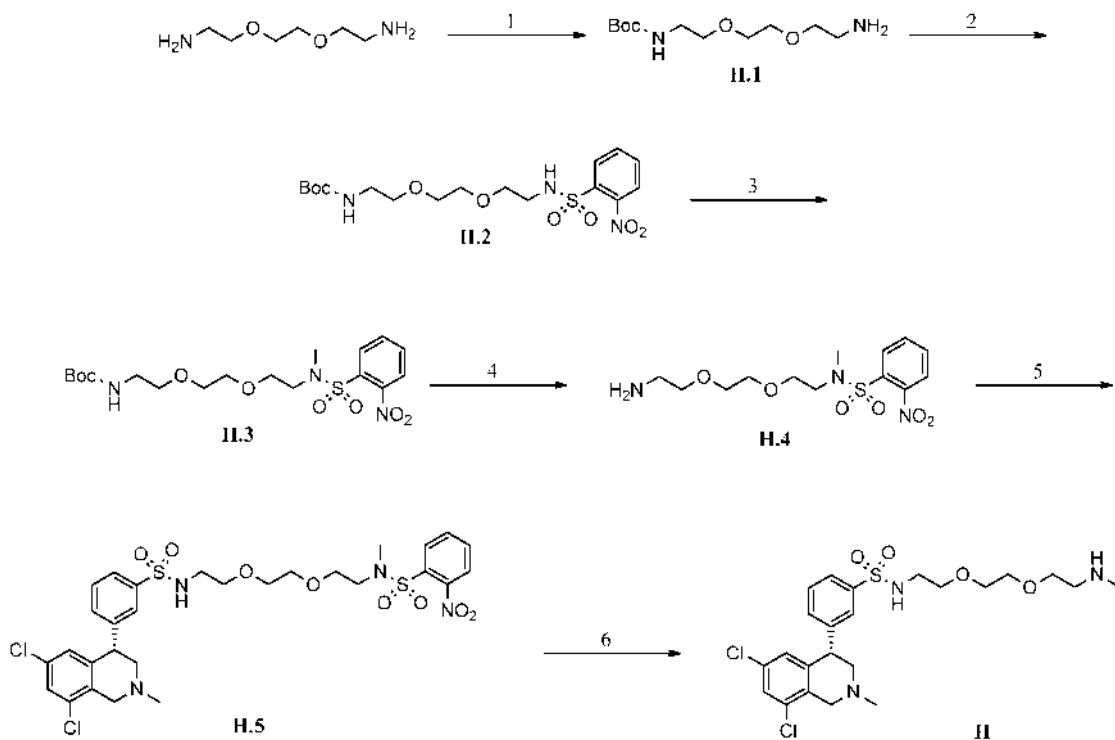


Esquema G: 1. trifosgeno, trietilamina, DCM, THF.

- 5 Intermedio **G**: A una solución del ejemplo **2** (120 mg, 0,0706 mmol) y trietilamina (49 μ l, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) y THF (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió trifosgeno (10,5 mg, 0,353 mmol). Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después se agitó durante 1 h más a 40 °C. Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. MS (ES, m/z): 1722,8 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
- 10

Intermedio H

15 (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoguinoiln-4-il)-N-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etil)benzenosulfonamida

Esquema H. 1. DCM; 2. Cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo, TEA, DCM; 3. MeI, K_2CO_3 , DMF; 4. HCl, dioxano, DCM; 5. Intermedio **A.1**; 6. tiofenol, K_2CO_3 , DMF.

Intermedio **H.1:** (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de 2,2'-(etilenodioxo)bis(etilamina) (153 g, 1,032 mol, 4,5 equiv.) en DCM (250 ml) a 0 °C se le añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (50 g, 0,229 mol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) durante 3,5 h. La mezcla se calentó lentamente a ta, se agitó a ta durante una noche y se lavó con una solución acuosa al 25 % de NaCl (3 x 100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se extrajo con ácido cítrico acuoso al 20 % (250 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (150 ml), se basificó a pH 13-14 mediante una solución acuosa de NaOH (2 M), se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 47 g (83 %) del intermedio **H.1** en forma de un aceite transparente.

10 Intermedio **H.2:** (2-(2-(2-(2-nitrofenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (4,0 g, 16,15 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (3,38 ml, 24,22 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-nitrobenenosulfonilo (3,76 g, 16,95 mmol, 1,05 equiv.) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10 % (1 x), H₂O (1 x), NaHCO₃ acuoso sat. (1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 7,34 g del intermedio **H.2** en forma de un jarabe de color amarillo.

20 Intermedio **H.3:** (2-(2-(2-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de (2-(2-(2-(2-nitrofenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (7,34 g, 16,96 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml) se le añadieron K₂CO₃ (3,51 g, 25,44 mmol, 1,5 equiv.) y yodometano (1,48 ml, 23,74 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O (2 x) y salmuera (1 x), se secó y se concentró para dar 7,58 g del intermedio **H.3** en forma de un jarabe de color amarillo.

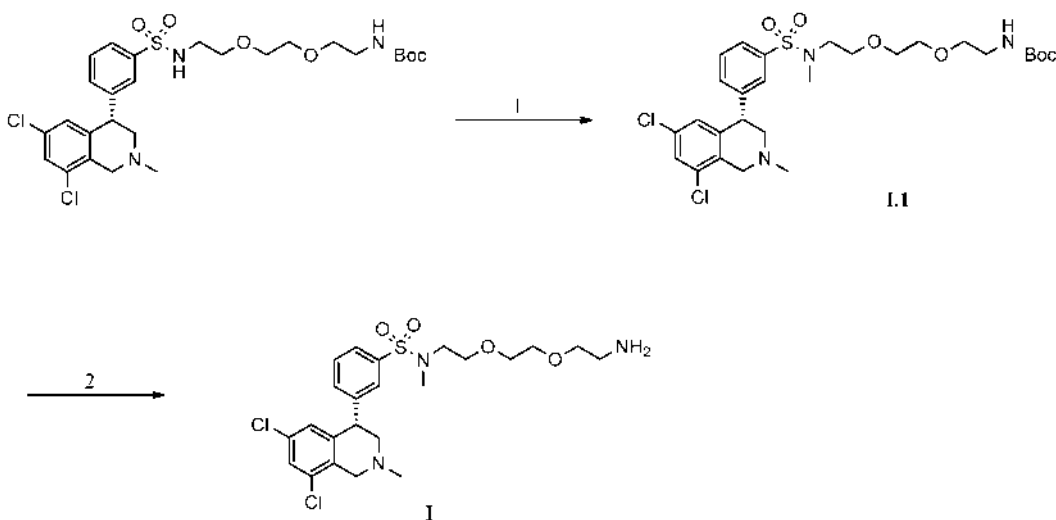
25 Intermedio **H.4:** N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-N-metil-2-nitrobenenosulfonamida. A una mezcla de (2-(2-(2-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (7,58 g) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 40 ml). La mezcla se agitó a ta durante 40 minutos y se concentró para dar 7,3 g del intermedio **H.4** sal HCl en forma de un jarabe de color amarillo.

30 Intermedio **H.5:** (S)-N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-N-metil-2-nitrobenenosulfonamida. A una mezcla de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-N-metil-2-nitrobenenosulfonamida (7,3 g en bruto, aproximadamente 16,15 mmol, 1 equiv.) y TEA (11,25 ml, 80,73 mmol, 5 equiv.) en DCM (80 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo **A.1** (7,24 g, 16,95 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó, se concentró, y se purificó por columna para dar 9,84 g (87 %, 4 etapas) del intermedio **H.5** en forma de un sólido de color amarillo.

35 Intermedio **H:** (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etil)benzenosulfonamida. A una mezcla de (S)-N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-N-metil-2-nitrobenenosulfonamida (5,1 g, 7,28 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (3,01 g, 21,83 mmol, 3 equiv.) en DMF (30 ml) a ta se le añadió tiofenol (1,12 ml, 10,91 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con éter y se extrajo con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se lavó con éter (2 x), se basificó con NaHCO₃ a pH 9, y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por columna C-18 para dar 4,03 g (75 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, *m/z*): 516 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 3H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,67 (dd, *J* = 11,7, 7,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Intermedio I

50 (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-metilbenenosulfonamida

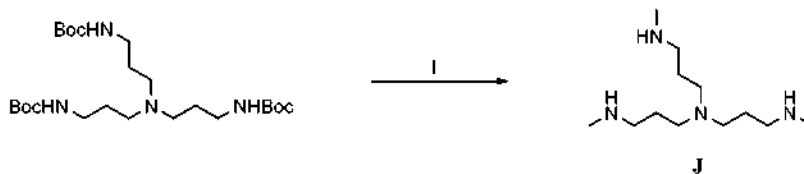
Esquema I. 1. DEAD, PPh₃, metanol, THF; 2. HCl, dioxano, DCM.

- 5 Intermedio **I.1**: (2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-metilfenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de (S)-t-butilo. A una mezcla de (2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de (S)-t-butilo (352 mg, 0,586 mmol, 1 equiv.), metanol (47,4 μ l, 1,17 mmol, 2 equiv.) y PPh₃ (307 mg, 1,17 mmol, 2 equiv.) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 0,534 ml, 1,17 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró y se purificó por columna para dar 0,9 g (en bruto) del intermedio **I.1** en forma de un jarabe de color amarillo.

- 10 Intermedio **I**: (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-metilbencenosulfonamida. A una mezcla de (2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-metilfenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)carbamato de (S)-t-butilo (0,7 g) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano, 4 M, 3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 200 mg (59 %, 2 etapas) del intermedio **I** en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 516 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J = 12,2, 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 6H), 3,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 9,3, 5,2$ Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 5H), 2,80 (s, 3H).

Intermedio JN¹-metil-N³,N³-bis(3-(metilamino)propil)propan-1,3-diamina

25

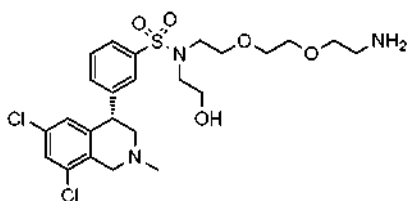


Esquema J. 1. LAH, THF.

- 30 Intermedio **J**: N¹-metil-N³,N³-bis(3-(metilamino)propil)propan-1,3-diamina. A una mezcla de (nitrilotris(propano-3,1-diil)tricarbamato de tri-t-butilo (689 mg, 1,41 mmol, 1 equiv.) en THF (8 ml) 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 4,24 ml, 8,48 mmol, 6 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con Na₂SO₄·10H₂O y se filtró. El filtrado se concentró para dar 281 mg (87 %) del intermedio **J** en forma de un jarabe transparente. MS (ES, m/z): 231 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,57 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,47 - 2,34 (m, 15H), 1,62 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 6H).

Intermedio K

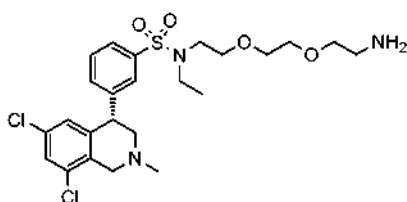
- 40 (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida



Intermedio **K**: (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida. El Intermedio **K** se sintetizó de una manera análoga al intermedio I, usando 2-(terc-butoxi)etanol en lugar de metanol. MS (ES, m/z): 546 [M-H]⁻.

Intermedio L

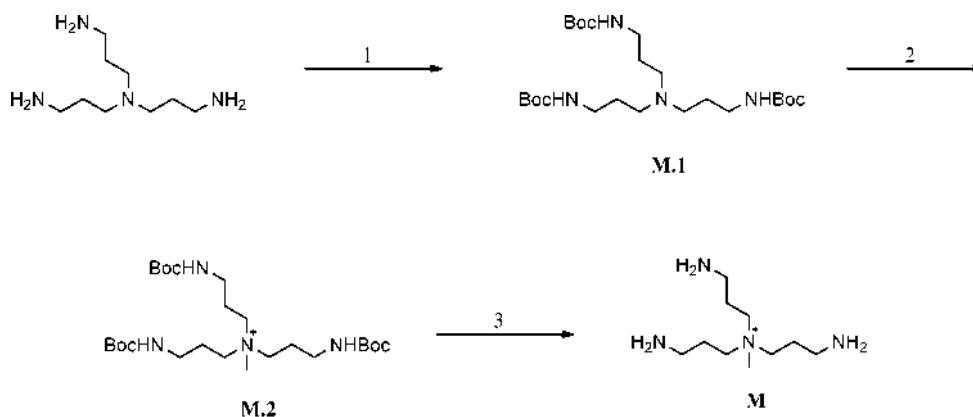
(S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-etilbencenosulfonamida



Intermedio **L**: (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-etilbencenosulfonamida. El Intermedio **L** se sintetizó de una manera análoga al intermedio I, usando etanol en lugar de metanol. MS (ES, m/z): 530 [M-H]⁻.

Intermedio M

3-amino-N,N-bis(3-aminopropil)-N-metilpropan-1-aminio



Esquema M. 1. (Boc)₂O, TEA, DCM; 2. MeI, CH₃CN; 3. HCl, dioxano, DCM.

Intermedio **M.1**: (nitrotris(propano-3,1-diil)tricarbamato de tri-t-butilo. A una mezcla de N¹,N¹-bis(3-aminopropil)propano-1,3-diamina (499 mg, 2,65 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,08 g, 9,54 mol, 3,6 equiv.) y TEA (1,66 ml, 11,92 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a ta, se agitó a ta durante una noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó y se concentró para dar 1,4 g (en bruto) del intermedio **M.1**.

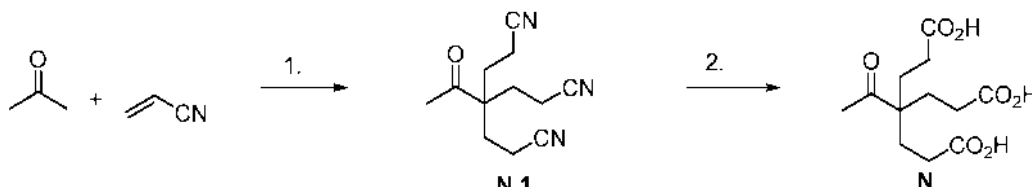
Intermedio **M.2**: 3-((*t*-butoxicarbonil)amino)-N,N-bis(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-N-metilpropan-1-aminio. A una mezcla de (nitrotris(propano-3,1-diil)tricarbamato de tri-t-butilo (258,2 mg, 0,529 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (5 ml) a ta se le añadió yodometano (39,6 µl, 0,635 mol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se concentró para dar 286 mg (86 %) del intermedio **M.2** en forma de un jarabe transparente.

Intermedio **M**: 3-amino-N,N-bis(3-aminopropil)-N-metilpropan-1-aminio. A una mezcla de 3-((*t*-butoxicarbonil)amino)-N,N-bis(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-N-metilpropan-1-aminio (286 mg) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró para dar 190 mg (en bruto) del intermedio **M** en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES, m/z): 203 [M]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD)

δ 3,62 - 3,54 (m, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 2,30 - 2,19 (m, 6H).

Intermedio N

5 Ácido 4-acetil-4-(2-carboxietil)heptanodioico



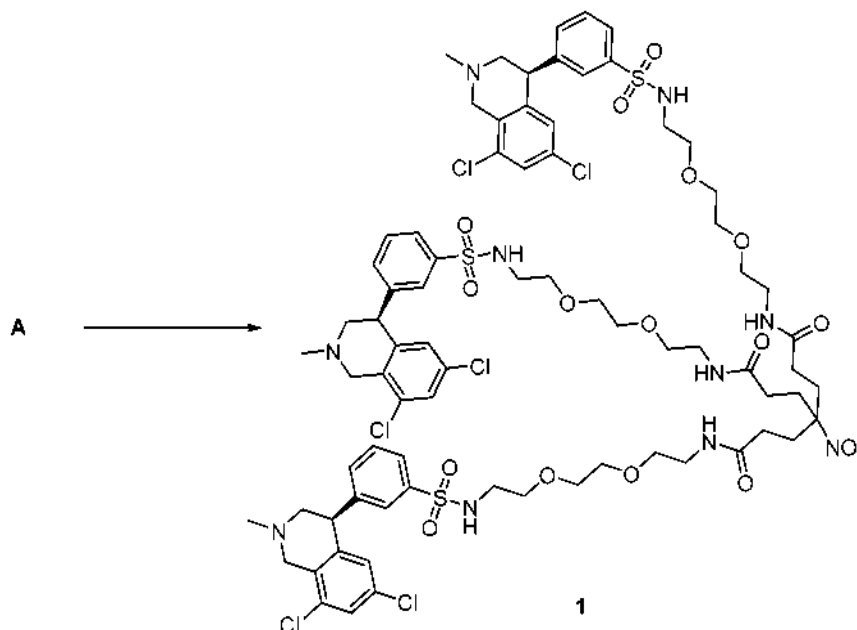
Esquema N. 1. KOH, t-BuOH; 2. KOH, H₂O (ref. Bruson, H.A.; Riener, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2850-2858.)

10 Intermedio **N.1** A una solución bien agitada de acetona (300 mg, 5,15 mmol) y KOH etanólico al 30 % (25 μ l) en t-BuOH (0,30 ml) a 0 °C se le añadió una solución de acrilonitrilo (0,82 g, 15,5 mmol) en t-BuOH (0,40 ml) durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante una noche. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, y se lavó con agua (2 x 5 ml). El producto se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y DCM (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar **N.1** (667 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Intermedio **N**: Una mezcla de 4-acetil-4-(2-cianoetil)heptanodinitrilo (667 mg, 3,1 mmol) y KOH, 840 g, 15 mmol) en agua (4,8 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se decantó en goma insoluble. El sobrenadante se acidificó a pH~2-3 con HCl conc. y se concentró a sequedad al vacío. El residuo semisólido se calentó a 50 °C con acetona (20 ml) y la mezcla se filtró caliente y se concentró para dar el intermedio **N** en forma de un aceite (690 mg) que cristalizó en la siembra con cristales generados a partir de una alícuota pequeña en DCM.

Ejemplo 1

25 N1,N7-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-nitroheptanodiamida



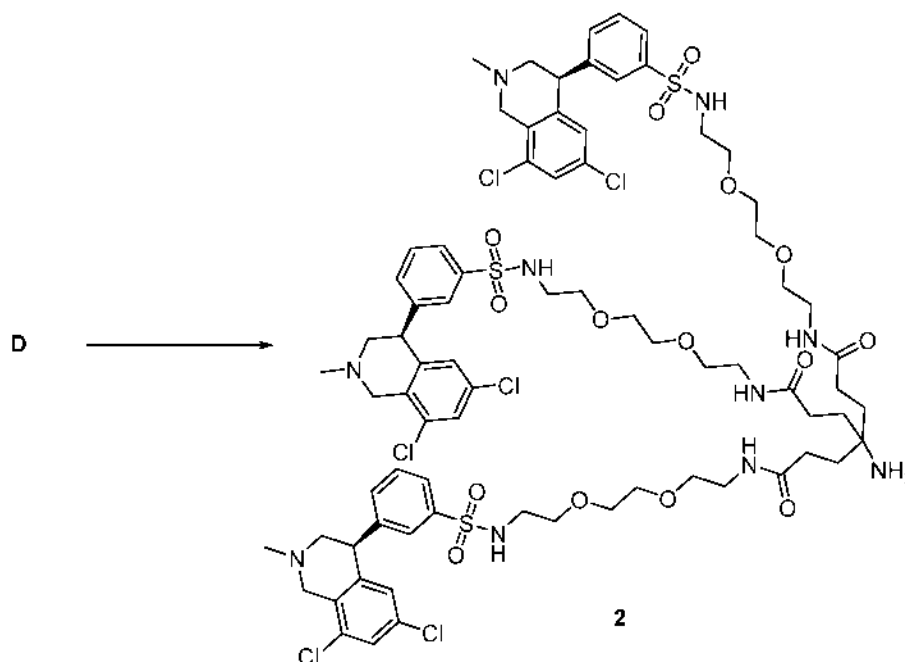
30 Esquema 1. 4-nitro-4-(3-oxo-3-(perfluorofenoxi)propil)heptanodioato de bis(perfluorofenilo), DIEA, DCM

35 Ejemplo 1: A una solución de **A** (972 mg, 1,93 mmol) y DIEA (657 μ l, 3,87 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió 4-nitro-4-(3-oxo-3-(perfluorofenoxi)propil)heptanodioato de bis(perfluorofenilo) (intermedio **B**, 500 mg, 0,645 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice usando un

gradiente de DCM: MeOH (99: 1 a 9: 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (516 mg, 46 %) después de eliminar el disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,75 (m, 3H), 7,70 (t, $J = 1,5$ Hz, 3H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 6,80 (s, 3H), 4,44-4,36 (m, 3H), 3,77 (d, $J = 16,1$ Hz, 3H), 3,64 (d, $J = 15,6$ Hz, 3H), 3,57-3,48 (m, 18H), 3,45 (t, $J = 5,5$ Hz, 6H), 3,34 (, $J = 5,2$ Hz, 6H), 3,07-2,99 (m, 9H), 2,67 (dd, $J = 11,7, 7,8$ Hz, 3H), 2,47 (s, 9H), 2,28-2,16 (m, 12H). MS (ES, m/z): 1727,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

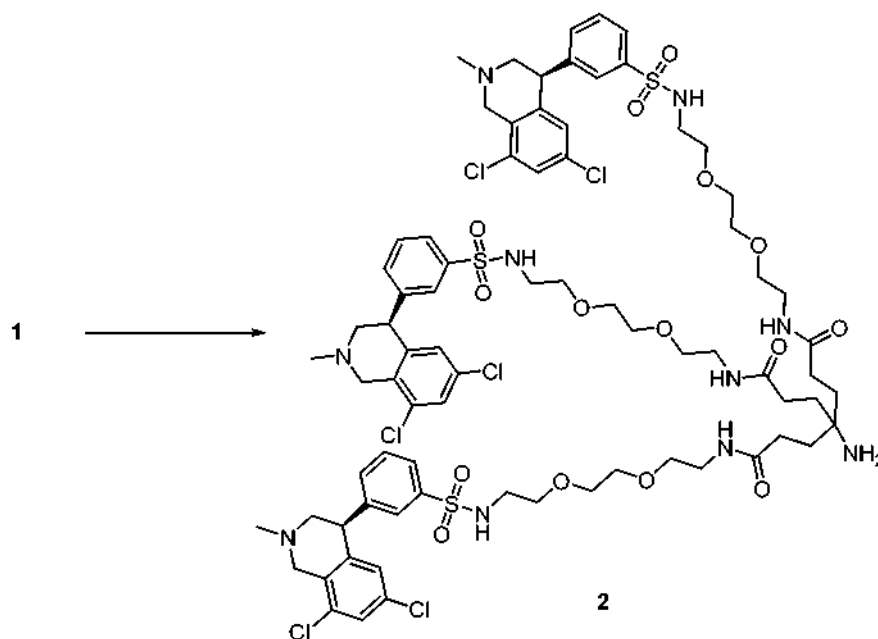
Ejemplo 2

10 4-amino- N^1, N^7 -bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)heptanodiamida



15 Esquema 2a. N^1, N^1 -Bis(2-aminoetil)etano-1,2-diamina, DMF.

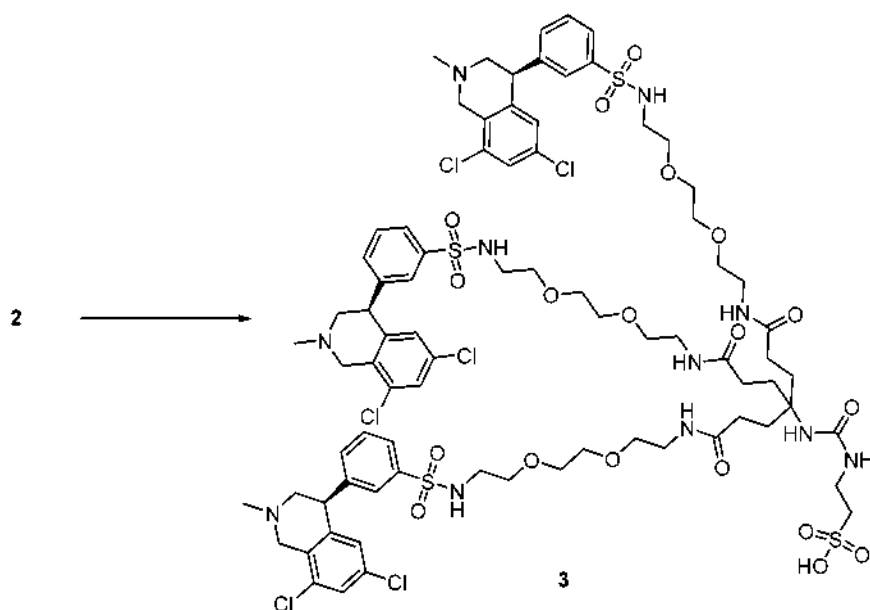
Ejemplo 2, método A: A una solución de N^1, N^1 -bis(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (1,21 ml, 8,06 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió lentamente una solución del intermedio **D** (7,75 g, 4,03 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C y se añadió TFA acuoso 1 M (20 ml), hasta que la solución alcanzó un $\text{pH} = 1$. La solución después se diluyó con 1: 1 de MeCN: H_2O para dar un volumen final de 60 ml. La solución se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida automatizada de fase inversa usando un gradiente de H_2O TFA al 0,05 %: CH_3CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 60: 40) y detección por UV a 254 nm en tres lotes. Las fracciones que contienen material puro se concentraron y después se neutralizaron a $\text{pH} = 7$ con NaHCO_3 , dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La suspensión se extrajo dos veces con una solución de 95: 5 de DCM: MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (3,52 g, rendimiento del 51 %) en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 7,77 (t, $J = 1,6$ Hz, 3H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,58-7,52 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,81-4,71 (m, 6H), 4,47 (d, $J = 15,9$ Hz, 3H), 3,87 (dd, $J = 12,4, 6,0$ Hz, 3H), 3,64-3,51 (m, 21H), 3,48 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 3,36 (t, $J = 5,5$ Hz, 6H), 3,13 (s, 9H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 2,44-2,34 (m, 6H), 1,97 (m, 6H). MS (ES, m/z): 1697,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Esquema 2b. H₂, níquel Raney, MeOH.

- 5 Ejemplo 2, método B: En una botella de hidrogenación Parr se añadió el ejemplo 1 (926 mg, 0,535 mmol) en MeOH (40 ml) y níquel Raney® (1,0 g), que se había lavado cinco veces con H₂O, hasta que la capa acuosa alcanzó un pH = 7. La botella se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ de 50 psi. Después, se añadió níquel Raney® lavado adicional (1,0 g) y la suspensión se agitó durante 16 h a 50 psi de H₂. Después, se añadió una
 10 adición final de níquel Raney® lavado (2,0 g) y se agitó durante 16 h a 50 psi de H₂, momento en el que el análisis por LCMS mostró que todo el material de partida se había consumido. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite® y el lecho se lavó dos veces con EtOH. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida automatizada de fase inversa usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 50: 50) y detección por UV a 254 nm. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (280 mg,
 15 31 %).

Ejemplo 3

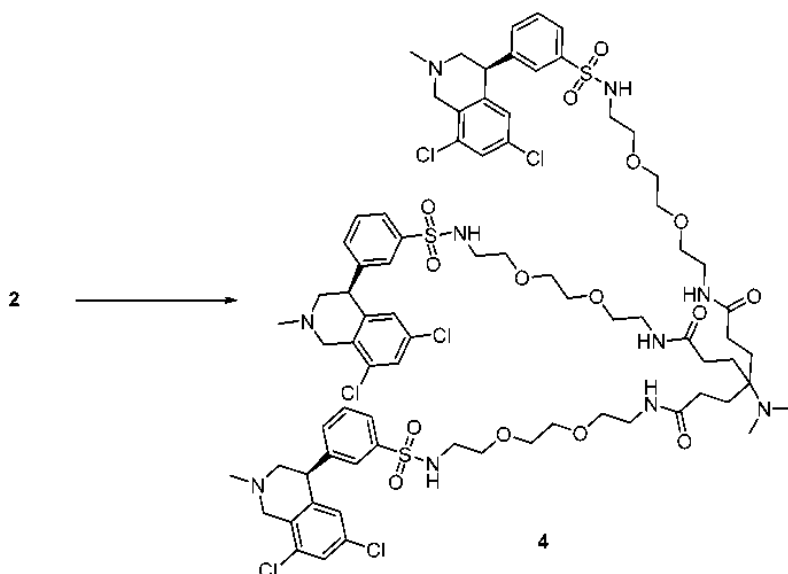
- 20 Ácido 1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13,13-bis(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-10-oxo-3,6-dioxo-9,14-diazahexadecano-16-sulfónico

Esquema 3. Taurina, DIEA, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, H₂O, DMF.

- 5 Ejemplo 3: Se disolvió taurina (9,2 mg, 0,074 mmol) en H₂O (200 μ l), al que se le añadió DIEA (26 μ l, 0,15 mmol) seguido de DMF (800 μ l). A la solución resultante se le añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (19 mg, 0,074 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 1. Después, se añadió el Ejemplo 2 (25 mg, 0,015 mmol) y la solución se agitó durante 18 h a 50 °C. La solución después se diluyó con H₂O, se acidificó con TFA, y después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (10 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,91-7,86 (m, 3H), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,51 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,83-4,74 (m, 6H), 4,54 (d, *J* = 15,4 Hz, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,0, 6,2 Hz, 3H), 3,66 (t, *J* = 11,9 Hz, 3H), 3,58-3,49 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 6H), 3,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 9H), 3,06 (t, *J* = 5,3 Hz, 6H), 2,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,24-2,13 (m, 6H), 1,92-1,81 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1847,9 [M-H].

Ejemplo 4

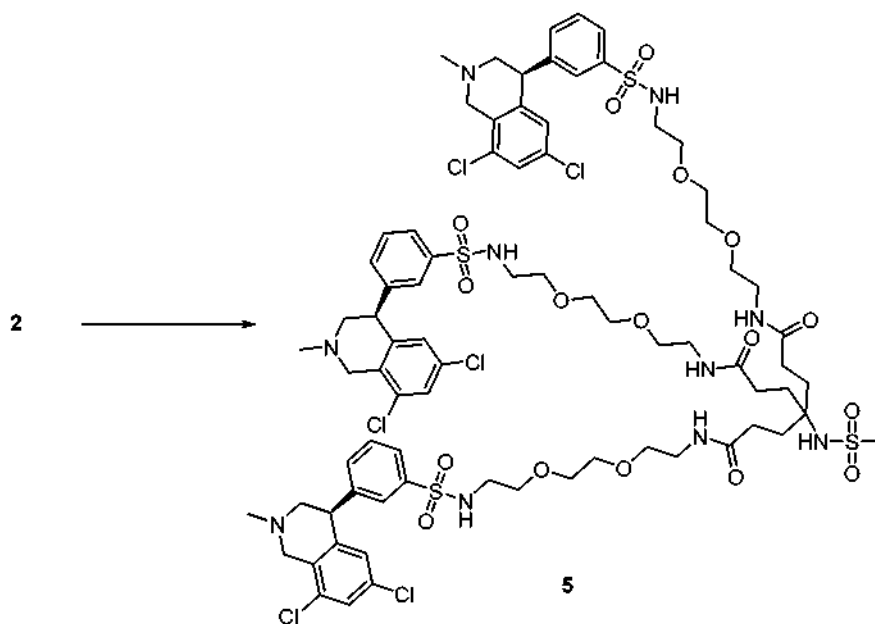
- 20 N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(dimetilamino)heptanodiamida



Ejemplo 4: El Ejemplo 2 (200 mg, 0,118 mmol) y formaldehído acuoso al 33 % en peso (30 μ l) se combinaron en una mezcla de MeCN (2 ml) y H₂O (2 ml). Después, se añadieron cinco gotas de ácido acético seguido de triacetoxiborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tetra-TFA (146 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,77 (s, 3H), 7,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,82-4,74 (m, 6H), 4,50 (d, *J* = 15,9 Hz, 3H), 3,90 (dd, *J* = 11,8, 6,3 Hz, 3H), 3,67-3,51 (m, 21H), 3,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,37 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,16 (s, 9H), 3,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 2,91 (s, 6H), 2,50-2,37 (m, 6H), 2,16-2,06 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1725,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 5

N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(metilsulfonamido)heptanodiamida

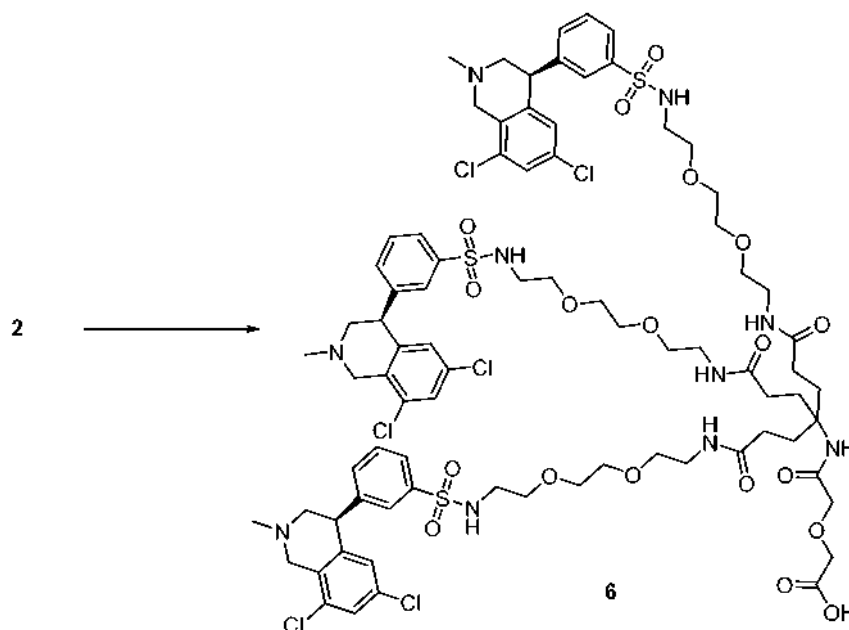


20 Esquema 5. anhídrido metanosulfónico, DIEA, MeCN.

Ejemplo 5: Se disolvieron Ejemplo 2 (47 mg, 0,028 mmol) y DIEA (14 μ l, 0,83 mmol) en MeCN (1 ml). Después, se añadió anhídrido metanosulfónico (6,0 mg, 0,35 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h más a 50 °C. La solución después se diluyó con H₂O y se acidificó con TFA, después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (6,7 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,78 (s, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,52 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,81-4,72 (m, 6H), 4,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 3H), 3,91 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 3H), 3,63 (t, *J* = 12,1 Hz, 3H), 3,58-3,50 (m, 18H), 3,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,34 (t, *J* = 5,5 Hz, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,09-3,02 (m, 9H), 2,34-2,24 (m, 6H), 1,96-1,86 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1775,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 6

Ácido 1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13,13-bis(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-10,15-dioxo-3,6,17-trioxa-9,14-diazanonadecan-19-oico



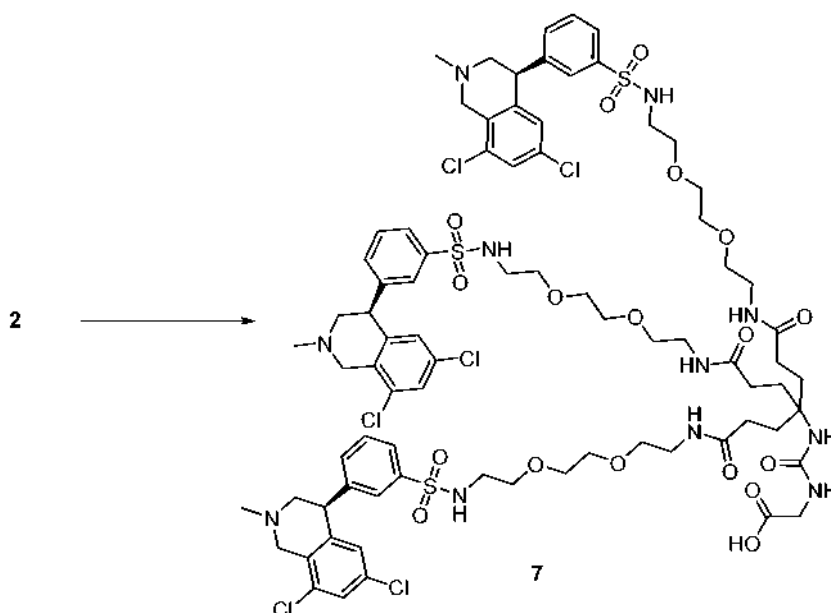
Esquema 6. 1,4-Dioxano-2,6-diona, DIEA, DMF.

- 5 Ejemplo 6: Se disolvieron el Ejemplo 2 (50 mg, 0,029 mmol) y DIEA (15 μ l, 0,088 mmol) en DMF (1 ml). Después se añadió 1,4-dioxano-2,6-diona (6,0 mg, 0,038 mmol) y la solución se agitó a 40 °C durante 1 h, después se diluyó con H₂O y se acidificó con TFA. Después, la mezcla se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (40 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,91-7,86 (m, 3H), 7,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 3H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,52 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,84-4,75 (m, 6H), 4,52 (d, *J* = 15,9 Hz, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (dd, *J* = 11,1, 6,0 Hz, 3H), 3,64 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,58-3,49 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,37-3,32 (m, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,06 (t, *J* = 5,5 Hz, 6H), 2,26-2,16 (m, 6H), 2,05-1,96 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1813,1 [M-H].

15 Ejemplo 7

Ácido 18-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-6,6-bis(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4,9-dioxo-13,16-dioxa-3,5,10-triazaoctadecan-1-oiico

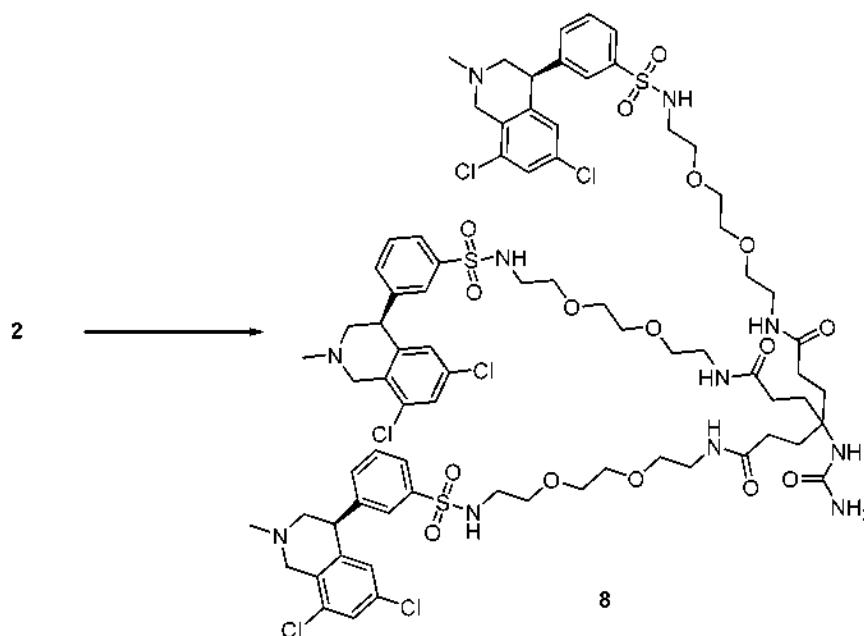
20

Esquema 7. 2-isocianatoacetato de etilo, DIEA, THF; después LiOH»H₂O, H₂O.

Ejemplo 7: A una solución del ejemplo 2 (150 mg, 0,0882 mmol) y DIEA (30 μ l, 0,18 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 2-isocianatoacetato de etilo (20 μ l, 0,18 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron H₂O (2 ml) y LiOH·H₂O (18,5 mg, 0,441 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, después la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (70: 30 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (94 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92-7,86 (m, 3H), 7,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,52 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,80 (dd, *J* = 16,8, 5,4 Hz, 6H), 4,51 (d, *J* = 16,1 Hz, 3H), 3,91 (dd, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,58-3,50 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,36-3,32 (m, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,06 (t, *J* = 5,5 Hz, 6H), 2,25-2,15 (m, 6H), 1,96-1,85 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1798,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 8

N1,N7-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-ureidoheptanodiamida

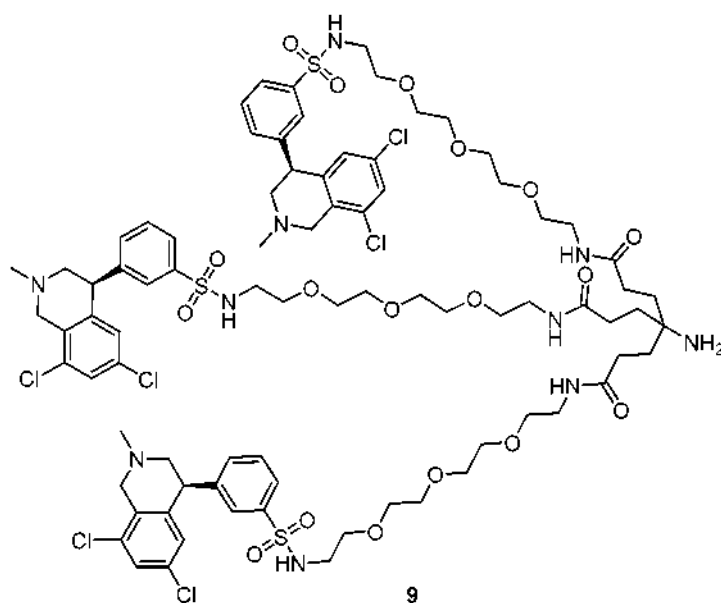


Esquema 8. isocianatotrimetilsilano, TEA, DCM.

Ejemplo 8: A una solución del ejemplo 2 (50 mg, 0,029 mmol) y TEA (12 μ l, 0,088 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió isocianatotrimetilsilano (5,9 μ l, 0,044 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se agitó durante 16 h más a 40 °C. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (26 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,79 (t, *J* = 5,7 Hz, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,50 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,80 (d, *J* = 12,2 Hz, 6H), 4,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 3H), 3,92 (dd, *J* = 12,2, 5,7 Hz, 3H), 3,64 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,58-3,49 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,36-3,32 (m, 6H), 3,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 9H), 3,06 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 2,25-2,15 (m, 5H), 2,03-1,86 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1740,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 9

4-amino-4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)heptanodiamida



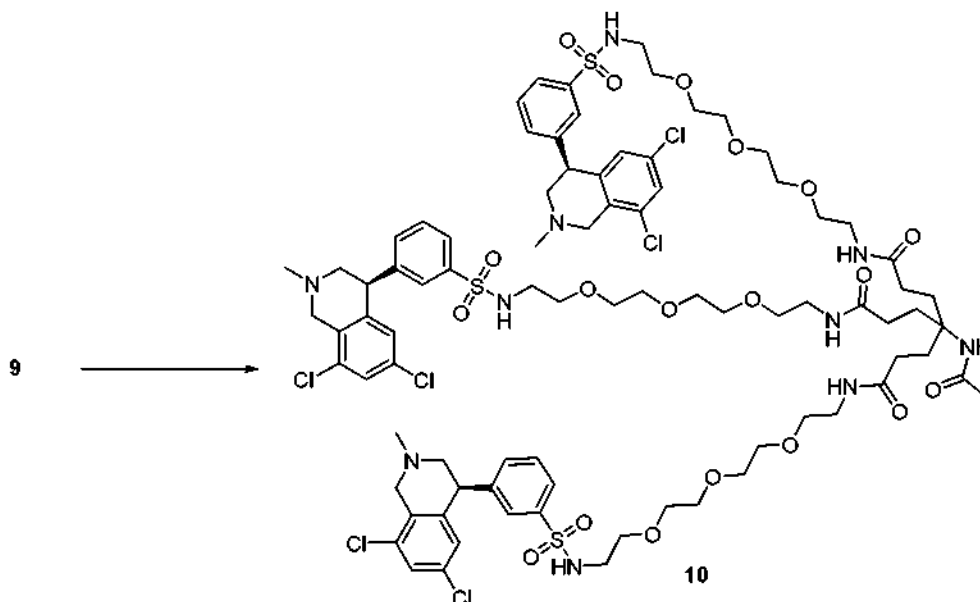
Ejemplo 9: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al ejemplo 2 (método B), usando el intermedio E en lugar del intermedio A. MS (ES, m/z): 1829,2 [M-H].

5

Ejemplo 10

4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-12,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N1,N7-bis(2-(2-(2-(2-(3((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-propionamidoheptanodiamida

10



Esquema 10. Cloruro de propionilo, DIEA, MeCN.

15

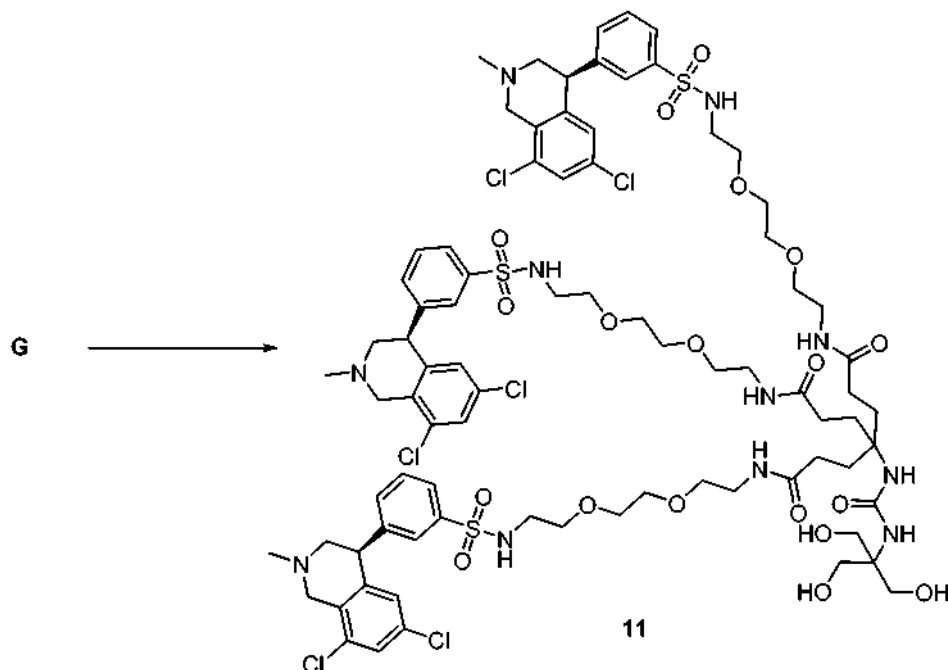
Ejemplo 10: Se disolvieron el Ejemplo 9 (75 mg, 0,041 mmol) y DIEA (21 μ l, 0,12 mmol) en MeCN (1 ml) y se enfriaron a 0 °C. A la solución en agitación se le añadió cloruro de propionilo (4,3 μ l, 0,049 mmol), después la mezcla resultante permitió el calentamiento a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con H₂O y se acidificó con TFA, después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (18 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,59-7,52 (m, 6H), 6,85 (s, 3H), 4,82-4,73 (m, 6H), 4,51 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 3,95-3,87 (m, 3H), 3,69-3,50 (m, 23H), 3,46 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,38-3,32 (m, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,06 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 2,20-2,12 (m, 6H), 2,00-1,90 (m, 6H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz,

20

3H). MS (ES, m/z): 1885,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 11

- 5 N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(3-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)ureido)heptanodiamida



10

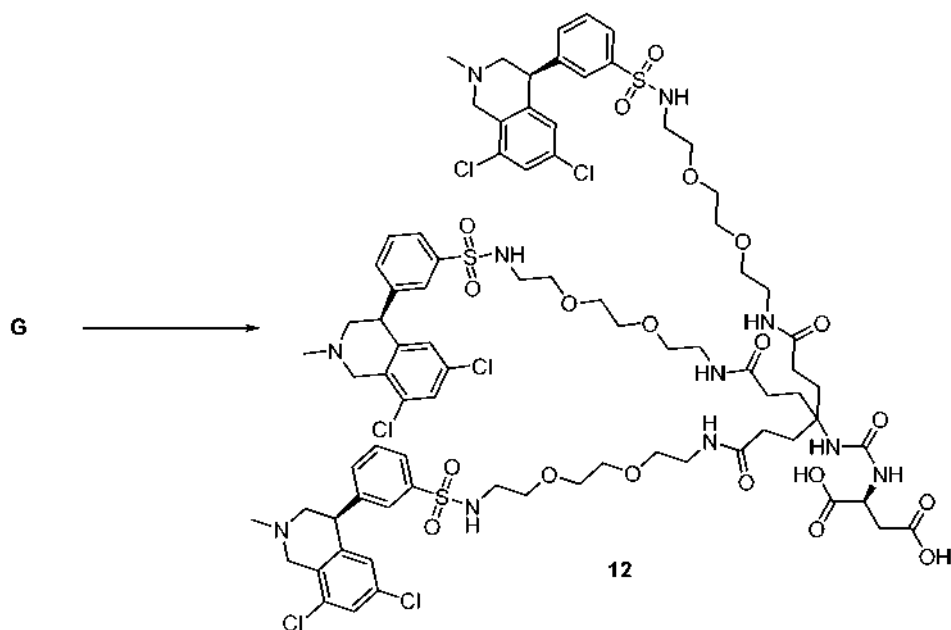
Esquema 11. 2-Amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol»HCl, DIEA, DMF.

- Ejemplo 11: A una solución del intermedio G (51 mg, 0,29 mmol) y DIEA (25 μ l, 0,15 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se le añadió 2-Amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol-HCl (9,2 mg, 0,059 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con H₂O y se acidificó con TFA. Después, la mezcla se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (17 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92-7,86 (m, 3H), 7,80-7,76 (m, 3H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,58-7,53 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,83-4,74 (m, 6H), 4,52 (d, J = 16,1 Hz, 3H), 3,91 (dd, J = 11,5, 6,1 Hz, 3H), 3,70-3,61 (m, 9H), 3,61-3,50 (m, 18H), 3,47 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,34 (t, J = 5,5 Hz, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,06 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 2,20 (dd, J = 9,8, 6,4 Hz, 6H), 1,91 (dd, J = 9,8, 6,5 Hz, 6H). MS (ES, m/z): 1844,0 [M-H]⁻.
- 15
- 20

Ejemplo 12

25

Ácido (S)-2-(3-(1,25-bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-10,16-dioxo-3,6,20,23-tetraoxa-9,17-diazapentacosan-13-il)ureido)succínico

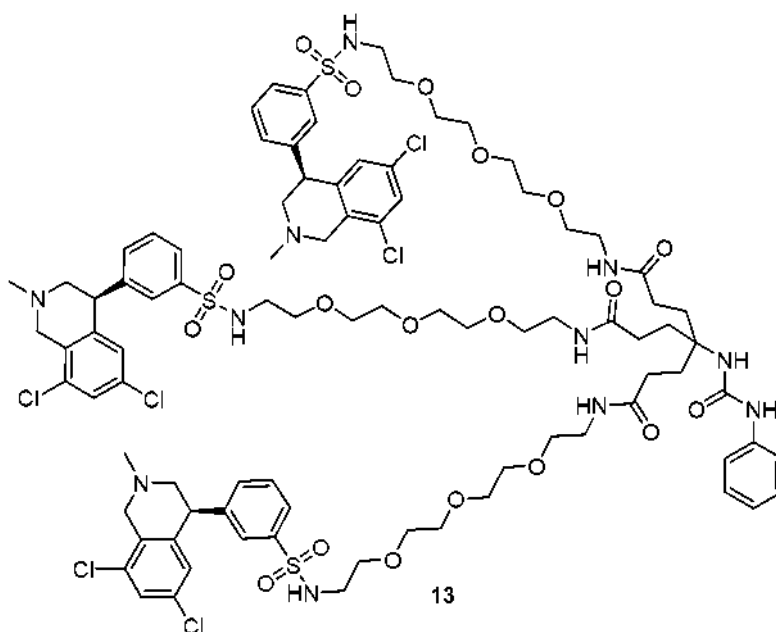


Esquema 12. 2-aminosuccinato de (S)-di-terc-butilo, DIEA, MeCN.

- 5 Ejemplo 12: A una solución del intermedio **G** (50 mg, 0,029 mmol) y DIEA (10 μ l, 0,059 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadió 2-aminosuccinato de (S)-di-terc-butilo (11 mg, 0,044 mmol). La solución resultante se agitó durante 18 h a 40 °C, después se diluyó con H₂O, se acidificó con TFA, y después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm. Las fracciones con material puro se combinaron y después se liofilizaron. El sólido resultante se disolvió en TFA y se dejó a temperatura ambiente durante 30 min, después el disolvente se eliminó en una corriente de N₂. El residuo resultante se disolvió en 1: 1 de MeCN: H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título sal tri-TFA (13,5 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92-7,87 (m, 3H), 7,80 (t, *J* = 1,6 Hz, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 6H), 6,84 (s, 3H), 4,80 (d, *J* = 11,4 Hz, 6H), 4,57-4,44 (m, 4H), 3,92 (dd, *J* = 12,5, 6,1 Hz, 3H), 3,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 3H), 3,58-3,49 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 3,36-3,33 (m, 6H), 3,18 (s, 9H), 3,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 6H), 2,79 (ddd, *J* = 21,5, 16,7, 5,5 Hz, 2H), 2,24-2,13 (m, 6H), 1,93-1,83 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 1856,1 [M-H].

Ejemplo 13

- 20 4-1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N¹.N⁷-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(3 -fenilureido)heptanodiamida



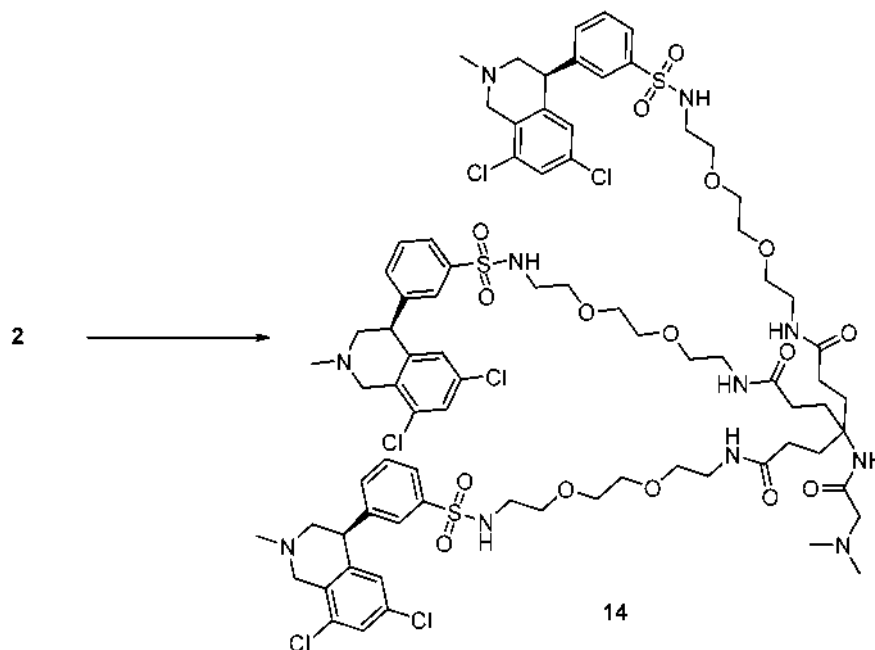
Ejemplo 13: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al ejemplo 11, usando el ejemplo 9 en lugar del ejemplo 2 e isocianato de fenilo en lugar de isocianatotrimetilsilano. MS (ES, m/z): 1948,2 [M-H]⁻.

5

Ejemplo 14

N₁,N₇-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)heptanodiamida

10



Esquema 14. N,N-dimetilglicina, HATU, DIEA, DMF.

15

Ejemplo 14: A una solución del ejemplo 2 (100 mg, 0,0588 mmol), N,N-dimetilglicina (9,0 mg, 0,088 mmol) y DIEA (50 μ l, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (27 mg, 0,071 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con H₂O y se acidificó con TFA, y después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (70 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 3H),

20

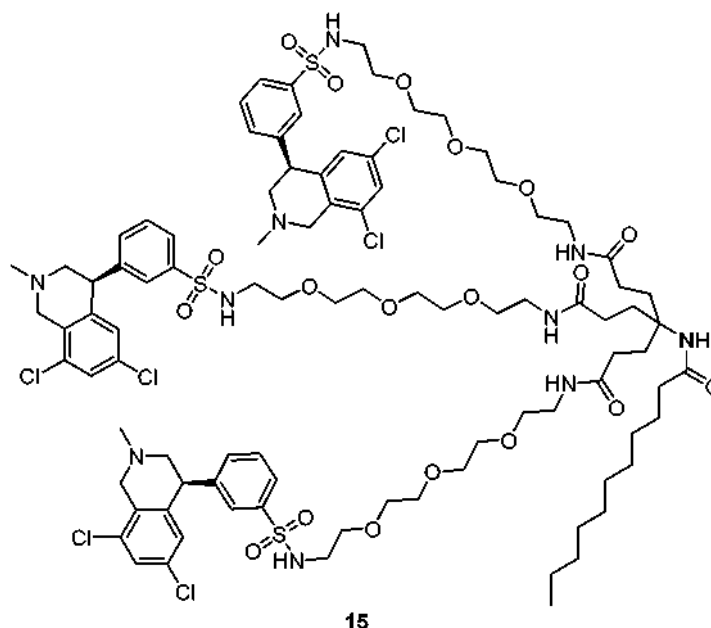
7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,58-7,52 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,83-4,73 (m, 6H), 4,51 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H), 3,95-3,87 (m, 5H), 3,63 (t, $J = 12,1$ Hz, 3H), 3,59-3,50 (m, 18H), 3,47 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 3,35 (t, $J = 5,5$ Hz, 6H), 3,17 (s, 9H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 2,94 (s, 6H), 2,30-2,15 (m, 6H), 2,07-1,94 (m, 6H). MS (ES, m/z): 1782,2 [M-H]⁻.

5

Ejemplo 15

4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-undecanamidoheptanodiamida

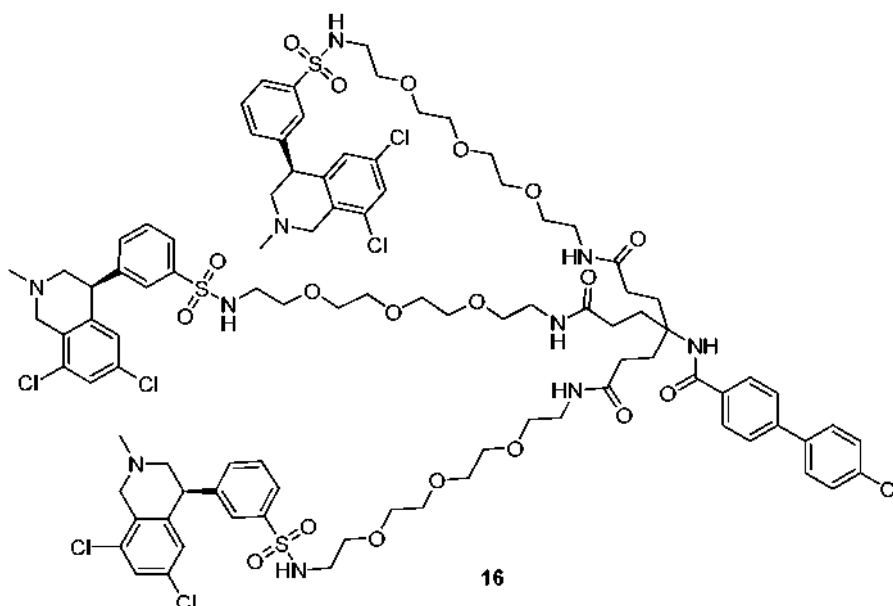
10



15 Ejemplo 15: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al ejemplo 14, usando el ejemplo 9 en lugar del ejemplo 2 y ácido undecanoico en lugar de N,N-dimetilglicina. MS (ES, m/z): 1997,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 16

20 4-(4'-clorobifenil-4-ilcarboxamido)-4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)heptanodiamida

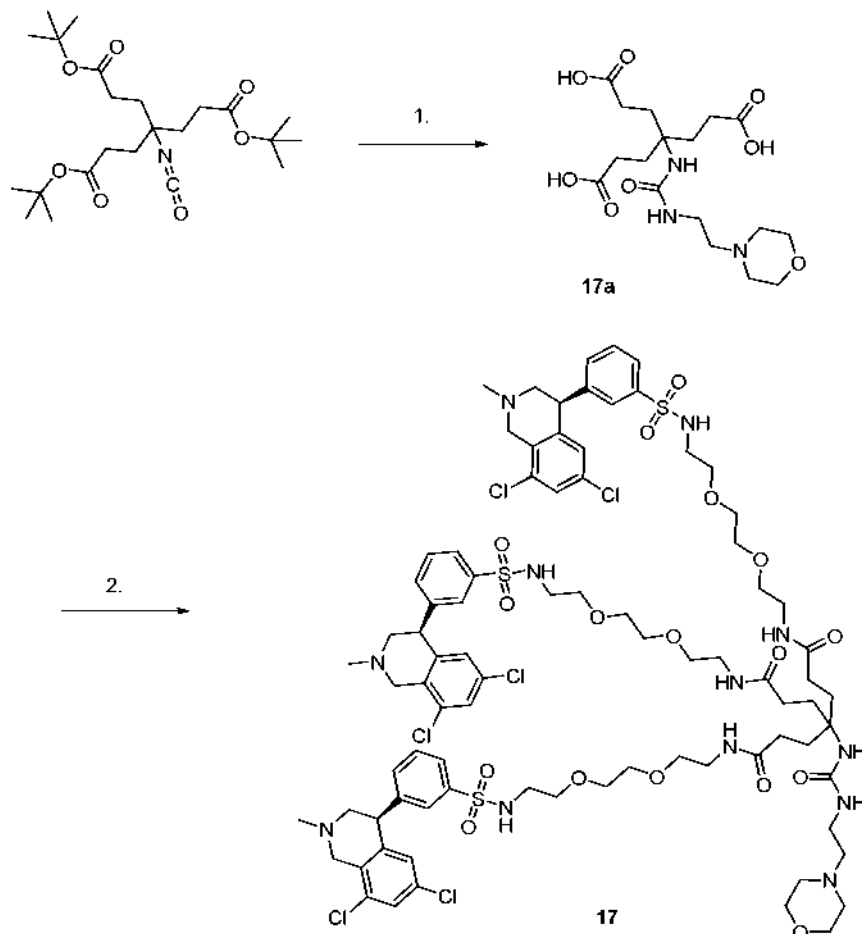


Ejemplo 16: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 14, usando el ejemplo 9 en lugar del ejemplo 2 y ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico en lugar de N,N-dimetilglicina. MS (ES, m/z): 1022,4 $[M+2H]^{2+}$.

Ejemplo 17

5

N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(3-(2-morfolinoetil)ureido)heptanodiamida



10

Esquema 17. 1. 2-morfolinoetanamina, THF, después ácido fórmico; 2. intermedio A, HATU, DIEA, DMF.

15 Intermedio **17a**: A una solución en agitación de 4-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)-4-isocianatoheptanodioato de di-terc-butilo (150 mg, 0,340 mmol) en THF (2 ml) se le añadió 2-morfolinoetanamina (47 μ l, 0,36 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida para dar ácido 4-(2-carboxietil)-4-(3-(2-morfolinoetil)ureido)heptanodioico en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente sin purificación adicional.

20

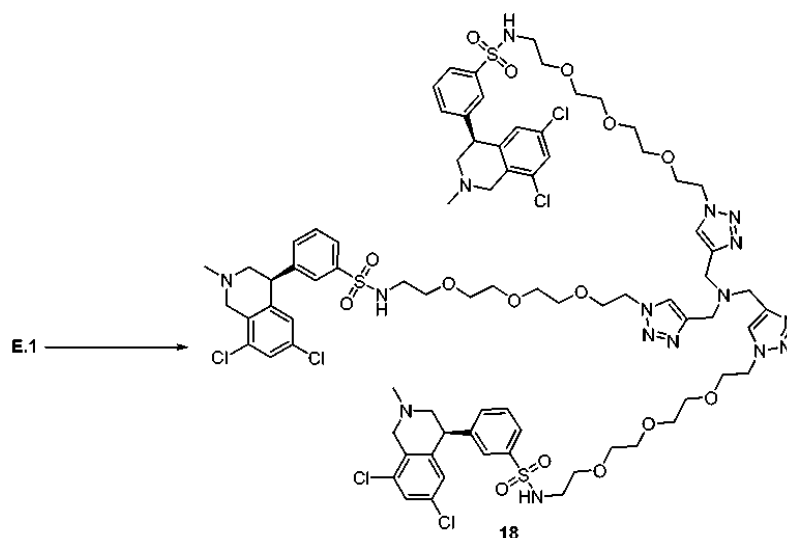
25 Ejemplo 17: A una solución en agitación de **17a** (24 mg, 0,060 mmol), intermedio **A** (100 mg, 0,199 mmol) y DIEA (102 μ l) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (82 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con H₂O, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 40: 60) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (63 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (m, 3H), 7,78 (t, J = 1,5 Hz, 3H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,60-7,51 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,82-4,71 (m, 6H), 4,49 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 11,6, 6,3 Hz, 3H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 21H), 3,48 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,36 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,25 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 9H), 3,05 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 6H), 2,05-1,92 (m, 6H). MS (ES, m/z): 1853,1 $[M-H]^-$.

30

Ejemplo 18

(S,S)-N,N',N''-(2,2',2''-(2,2',2''-(2,2',2''-(2,2',2''-(4,4',4''-nitrolotris(metileno)tris(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))tris(etano-2,1-diil))tris(oxi)tris(etano-2,1-diil))tris(oxi)tris(etano-2,1-diil))tris(oxi)tris(etano-2,1-diil))tris(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocinolin-4-il)fenilsulfonamida)

5



Esquema 18. triprop-2-inilamina, Cul, DMF.

10

Ejemplo 18: A una solución del intermedio **E.1** (70 mg, 0,158 mmol) y triprop-2-inilamina (6,3 mg, 0,0478 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Cul (1,4 mg, 0,0072 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con H₂O, se acidificó con TFA, y después se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (40 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 3H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,77 (s, 3H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,57-7,50 (m, 6H), 6,82 (s, 3H), 4,84-4,74 (m, 6H), 4,66 (t, J = 4,9 Hz, 6H), 4,55-4,44 (m, 8H), 3,97-3,83 (m, 8H), 3,71-3,38 (m, 35H), 3,16 (s, 9H), 3,01 (t, J = 5,4 Hz, 6H). MS (ES, m/z): 1845,2 [M-H]⁻.

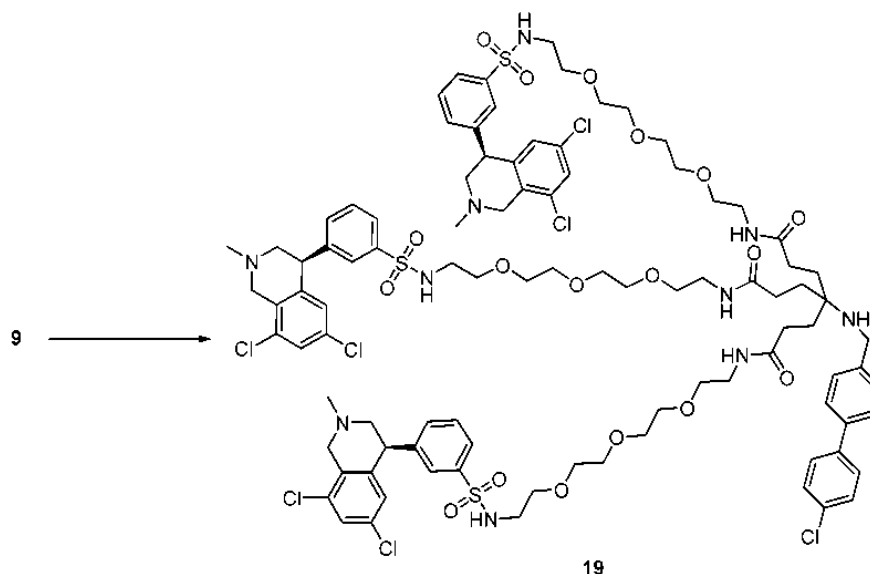
15

20

Ejemplo 19

4-((4'-clorobifenil-4-il)metilamino)-4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N¹,N⁷-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)heptanodiamida

25

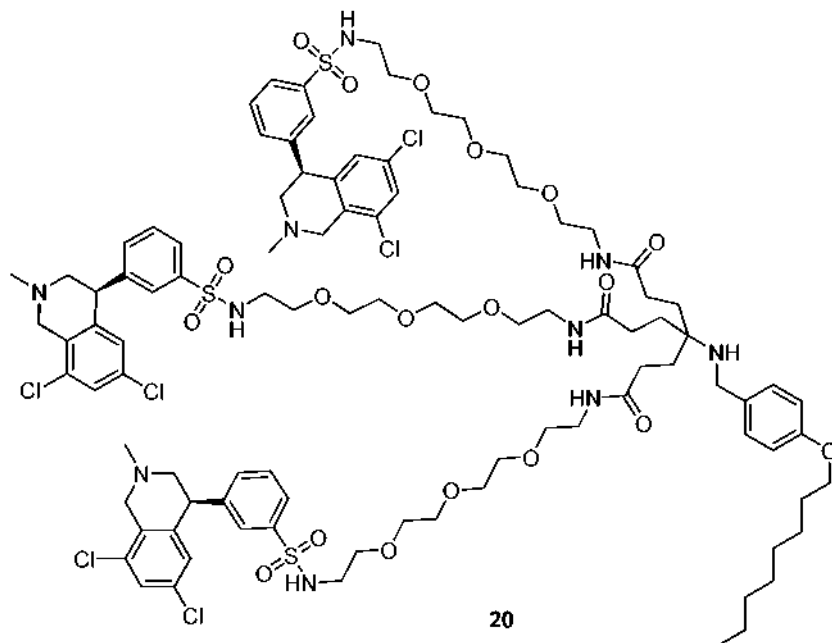


Esquema 19. 4'-clorobifenil-4-carbaldehído, NaBH₄, MeOH.

Ejemplo 19: Una solución del ejemplo 9 (75 mg, 0,041 mmol) y 4'-clorobifenil-4-carbaldehído (8,9 mg, 0,041 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió NaBH₄ (2,5 mg, 0,065 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con HCl acuoso 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa con una fase estacionaria de C18 sobre gel de sílice usando un gradiente de H₂O TFA al 0,05 %: CH₃CN TFA al 0,05 % (80: 20 a 20: 80) y detección por UV a 254 nm para dar el compuesto del título sal tri-TFA (26 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,77 (s, 3H), 7,72-7,59 (m, 9H), 7,59-7,51 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 6,81 (s, 3H), 4,82-4,73 (m, 6H), 4,49 (d, J = 16,2 Hz, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 12,2, 6,0 Hz, 3H), 3,68-3,48 (m, 33H), 3,45 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,40 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 3,15 (s, 9H), 3,05 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,13 (t, J = 7,2 Hz, 6H). MS (ES, m/z): 1015,3 [M+2H]²⁺.

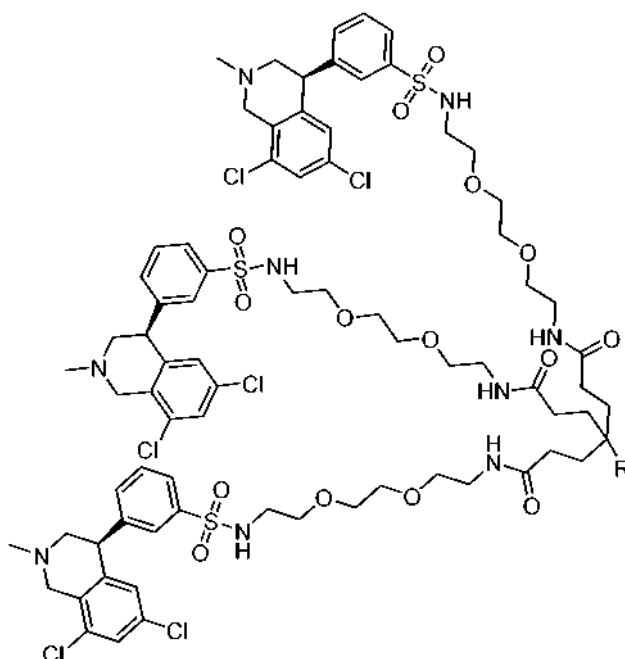
Ejemplo 20

4-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)-N',N'-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(4-(octiloxi)bencilamino)heptanodiamida



Ejemplo 20: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al ejemplo 19, 4-(octiloxi)benzaldehído en lugar de 4'-clorobifenil-4-carbaldehído. MS (ES, m/z): 1024,5 [M+2H]²⁺.

Ejemplos 22-41

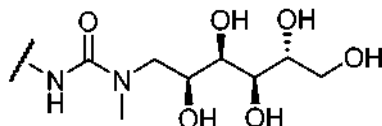
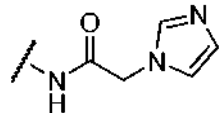
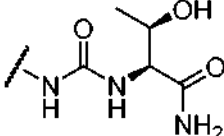
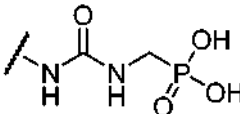
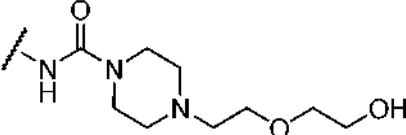
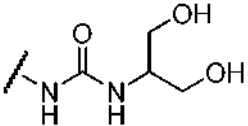
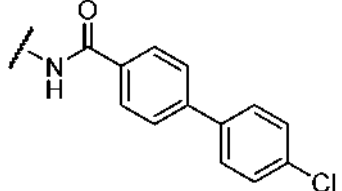
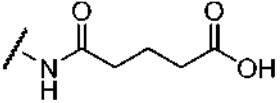
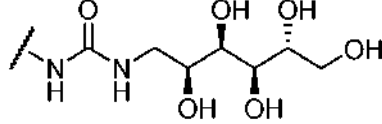
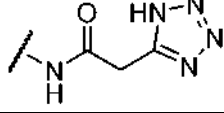
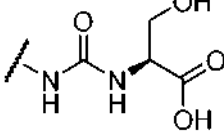
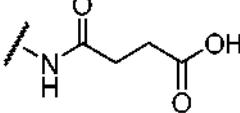


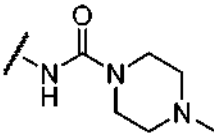
Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando métodos similares al ejemplo anterior dado en la Tabla 2 a continuación:

5

Tabla 2

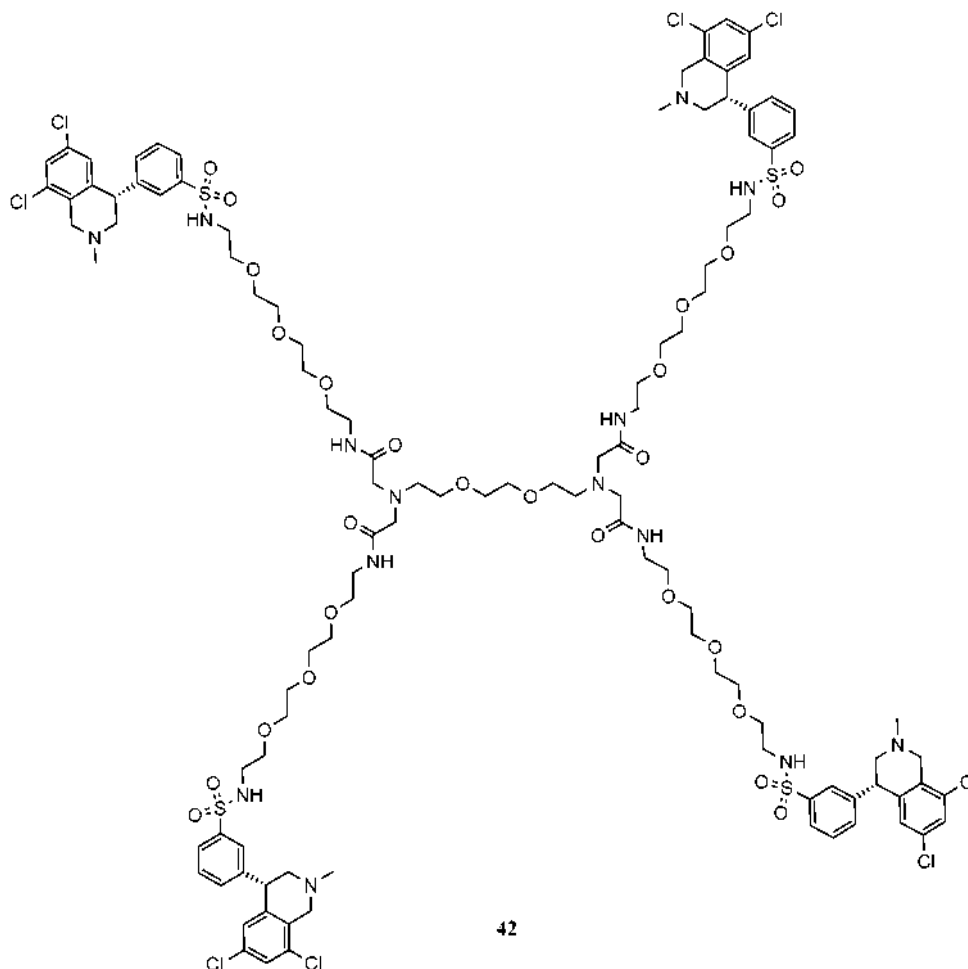
Ejemplo n.º	R	Método	Masa exacta	Masa observada
22		Ejemplo 14	1864,6	1865,3 [M+H] ⁺
23		Ejemplo 19	1914,6	1915,2 [M+H] ⁺
24		Ejemplo 19	1896,5	1897,0 [M+H] ⁺
25		Ejemplo 11	1767,5	1768,2 [M+H] ⁺
26		Ejemplo 11	1753,5	1754,1 [M+H] ⁺
27		Ejemplo 6	1825,5	1826,1 [M+H] ⁺
28		Ejemplo 6	1850,5	1851,5 [M+H] ⁺

29		Ejemplo 11	1917,5	1918,2 [M+H] ⁺
30		Ejemplo 14	1804,5	1805,4 [M+H] ⁺
31		Ejemplo 11	1840,5	1841,0 [M+H] ⁺
32		Ejemplo 11	1833,4	1834,0 [M+H] ⁺
33		Ejemplo 11	1896,6	1897,2 [M+H] ⁺
34		Ejemplo 11	1813,5	1814,2 [M+H] ⁺
35		Ejemplo 14	1910,5	1911,0 [M+H] ⁺
36		Ejemplo 6	1810,5	1811,2 [M+H] ⁺
37		Ejemplo 11	1903,5	1903,9 [M+H] ⁺
38		Ejemplo 14	1806,5	1807,0 [M+H] ⁺
39		Ejemplo 11	1827,5	914,9 [M+2H] ²⁺
40		Ejemplo 6	1796,5	1797,1 [M+H] ⁺

41		Ejemplo 17	1822,5	1823,2 [M+H] ⁺
----	---	------------	--------	---------------------------

Ejemplo 42

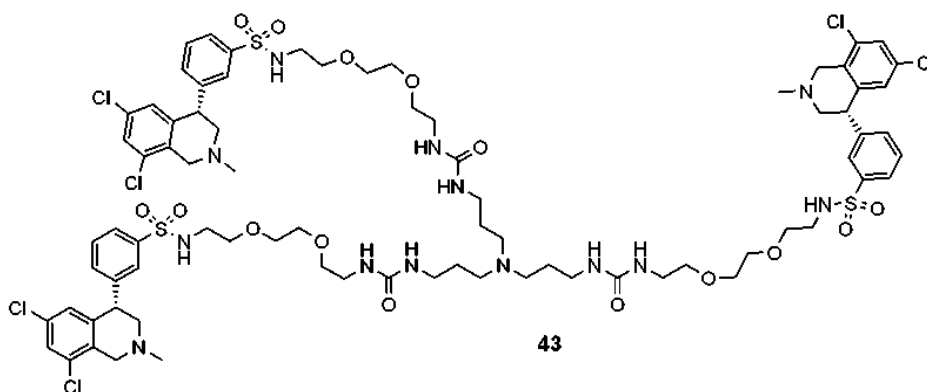
5 3,12-bis(14-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecil)-N¹,N¹⁴-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-6,9-dioxa-3,12-diazatetradecano-1,14-diamida



- 10 Ejemplo 42: 3,12-bis(14-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecil)-N¹,N¹⁴-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-6,9-dioxa-3,12-diazatetradecano-1,14-diamida. A una mezcla de ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético (40 ml, 0,105 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml) a ta se le añadieron DIEA (147 µl, 0,84 mmol, 8 equiv.) y HBTU (160 mg, 0,42 mmol, 4 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h para dar una mezcla de tetraácido activado. A una mezcla del intermedio E (104,9 mg, 0,193 mol, 1,83 equiv.) en DMF (0,2 ml) a ta se le añadió en porciones la mezcla de tetraácido activada (626 µl) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se purificó por HPLC prep. para dar 44,2 mg (29 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ES, *m/z*): 831 [M+3H]³⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD δ 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,77 (s, 4H), 7,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 8H), 6,83 (s, 4H), 4,82 - 4,73 (m, 8H), 4,49 (d, *J* = 15,9 Hz, 4H), 3,96 - 3,85 (m, 12H), 3,82 - 3,75 (m, 4H), 3,68 - 3,50 (m, 52H), 3,45 (dt, *J* = 14,2, 5,5 Hz, 16H), 3,15 (s, 12H), 3,05 (t, *J* = 5,3 Hz, 8H).
- 15
- 20

Ejemplo 43

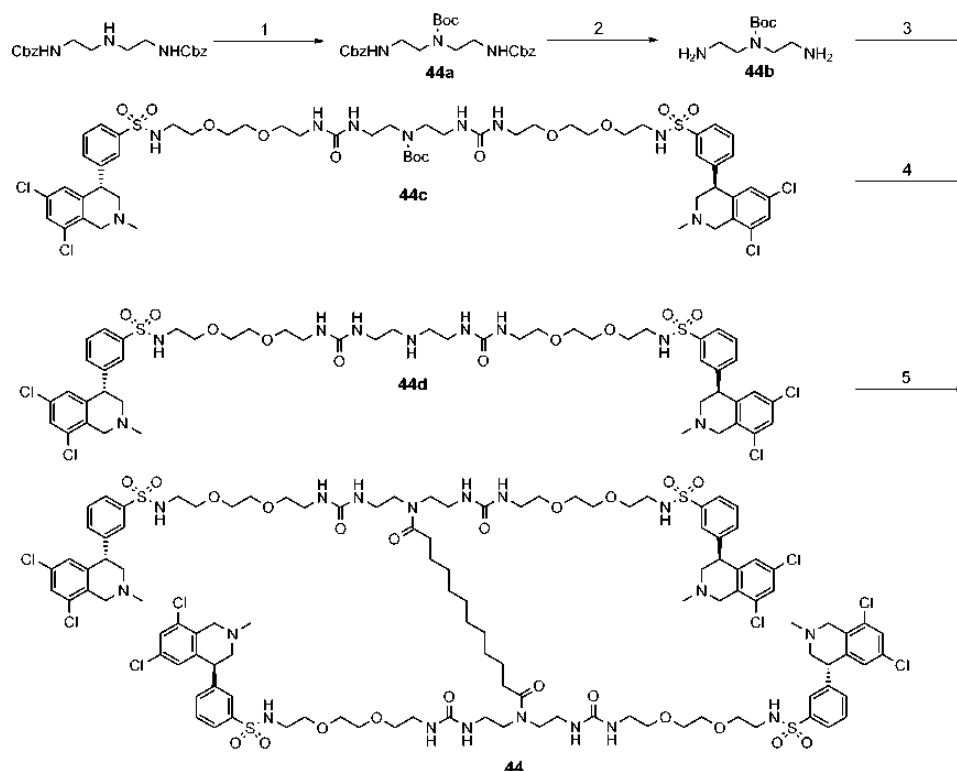
5 (S)-N,N'-(15-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-10-oxo-3,6-dioxa-9,11-diazatetradecan-14-il)-10,20-dioxo-3,6,24,27-tetraoxa-9,11,15,19,21-pentaazonacosano-1,29-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



10 **Ejemplo 43:** (S)-N,N'-(15-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-10-oxo-3,6-dioxa-9,11-diazatetradecan-14-il)-10,20-dioxo-3,6,24,27-tetraoxa-9,11,15,19,21-pentaazonacosano-1,29-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida). A una mezcla de N,N'-carbonildiimidazol (56,6 mg, 0,349 mmol, 3 equiv.) en DMF (0,6 ml) se le añadió gota a gota una solución de tris(3-aminopropil)amina (21,9 mg, 0,116 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se usó en la siguiente etapa sin purificación. A una mezcla del intermedio **A** (83,6 mg, 0,167 mol, 1,44 equiv.) en DMF (0,2 ml) a 50 °C se le añadió en porciones la mezcla de reacción de tris(3-aminopropil)amina anterior (560 µl) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y se purificó por HPLC prep. para dar 50,5 mg (41 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, *m/z*): 1770 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,78 (s, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,85 - 4,74 (m, 6H), 4,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 3H), 3,90 (dd, *J* = 12,0, 6,3 Hz, 3H), 3,62 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 6H), 3,55 - 3,53 (m, 6H), 3,49 (dt, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 12H), 3,30 - 3,27 (m, 6H), 3,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,20 - 3,12 (m, 15H), 3,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 2,00 - 1,76 (m, 6H).

Ejemplo 44

25 N¹,N¹,N¹²,N¹²-tetraquis(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)dodecanodiamida



Esquema 44. 1. (Boc)₂O, TEA, DCM; 2. Pd/C, H₂, MeOH; 3. Intermedio A, CDI, DMF; 4. HCl, dioxano, DCM; 5. Ácido dodecanodioico, HATU, DIEA.

5

Intermedio **44a**: (((terc-butoxicarbonil)azanediil)bis(etano-2,1-diil))dicarbamato de dibencilo. A una mezcla de N,N'-di-2-dietilenotriamina (740 mg, 1,99 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (522 mg, 2,39 mol, 1,2 equiv.) y TEA (0,416 ml, 2,99 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O (1 x) y salmuera (1 x), se concentró y se purificó por columna para dar 0,918 mg (98 %) del intermedio 44a en forma de un jarabe transparente.

10

Intermedio **44b**: bis(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de (((terc-butoxicarbonil)azanediil)bis(etano-2,1-diil))dicarbamato de dibencilo (918 mg, 1,95 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (150 mg). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 1,5 h, se filtró y se concentró para dar 400 mg (en bruto) del intermedio 44b en forma de un sólido de color blanco.

15

Intermedio **44c**: bis(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de N,N'-carbonildiimidazol (88,8 mg, 0,548 mmol, 2 equiv.) en DMF (1,4 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de bis(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (55,6 mg, 0,274 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se usó en la siguiente etapa sin purificación. A una mezcla del intermedio **A** (191,5 mg, 0,382 mol, 1,39 equiv.) en DMF (0,4 ml) a 50 °C se le añadió en porciones la mezcla de reacción de bis(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo anterior y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O (2 x) y salmuera (1 x), se secó, se concentró y se purificó por columna para dar 172 mg (71 %) del intermedio **44c** en forma de un jarabe transparente.

20

25

Intermedio **44d**: (S)-N,N'-(10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,14,17,19-pentaazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida). A una mezcla de bis(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)carbamato de terc-butilo (172 mg) en DCM (0,5 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos y se concentró para dar 200 mg del intermedio **44d** sal HCl en forma de un sólido de color blanco.

30

Ejemplo **44**: N¹,N¹,N¹²,N¹²-tetraquis(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)dodecanodiamida. A una mezcla de (S)-N,N'-(10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,14,17,19-pentaazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida) (44,3 mg, 0,0349 mmol, 1 equiv.) y ácido dodecanodioico (3,66 mg, 0,0159 mmol, 0,46 equiv.) en DMF (0,4 ml) a ta se le añadieron DIEA (30,4 µl, 0,175 mmol, 5 equiv.) y HATU (14,6 mg, 0,0384 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h y se purificó por HPLC prep. para dar 28 mg (59 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, *m/z*): 1255 [M+2H]²⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD δ

35

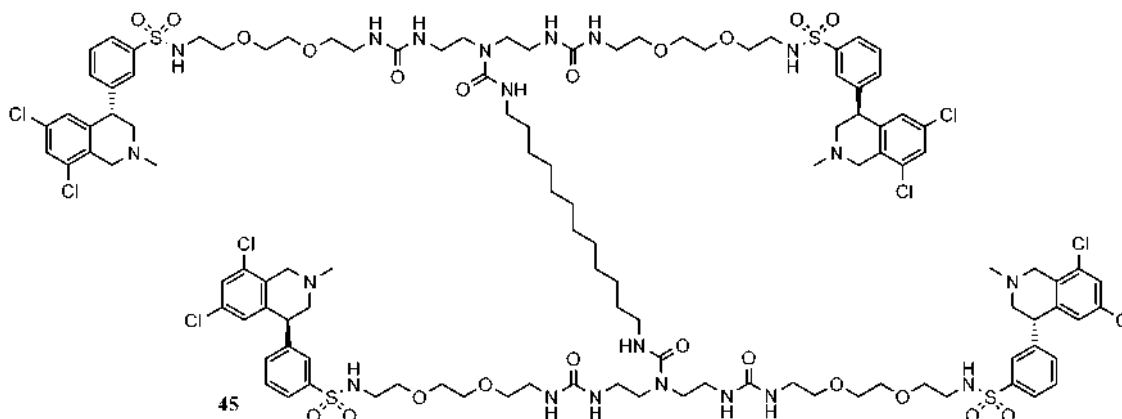
7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 7,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 4H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 7,59 - 7,51 (m, 8H), 6,83 (s, 4H), 4,83 - 4,73 (m, 8H), 4,52 (d, $J = 16,2$ Hz, 4H), 3,92 (dd, $J = 12,2, 6,0$ Hz, 4H), 3,64 (t, $J = 11,8$ Hz, 4H), 3,58 - 3,49 (m, 16H), 3,49 - 3,36 (m, 24H), 3,26 (dd, $J = 13,0, 5,5$ Hz, 16H), 3,17 (s, 12H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 8H), 2,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 1,61 - 1,48 (m, 4H), 1,36 - 1,21 (m, 12H).

5

Ejemplo 45

(S)-N,N'-(14-((1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14-(13-(3-((-S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)-10,15-dioxo-3,6-dioxa-9,11,14,16-tetraazaoctacosano-28-il)carbamoil)-10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,14,17,19-pentaazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

10



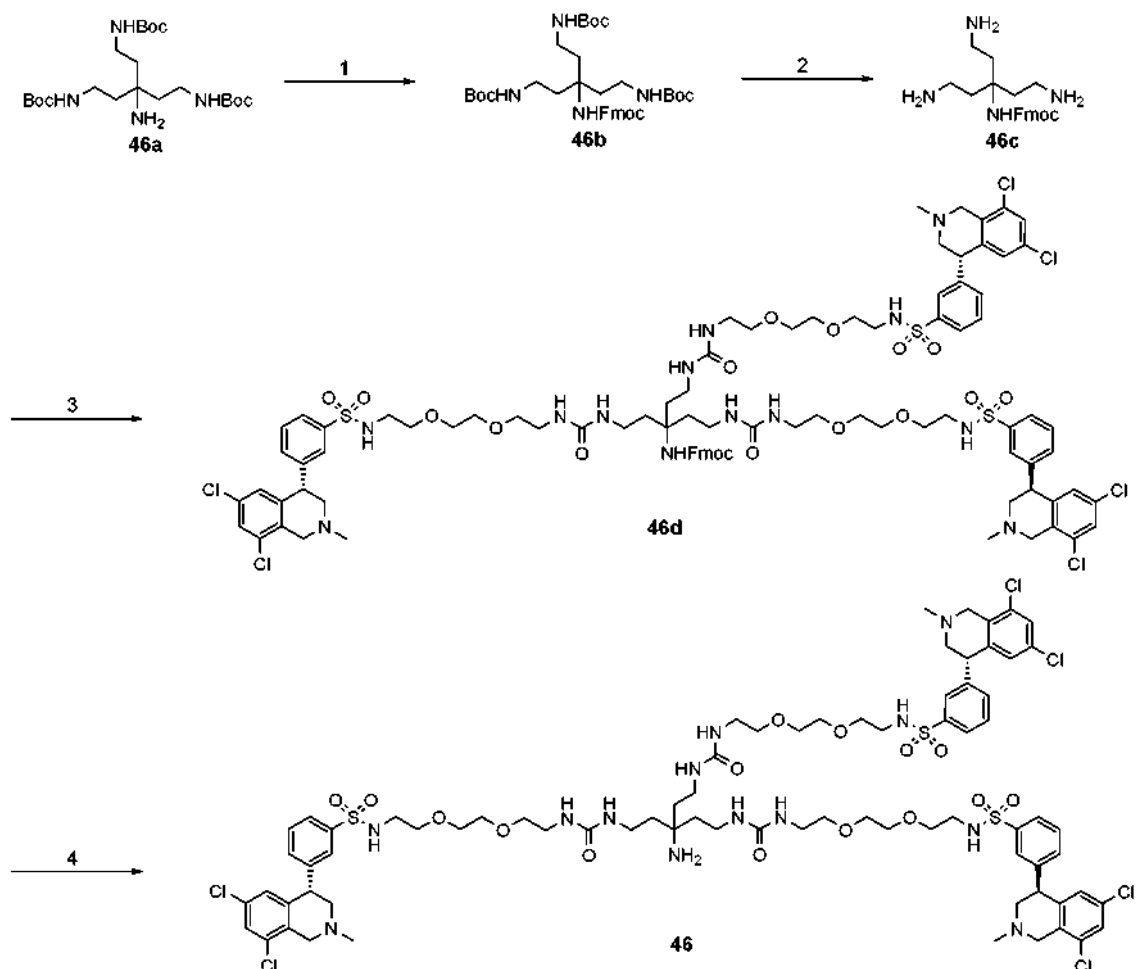
15 **Ejemplo 45:** (S)-N,N'-(14-((1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14-(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)-10,15-dioxo-3,6-dioxa-9,11,14,16-tetraazaoctacosano-28-il)carbamoil)-10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,14,17,19-pentaazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida). A una mezcla del intermedio **44d** (42,3 mg, 0,0365 mmol, 2,1 equiv.) en DCM (0,25 ml) se le añadió en porciones una solución de 1,2-diisocianatododecano (4,7 μ l, 0,0174 mmol, 1 equiv.) y TEA (4,8 μ l, 0,0347 mmol, 2 equiv.) en DCM (0,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 minutos, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 31,6 mg (60 %)

20 del ejemplo **45** sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 1284,6 $[M+2H]^{2+}$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 - 7,84 (m, 4H), 7,79 (s, 4H), 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 7,58 - 7,48 (m, 8H), 6,83 (s, 4H), 4,84 - 4,75 (m, 8H), 4,51 (d, $J = 15,9$ Hz, 4H), 3,92 (dd, $J = 11,8, 6,5$ Hz, 4H), 3,63 (t, $J = 12,1$ Hz, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 8H), 3,53 - 3,51 (m, 8H), 3,51 - 3,43 (m, 16H), 3,30 - 3,25 (m, 16H), 3,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 8H), 3,17 (s, 12H), 3,15 - 3,09 (m, 4H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 8H), 1,56 - 1,44 (m, 4H), 1,35 - 1,22 (m, 16H).

25

Ejemplo 46

30 (S)-N,N'-(14-amino-14-(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)-10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,17,19-tetraazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



Esquema 46. 1. Fmoc-OSu, DIEA, DCM; 2. HCl, dioxano; 3. Intermedio **A**, fosgeno, TEA, DCM, DIEA, DMF; 4. tris(2-aminoetil)amina.

5

Intermedio **46b**:. A una mezcla del intermedio 46a (Ref. 1,411 mg, 0,893 mmol, 1 equiv.) y DIEA (238,6 μ l, 1,34 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (3,3 ml) a 0 °C se le añadió Fmoc-OSu (362 mg, 1,07 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, se concentró y se purificó por columna para dar 0,59 g (97 %) del intermedio **46b** en forma de un sólido de color blanco.

10

Intermedio **46c**: (1,5-diamino-3-(2-aminoetil)pentan-3-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo. Al intermedio **46b** se le añadió una solución de HCl en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, se concentró y se trituró con acetato de etilo para dar 0,216 g del intermedio **46c** en forma de un sólido de color blanco.

15

Intermedio **46d**: (1,27-bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14-(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)-10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,17,19-tetraazaheptacosan-14-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo. A una mezcla de fosgeno (15 % en tolueno, 577 μ l, 0,808 mmol, 2 equiv.) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una mezcla del intermedio **A** (202,4 mg, 0,404 mmol, 1 equiv.) y TEA (113 μ l, 0,808 mmol, 2 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h y se concentró. El residuo se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo. A una mezcla de este sólido de color amarillo en DMF (2,5 ml) se le añadió el intermedio **46c** (52,2 mg, 0,106 mmol, 0,263 equiv.) y DIEA (141 μ l, 0,808 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con agua. El precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se purificó por columna para dar 122 mg (58 %) del intermedio **46d** en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

25

Ejemplo **46**: (S)-N,N'-(14-amino-14-(13-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-4-oxo-8,11-dioxa-3,5-diazatridecil)-10,18-dioxo-3,6,22,25-tetraoxa-9,11,17,19-tetraazaheptacosano-1,27-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida) A una mezcla del intermedio **46d** (122 mg, 0,062 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió tris(2-aminoetil)amina. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h y se purificó por HPLC prep. para dar 81,5 mg (60 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 1742,8 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,78 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 6H), 6,83 (s, 3H), 4,83 - 4,74 (m, 6H), 4,50 (d, J = 16,0 Hz, 3H), 3,95 - 3,85 (m,

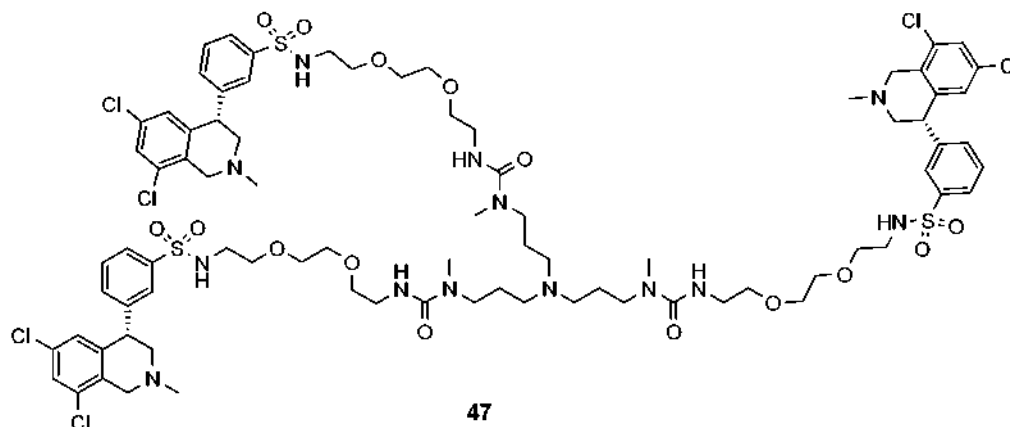
30

3H), 3,62 (t, $J = 12,1$ Hz, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 6H), 3,53 (dd, $J = 3,7, 1,7$ Hz, 6H), 3,49 (dt, $J = 10,7, 5,5$ Hz, 12H), 3,30 - 3,22 (m, 12H), 3,16 (s, 9H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 1,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 47

5

(S)-N,N'-(15-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-11-metil-10-oxo-3,6-dioxa-9,11-diazatetradecan-14-il)-11,19-dimetil-10,20-dioxo-3,6,24,27-tetraoxa-9,11,15,19,21-pentaazonacosano-1,29-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



10

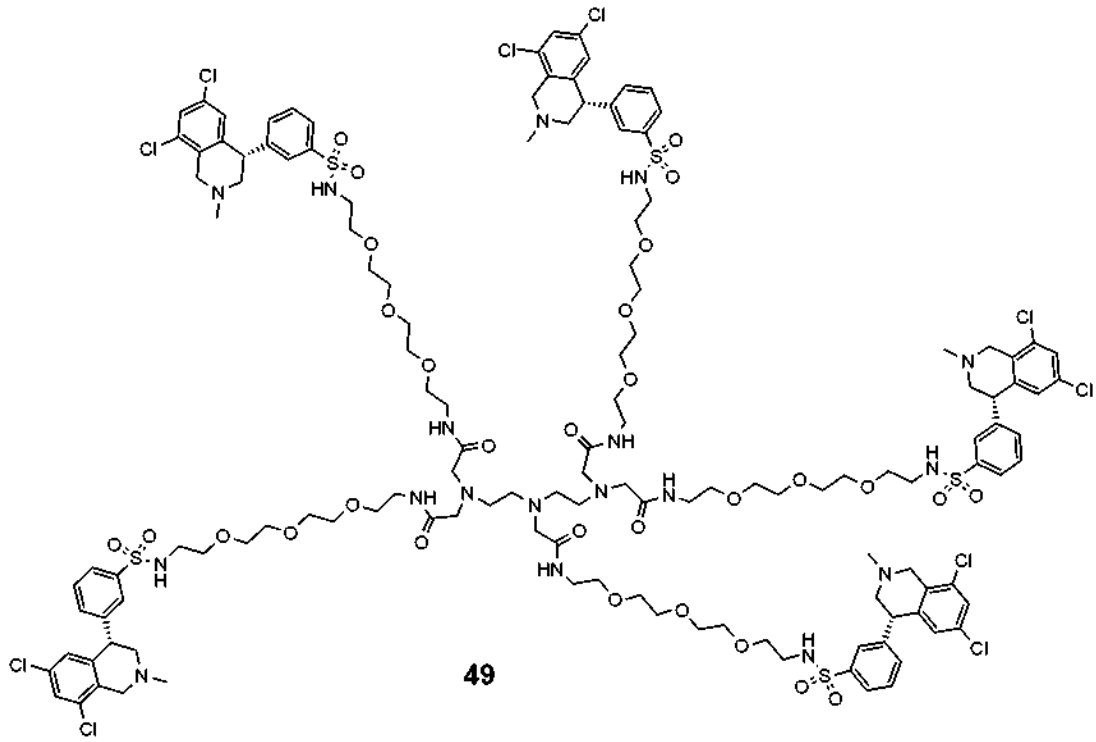
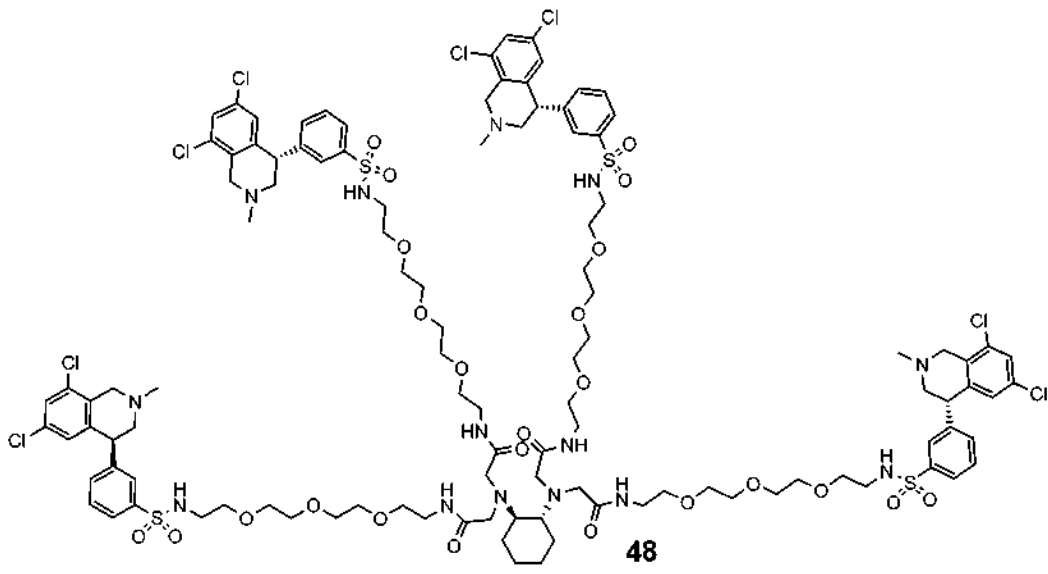
Ejemplo 47: (S)-N,N'-(15-(1-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-11-metil-10-oxo-3,6-dioxa-9,11-diazatetradecan-14-il)-11,19-dimetil-10,20-dioxo-3,6,24,27-tetraoxa-9,11,15,19,21-pentaazonacosano-1,29-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida). A una mezcla de fosgeno (15 % en tolueno, 127 μ l, 0,178 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (0,2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una mezcla del intermedio **A** (59,3 mg, 0,118 mmol, 1 equiv.) y TEA (25 μ l, 0,178 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h y se concentró. A una mezcla del residuo de isocianato anterior en DCM (0,3 ml) se le añadió una mezcla de N¹-metil-N³,N³-bis(3-(metilamino)propil)propan-1,3-diamina (intermedio J, 9 mg, 0,039 mmol, 0,33 equiv.) y TEA (16,4 μ l, 0,118 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,44 ml) en porciones. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 51,3 mg (57 %) del compuesto del título sal TFA en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 1812,1 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD δ 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,78 (t, $J = 1,6$ Hz, 3H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 6H), 6,82 (s, 3H), 4,84 - 4,73 (m, 6H), 4,50 (d, $J = 16,0$ Hz, 3H), 3,96 - 3,85 (m, 3H), 3,63 (t, $J = 12,1$ Hz, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 6H), 3,55 - 3,50 (m, 12H), 3,47 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 3,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H), 3,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 6H), 3,16 (s, 9H), 3,15 - 3,10 (m, 6H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 6H), 2,92 (s, 9H), 2,05 - 1,86 (m, 6H).

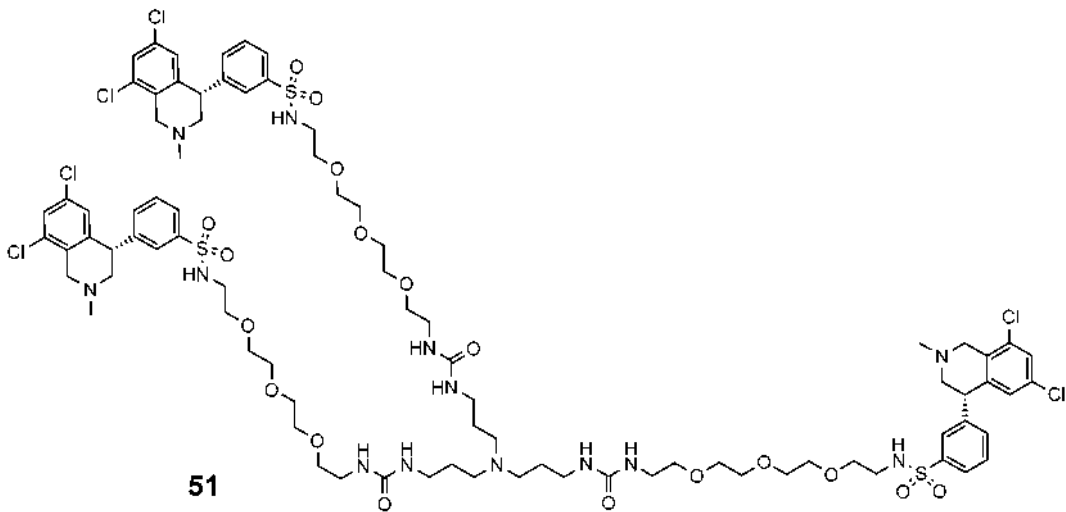
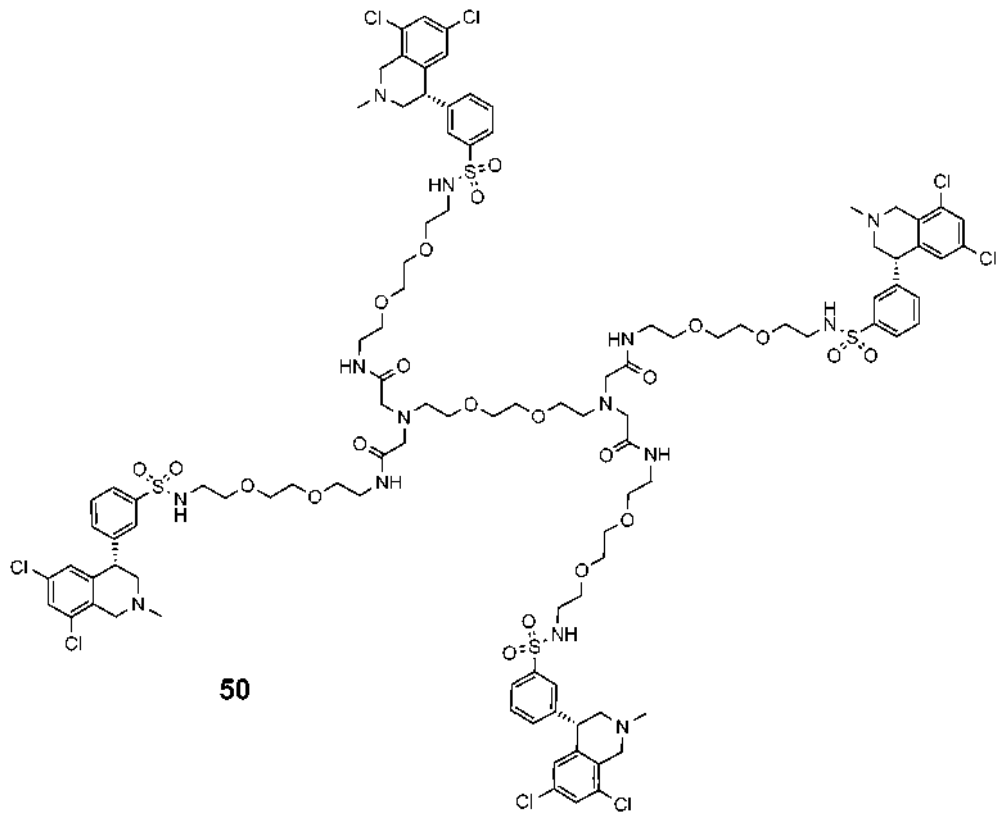
15

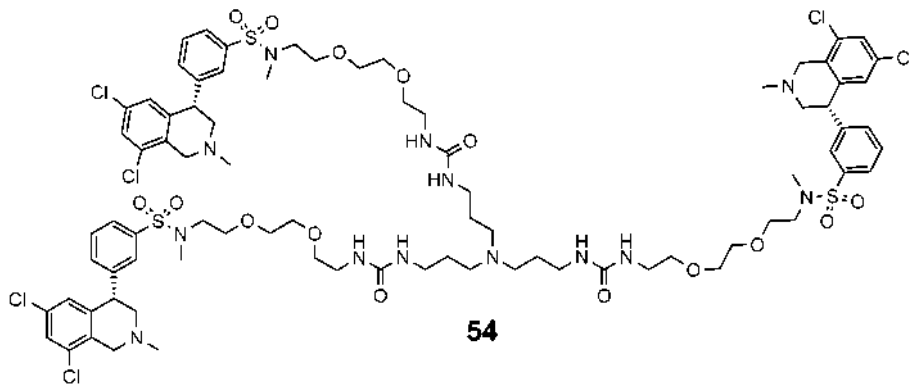
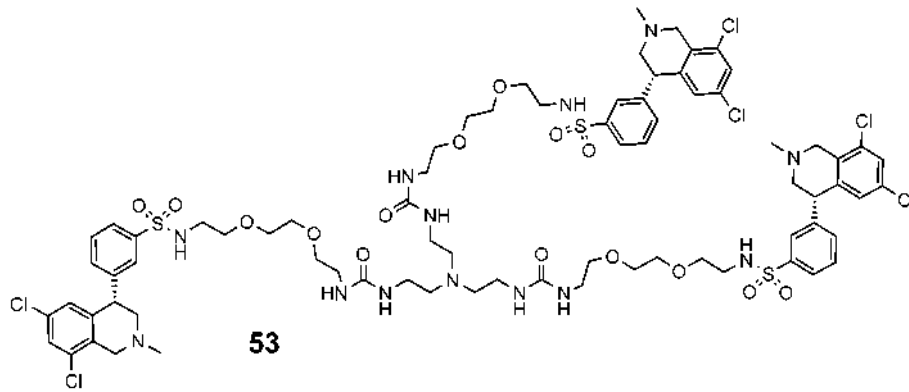
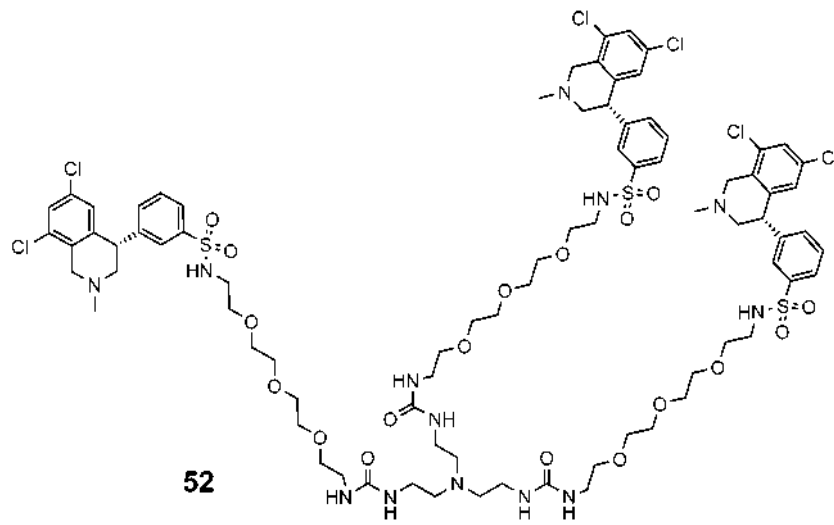
20

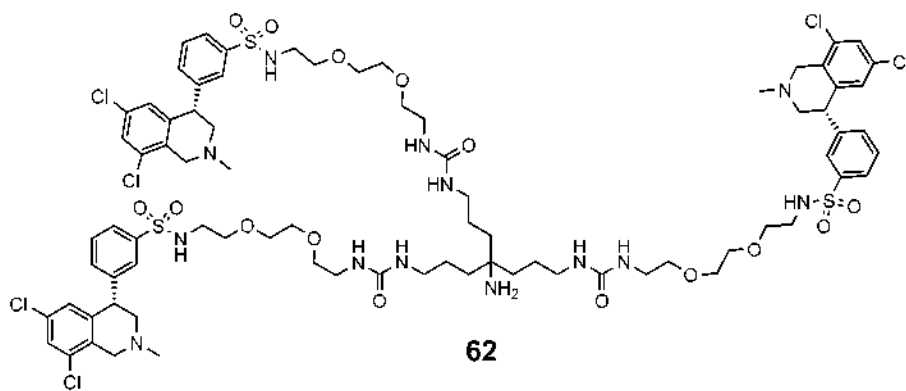
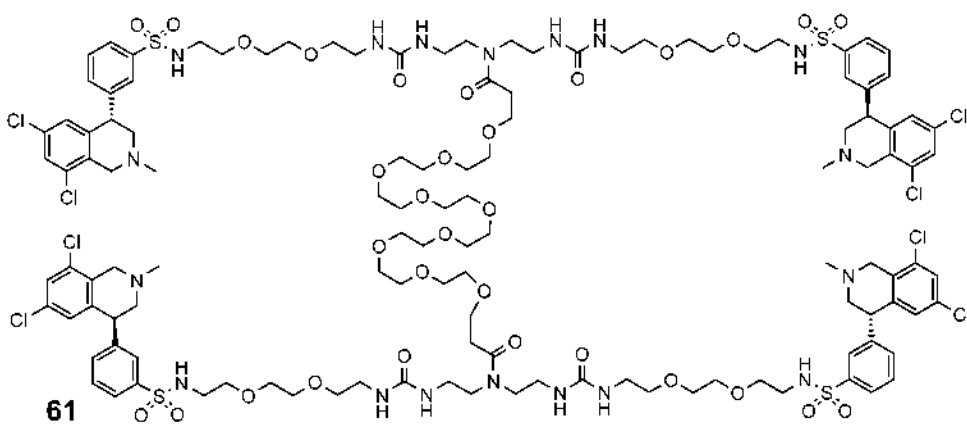
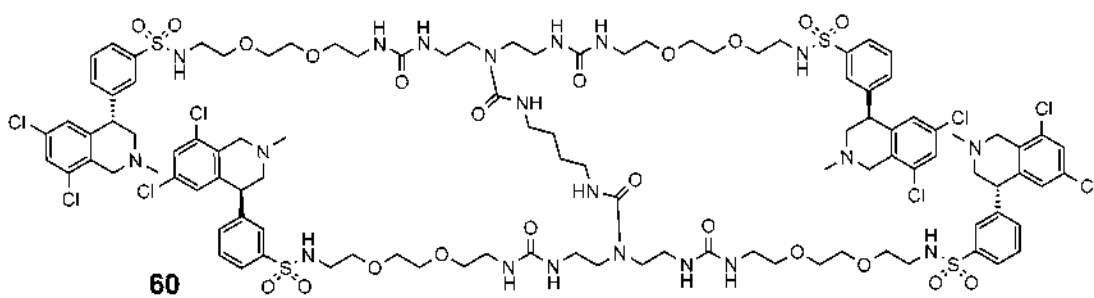
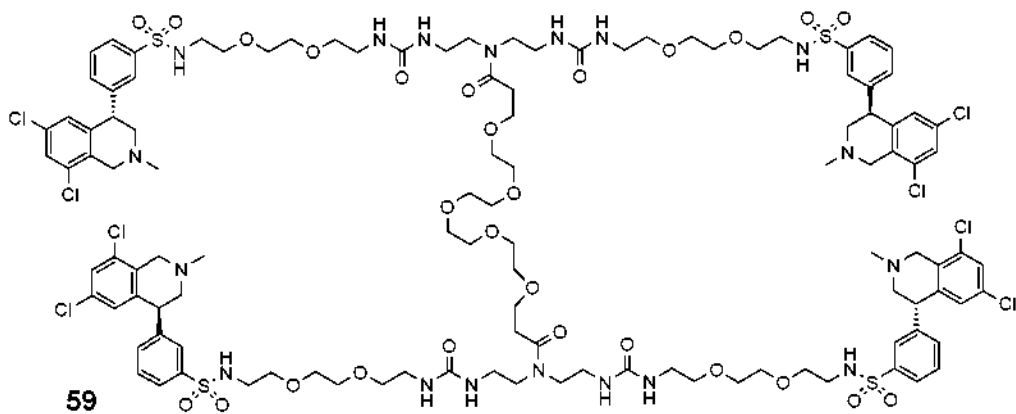
25

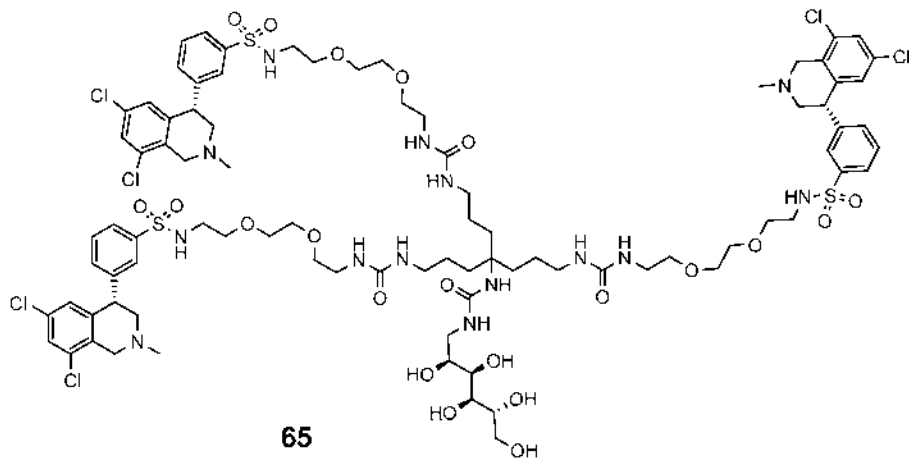
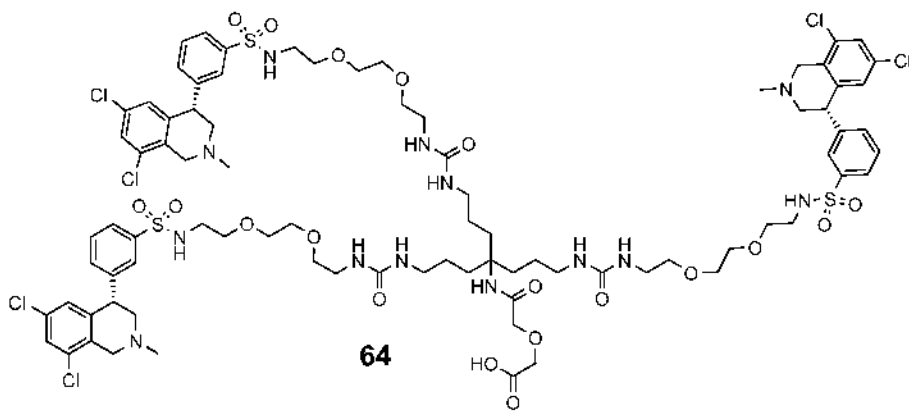
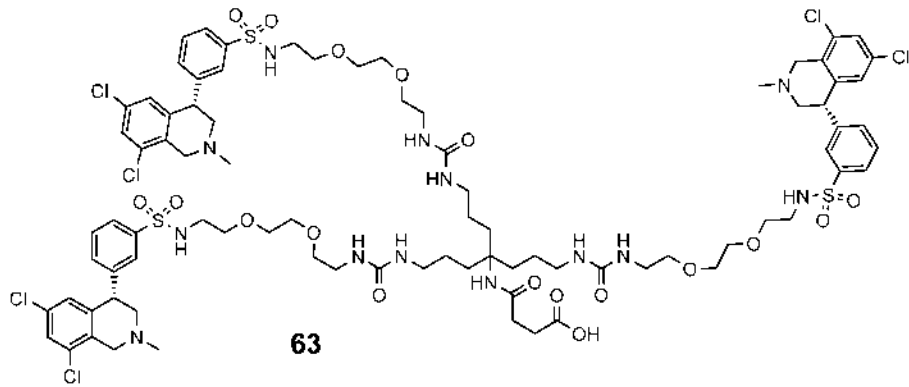
Ejemplos 48-71

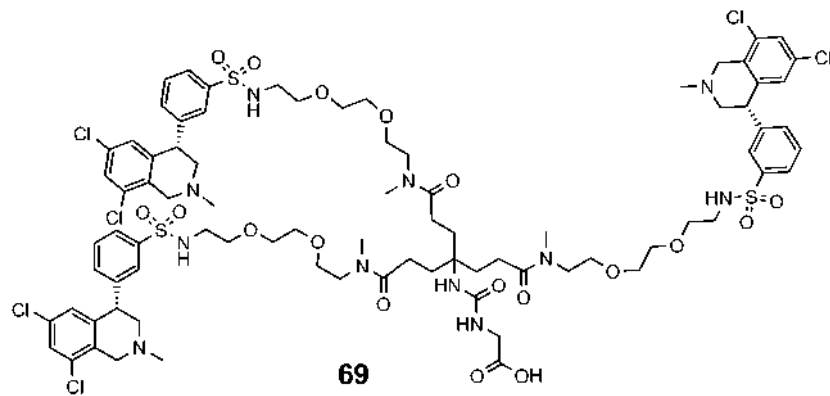
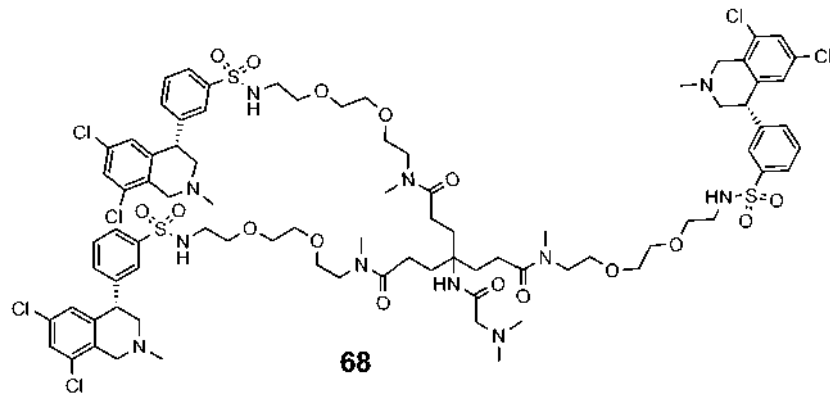
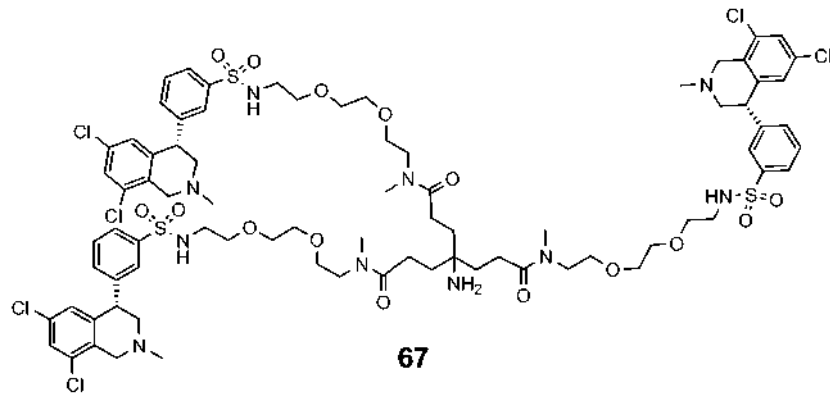
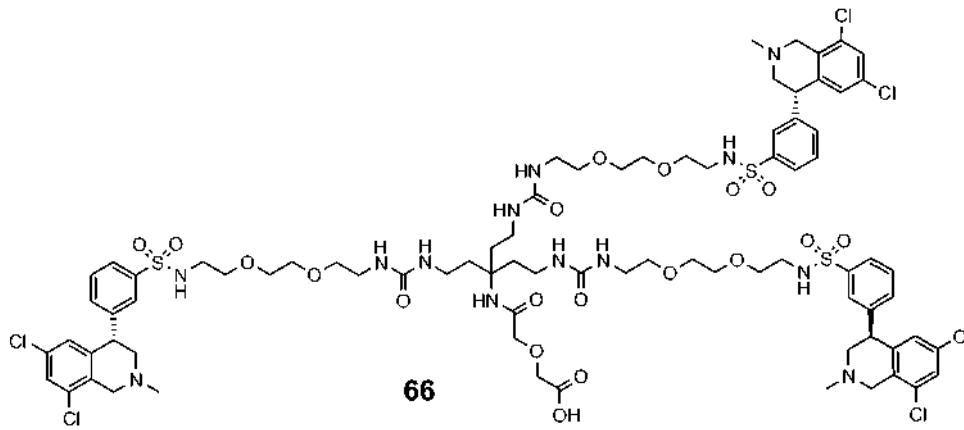












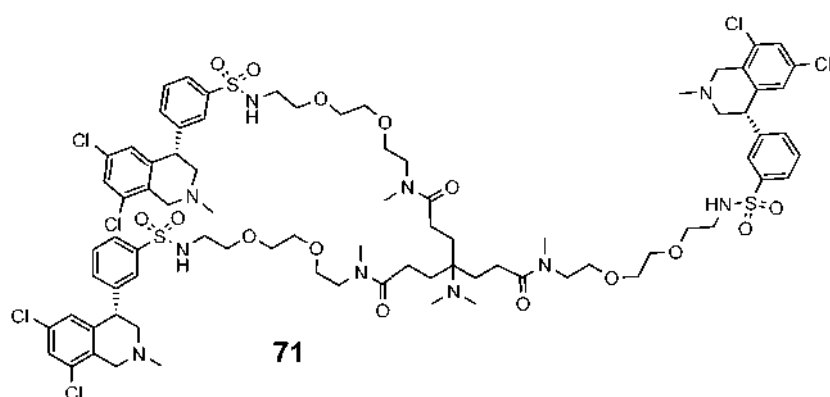
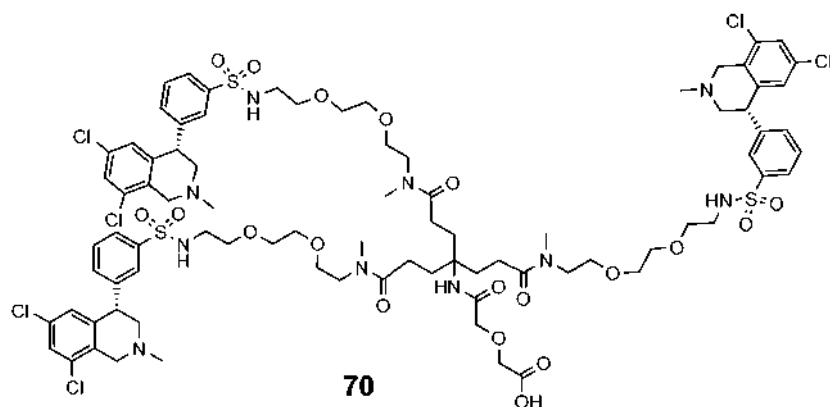


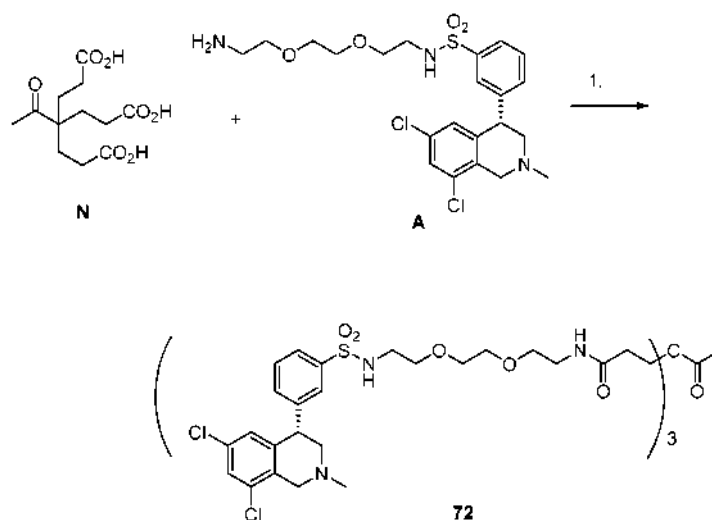
Tabla 3

Ejemplo	Método usado	Calc. EM	MS observado
Ejemplo 48	Ejemplo 42	2454,7	1228,6 [M+2H] ²⁺
Ejemplo 49	Ejemplo 42	3028,8	1011 [M+3H] ³⁺
Ejemplo 50	Ejemplo 42	2312,6	1157 [M+2H] ²⁺
Ejemplo 51	Ejemplo 43	1901,6	1903 [M+H] ⁺
Ejemplo 52	Ejemplo 43	1859,6	1860,4 [M+H] ⁺
Ejemplo 53	Ejemplo 43	1727,5	1728 [M+H] ⁺
Ejemplo 54	Ejemplo 43	1811,6	1812,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 55	Ejemplo 43	1811,6	1812,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 56	Ejemplo 43	1901,6	1902,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 57	Ejemplo 47	1853,6	1854,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 58	Ejemplo 47	1784,5	1785,5 [M+H] ⁺
Ejemplo 59	Ejemplo 44	2616,8	1309,5 [M+2H] ²⁺
Ejemplo 60	Ejemplo 45	2454,7	1228,5 [M+2H] ²⁺
Ejemplo 61	Ejemplo 44	2792,9	1397,5 [M+2H] ²⁺
Ejemplo 62	Ejemplo 46	1783,5	1784,1 [M+H] ⁺
Ejemplo 63	Ejemplo 6	1883,6	1884,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 64	Ejemplo 2	1899,5	1900,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 65	Ejemplo 11	1990,6	1992,1 [M+H] ⁺
Ejemplo 66	Ejemplo 6	1857,5	1858,2 [M+H] ⁺
Ejemplo 67	Ejemplo 2	1738,5	1739,6 [M+H] ⁺
Ejemplo 68	Ejemplo 14	1823,4	1824,4 [M+H] ⁺
Ejemplo 69	Ejemplo 7	1839,5	1840,3 [M+H] ⁺
Ejemplo 70	Ejemplo 6	1854,5	1855,4 [M+H] ⁺
Ejemplo 71	Ejemplo 4	1766,5	1767,2 [M+H] ⁺

Ejemplo 72

4-acetil-N1,N7-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)heptanodiamida

5



Esquema 72. 1. HATU, DIEA, DMF

10

Ejemplo 72. Se añadió HATU (42 mg, 0,11 mmol) a una solución de ácido 4-acetil-4-(2-carboxietil)heptanodioico (intermedio N, 8,2 mg, 0,03 mmol), (S)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio A, 50 mg, 0,10 mmol) y DIEA (28 mg, 0,022 mmol) en DMF (0,50 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua/TFA al 0,1 %) para dar una sal TFA del compuesto del título (13 mg).

15

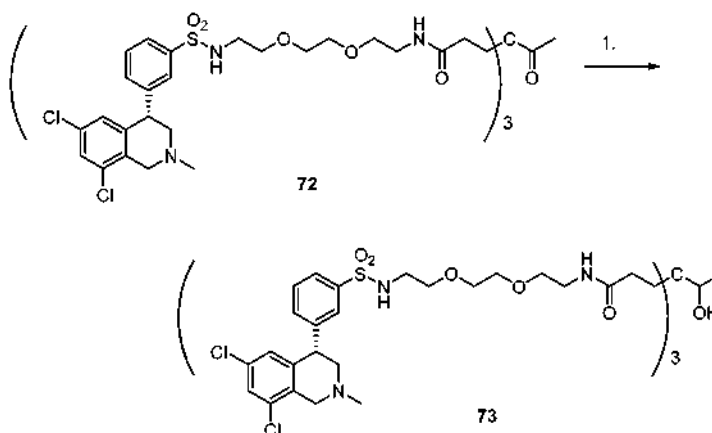
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (ddd, J_{1,2} = 7,8 Hz, J_{1,3} = 1,8 Hz, J_{1,4} = 1,2 Hz, 3H), 7,75 (t, J = 1,8 Hz, 3H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz), 7,53 (m, 6H), 6,82 (s, 3H), 4,84-4,74 (m, 6H), 4,49 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 3,89, (dd, J_{1,2} = 6,1 Hz, J_{1,3} = 12,3 Hz, 3H), 3,61 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 3,55-3,48 (m, 18H), 3,45 (t, J = 5,5 Hz, 6H), 3,30 (m, 6H), 3,15 (s', 9H), 3,03 (t, J = 5,5 Hz, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 6H), 1,85-1,81 (m, 6H). MS (m/z): 1724,3 (M+H).

20

Ejemplo 73

N1,N7-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilamino)-3-oxopropil)-4-(1-hidroxietil)heptanodiamida

25

Esquema 73. 1. NaBH₄, MeOH

30

Ejemplo 73: Se añadió borohidruro sódico (1 mg, 0,03 mmol) a una solución de una sal TFA de 4-acetil-N1,N7-bis(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4-(3-(2-(2-(2-(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil-amino)-3-

oxopropil)heptanodiamida (ejemplo 72, 15 mg, 0,007 mmol) en 200 μ l de MeOH y DCM (50 μ l). Después de 2 horas, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua/TFA al 0,1 %) para dar una sal TFA del compuesto del título (6,2 mg). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (ddd, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, $J_{1,3} = 1,8$ Hz, $J_{1,4} = 1,2$ Hz, 3H), 7,75 (t, $J = 1,8$ Hz, 3H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,53 (m, 6H), 6,82 (s, 3H), 4,79-4,74 (m, 6H), 4,49 (d, $J = 16,2$ Hz, 3H), 3,88 (dd, $J_1, J_{1,2} = 11,6$ Hz, $J_1, J_{1,3} = 6,1$ Hz, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,55-3,47 (m, 18H), 3,45 (t, $J = 5,4$ Hz), 3,31 (m, 6H), 3,14 (s, 9H), 3,03 (t, $J = 5,5$ Hz, 6H), 2,27-2,17 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 6H), 1,14 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H). MS (m/z): 1726,1 (M+H).

Datos farmacológicos

Ejemplo 74

Ensayo basado en células de actividad de NHE-3

- Se midió el antipuerto de H^+ dependiente de Na^+ mediado por NHE-3 se midió usando una modificación del método de tinción sensible a pH comunicado originalmente por Paradiso (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. (1984) 81(23): 7436-7440). Se obtuvieron células renales de zarigüeya (KO) a partir de la ATCC y se propagaron siguiendo sus instrucciones. El gen de NHE-3 de rata (GenBank M85300) o el gen de NHE-3 humano (GenBank N_M_004174.1) se introdujo en las células KO a través de electroporación, y las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche. El medio se aspiró de los pocillos, las células se lavaron dos veces con tampón NaCl-HEPES (NaCl 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, pH 7,4), después se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con tampón NH_4Cl -HEPES (NH_4Cl 20 mM, NaCl 80 mM, HEPES 50 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, pH 7,4) que contenía 3,3'-(3',6'-bis(acetoximatoxi)-5-((acetoximatoxi)carbonil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-2',7'-diil)dipropanoato de bis(acetoximetilo) 5 μM (BCECFAM). Las células se lavaron dos veces con HEPES sin amonio, sin Na^+ (colina 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, pH 7,4) y se incubó en el mismo tampón durante 10 minutos a temperatura ambiente a pH intracelular inferior. La recuperación del pH neutro intracelular mediada por NHE-3 se inició mediante la adición de tampón Na-HEPES que contenía etil isopropil amilorida 0,4 μM (EIPA, un antagonista selectivo de la actividad de NHE-1 que no inhibe a NHE-3) y 0-30 μM de compuesto de ensayo, y se controlaron los cambios sensibles a pH en fluorescencia BCECF (λ_{ex} 505 nm, λ_{em} 538 nm) normalizados a la fluorescencia BCECF insensible a pH (λ_{ex} 439 nm, λ_{em} 538 nm). Las velocidades iniciales se representaron como el promedio de 2 o más replicados, y se estimaron los valores de pCl_{50} usando GraphPad Prism.

Tabla 4

Datos para ejemplos en el ensayo de inhibición de NHE3 humano	
A	NHE3 $\text{pCl}_{50} < 5$
B	NHE3 $\text{pCl}_{50} 5-7$
C	NHE3 $\text{pCl}_{50} > 7$
Ejemplo n.º	NHE3 pCl_{50} humano
1	B
2	C
3	C
4	C
5	B
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	B
12	C
13	B
14	C
15	B
16	A
17	C
18	B
19	A
20	C
21	B
22	B
23	C
24	A
25	B

26	C
27	C
28	C
29	C
30	B
31	C
32	B
33	C
34	C
35	B
36	C
37	C
38	C
39	C
40	C
41	C
42	C
43	C
44	A
45	B
46	C
47	C
48	C
49	B
50	B
51	C
52	C
53	B
54	C
55	C
56	C
57	C
58	C
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C
67	C
68	C
69	C
70	C
71	C
72	B
73	C

Ejemplo 75

Inhibición de la absorción intestinal de sodio

- 5 La concentración de sodio urinario y la forma fecal se midieron para evaluar la capacidad de los compuestos de ejemplo seleccionados para inhibir la absorción de sodio del lumen intestinal. Se compraron ratas Sprague-Dawley de ocho semanas a través de Charles River Laboratories (Hollister, CA), se alojaron 2 por jaula, y se aclimataron durante al menos 3 días antes del inicio del estudio. Se alimentó a los animales con comida para roedores Harlan Teklad Global 2018 (Indianápolis, IN) y agua ad libitum a lo largo del estudio y se mantuvieron en un ciclo de luz oscuridad estándar de 6 AM a 6 PM. El día del estudio, entre 4 PM y 5 PM, se dosificó a un grupo de ratas (n = 6) mediante alimentación oral forzada con un compuesto de ensayo a la dosis indicada o vehículo (agua) a un volumen de 10 ml/kg. Después de la administración de la dosis se puso a los animales en jaulas metabólicas individuales donde se les alimentó con el mismo pienso en forma de comida y con agua a voluntad. A las 16 h después de la dosis, se recogieron las muestras de orina y se determinó la forma fecal mediante dos observaciones

independientes. Las formas fecales se puntuaron de acuerdo con una escala común asociada al aumento de agua fecal a la observación más húmeda en el embudo de recolección de la jaula (1, deposición normal; 2, deposición que se adhiere a los lados del embudo de recolección debido a la hidratación; 3, pérdida de la forma normal de la deposición; 4, pérdida completa de la forma con un patrón de coagulación; 5, evidentes flujos de fecales). Se determinó una puntuación de forma fecal de rata (FFS) promediando ambas puntuaciones observacionales para todas las ratas dentro de un grupo (n = 6). En cada estudio, el promedio del grupo de vehículo fue 1. Estos promedios se comunican en la Tabla 5. Para las muestras de orina, se determinaron los volúmenes gravimétricamente y se centrifugaron a 3.600 x g. Los sobrenadantes se diluyeron 100 veces en agua MilliQ desionizada, después se filtraron a través de una placa de filtro GHP Pall AcroPrep de 0,2 µm (Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI) antes del análisis por cromatografía iónica. Se inyectaron diez microlitros de cada extracto filtrado en un sistema de cromatografía iónica Dionex ICS-3000 (Dionex, Sunnyvale, CA). Los cationes se separaron mediante un método isocrático usando ácido metanosulfónico 25 mM como eluyente en una columna IonPac CS12A 2 mm d.i. x 250 mm, tamaño de partícula 8 µm, de intercambio catiónico (Dionex). El sodio se cuantificó usando patrones preparados a partir de una mezcla patrón de cationes que contenía Li⁺, Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Mg²⁺, y Ca²⁺ (Dionex). La masa media de sodio orinado para cada grupo en el periodo de 16 h se determinó con el grupo de vehículo orinando normalmente aproximadamente 21 mg de sodio. El Na en orina (uNa) para las ratas en los grupos de ensayo se expresaron como un porcentaje de la media de vehículo y se compararon las medias a aquellas del grupo de vehículo usando un análisis de una sola vía de la varianza acoplado con una prueba post hoc de Dunnett. Se indicaron las medias que fueron significativamente menores que el grupo de vehículo según se determinó mediante análisis estadístico: *, P < 0,05; **, P < 0,01; ***, P < 0,001.

Tabla 5

Ejemplo n.º	uNa (% de vehículo)	FFS
2	A***	3
3	A***	3
4	A***	2
5	B***	2
6	A***	3
7	A***	3
8	A***	2
9	A**	1
10	B	2
11	B	2
12	B*	3
14	A***	2
17	A***	2
21	B	1
25	A***	2
26	A***	2
27	B**	2
28	B	2
29	B	2
30	C	1
31	A	2
32	B	2
33	A**	2
34	A***	3
36	A***	3
37	A***	3
38	A**	3
39	A**	2
40	A***	3
41	A**	3
43	B***	2
47	B*	1
53	B*	2
54	C	2
55	B**	2
56	B	2
57	B	1
58	B	2
62	B***	2
63	B	2

64	B	2
65	B*	2
66	A*	2
67	C	1
68	B	1
70	B**	2
72	B**	2
73	B	2

En la Tabla 5, A indica que el sodio en orina fue <35 % del porcentaje de la media de vehículo; B indica que el sodio en orina fue un 35-75 % del porcentaje de la media de vehículo; C indica que el sodio en orina fue >75 % del porcentaje de la media de vehículo.

5

Ejemplo 76

PK en plasma

- 10 Se dosificó a ratas Sprague-Dawley (n = 3) con compuestos de ensayo por alimentación oral forzada. Se recogen muestras de sangre a las 0,5, 1,2 y 4 h a través de sangrados retroorbitales y se procesaron a plasma usando K₂EDTA como anticoagulante. Se trató a las muestras con acetonitrilo que contenía un patrón interno y se eliminaron las proteínas precipitadas mediante centrifugación. Los sobrenadantes se analizaron mediante LC-MS/MS y se determinaron las concentraciones de compuesto mediante interpolación a partir de una curva de calibración preparada en plasma. La recuperación precisa de muestras de control de calidad se confirmó para aceptar cada ciclo analítico. La Tabla 6 ilustra los datos del perfil farmacocinético de compuestos de ejemplo seleccionados. A partir de estudios en los que una o más ratas tuvieron muestras con niveles de compuesto de ensayo por debajo del límite de cuantificación, C_{máx} y AUC (comunicada como la media de n = 3) puede comunicarse como "<X" para indicar un límite superior.

20

Tabla 6

Ejemplo	Dosis nominal (mg/kg)	LLOQ (ng/ml)	C _{máx} (ng/ml)	AUC (ng x h/ml)
2	30	2	< 4,0	< 12,0
4	30	2	< 5,0	< 13,0
7	30	2	< 2,0	< 8,0
52	30	5	< 5,0	< 19,0

Ejemplo 77

25 Recuperación fecal

- 30 Se administró 1 mg/kg de compuesto de ensayo a tres ratas Sprague-Dawley macho mediante alimentación oral forzada. Las heces se recogieron de los animales de estudio a las 0-48 o 0-72 horas después de la dosificación, se secaron por liofilización, y se homogeneizaron. Se sometieron alícuotas en réplica de 40-60 mg cada una a extracción/precipitación de proteínas con 7:1 de acetonitrilo:agua y se centrifugaron. Los sobrenadantes se diluyeron a 1:10 en 50:50 de acetonitrilo:agua antes del análisis mediante LC-MS/MS. Las concentraciones de compuesto, determinadas mediante interpolación a partir de una curva patrón de calibración preparada en matriz de heces en blanco, se convirtieron en el porcentaje de material dosificado recuperado teniendo en cuenta la técnica fecal total recogida. El porcentaje de recuperación para cada rata se comunicó como la media de los cálculos de muestras replicadas. La recuperación porcentual general ([%] de recuperación fecal) se comunicó con el porcentaje medio de recuperación de tres ratas. Las recuperaciones de control de calidad precisas se confirmaron en cada ciclo y se verificó periódicamente la eficacia de la extracción. La Tabla 7 ilustra los datos de recuperación fecal para los compuestos a modo de ejemplo seleccionados.

40

Tabla 7

Ejemplo n.º	Dosis nominal (mg/kg)	Tiempo de recogida (h)	Recuperación fecal (%)
2	1	48	87
3	1	72	110,2
6	1	48	51,5
7	1	48	83,2
11	1	48	64,1
14	1	72	75,3
17	1	72	96,9
36	1	48	68

37	1	48	90,5
40	1	48	99,1
43	1	48	53,8
46	1	48	75,8
55	1	48	64,6
62	1	48	81,5
65	1	48	112,2

Ejemplo 78

Ensayo basado en células de actividad de NHE-3 (Inhibición persistente)

5 Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir el antipuerto de H⁺ dependiente de Na⁺ mediado por NHE-3 después de la aplicación y lavado usando una modificación del método de tinción sensible a pH descrito anteriormente en el Ejemplo 74. Se obtuvieron células renales de zarigüeya (KO) a partir de la ATCC y se propagaron siguiendo sus instrucciones. El gen de NHE-3 de rata se introdujo en células OK mediante electroporación, y las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche. El medio se aspiró de los pocillos, las células se lavaron dos veces con tampón NaCl-HEPES (NaCl 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4), después se recubrieron con tampón NaCl-HEPES que contenía 0-30 µM de compuesto de ensayo. Después de una incubación de 60 min, el tampón que contenía fármaco de ensayo se aspiró de las células, las células se lavaron dos veces con tampón de NaCl-HEPES sin fármaco, después se incubó durante 30 min a temperatura ambiente con tampón NH₄Cl-HEPES (NH₄Cl 20 mM, NaCl 80 mM, HEPES 50 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) que contenía BCECF-AM 5 µM. Las células se lavaron dos veces con HEPES sin amonio, sin Na⁺ (colina 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) y se incubó en el mismo tampón durante 10 minutos a temperatura ambiente a pH intracelular inferior. La recuperación del pH neutro intracelular mediada por NHE-3 se inició (40 minutos después de la eliminación del compuesto) mediante la adición de tampón Na-HEPES que contenía etil isopropil amilorida 0,4 µM (EIPA, un antagonista selectivo de la actividad de NHE-1 que no inhibe a NHE-3), y se controlaron los cambios sensibles a pH en fluorescencia BCECF (λ_{ex} 505 nm, λ_{em}, 538 nm) normalizados a la fluorescencia BCECF insensible a pH (λ_{ex} 439 nm, λ_{em} 538 nm). Las velocidades iniciales se representaron como el promedio de 2 o más replicados, y se estimaron los valores de pCl₅₀ usando GraphPad Prism.

20

25

Tabla 8

Datos para los ejemplos en los ensayos de inhibición rápida y persistente de NHE-3 de rata		
A	NHE3 pCl ₅₀ < 5	
B	NHE3 pCl ₅₀ 5-7	
C	NHE3 pCl ₅₀ > 7	
Ejemplo n.º	NHE3 pCl ₅₀ de rata (rápida)	NHE3 pCl ₅₀ de rata (persistente)
1	B	C
2	C	C
3	C	C
4	C	C
5	B	C
6	C	C
7	C	C
8	B	C
9	C	C
10	C	C
11	A	C
12	C	C
13	B	C
14	C	C
15	A	B
16	B	B
17	C	C
18	B	A
19	A	C
20	B	C
21	B	C
22	A	B
23	B	B
24	A	B
25	B	C
26	B	C

27	C	C
28	B	C
29	C	C
30	B	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	C	C
36	C	C
37	C	C
38	B	C
39	C	C
40	C	C
41	B	C
42	C	C
43	B	C
44	A	B
45	B	A
46	C	C
47	B	C
48	B	C
49	B	B
51	C	C
52	B	C
53	B	C
54	B	C
55	B	C
56	C	C
57	B	C
58	C	C
59	B	C
61	B	B
62	B	C
63	C	C
64	C	C
65	B	C
66	C	C
67	C	C
68	C	C
69	C	C
70	C	C
72	B	C
73	C	C

Ejemplo 79

Evaluación farmacocinética en la bilis

5 Se dosificó a ratas Sprague-Dawley canuladas en el conducto biliar (BDC) con compuestos de ensayo mediante alimentación oral forzada y se recogió una única alícuota de bilis a través de la cánula en las 24 horas posteriores a la dosificación. Las muestras de bilis se trataron con acetonitrilo y las proteínas precipitadas se retiraron mediante centrifugación. Algunos compuestos necesitaron extracción líquido-líquido usando MTBE. Tras la centrifugación, se diluyeron las muestras según fue necesario en fase móvil y se analizaron mediante LC-MS/MS. Las concentraciones de los compuestos en la bilis se determinaron mediante interpolación a partir de una curva patrón de calibración preparada en bilis de rata de ratas BDC no tratadas. La recuperación precisa de muestras de control de calidad se confirmó para aceptar cada ciclo analítico. La Tabla 9 ilustra los datos de la exposición biliar de compuestos de ejemplo seleccionados. La concentración en bilis se comunica en nM y representa el resultado medio de n = 3 ratas.

Tabla 9

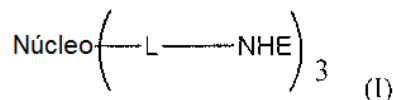
Concentración en bilis para compuestos a modo de ejemplo		
Ejemplo	Dosis nominal (mg/kg)	Concentración en bilis (nM)
2	30	4
3	30	10

ES 2 644 309 T3

4	30	45
6	30	21
7	30	19
14	30	28
36	30	17
40	30	23
43	30	6
46	30	3
62	30	7

REIVINDICACIONES

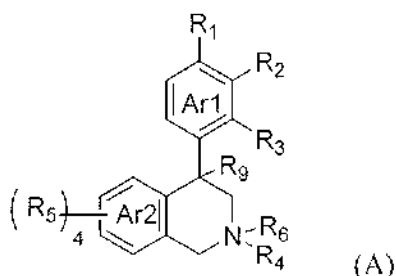
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

10 (a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE y que tiene la siguiente estructura de Fórmula (A):



en la que:

15

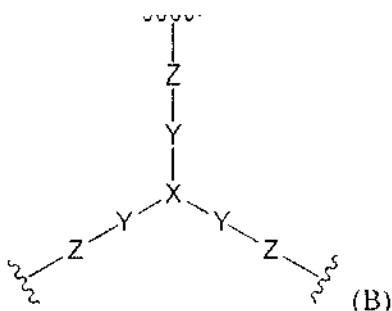
cada R₁, R₂, R₃, R₅ y R₉ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ y -NR₇SO₂NR₈, donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH o un enlace que une las moléculas pequeñas que inhiben NHE a L; con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

20

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L; R₆ está ausente o se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₇; y Ar₁ y Ar₂ representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

25

(b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (B):



en la que:

30

X se selecciona entre C(X₁), N y N(alquilo C₁₋₆); X₁ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -NX_aX_b, -NO₂, -NX_c-C(=O)-NX_c-X_a, -C(=O)NX_c-X_a, -NX_c-C(=O)-X_a, -NX_c-SO₂-X_a, -C(=O)-X_a y -OX_a, cada uno de X_a y X_b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35

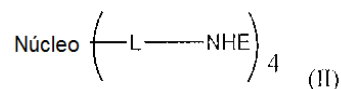
Y es alquileno C₁₋₆;

40

Z se selecciona entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a⁻, -C(=O)NZ_a⁻, -NZ_a-C(=O)- y heteroarilo) cuando X es CX₁; Z se selecciona de entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a⁻, y heteroarilo cuando X es N o N(alquilo C₁₋₆); y cada uno de X_c y Z_a se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

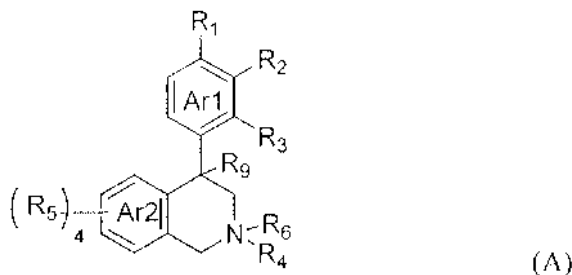
(c) L es un enlazador de polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a los restos de molécula pequeña que inhiben NHE.

5 2. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) NHE es un resto de molécula pequeña que inhibe NHE que tiene la estructura de Fórmula (A):



15 en la que:

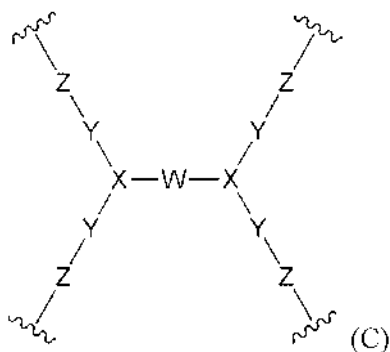
20 cada R₁, R₂, R₃, R₅ y R₉ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇RB₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈, y -NR₇SO₂NR₈, donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

25 R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L;

R₆ está ausente o se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₇; y

Ar₁ y Ar₂ representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

(b) Núcleo es un resto Núcleo que tiene la siguiente estructura de Fórmula (C):



30 en la que:

35 W se selecciona entre alquileno, polialquilenglicol, -C(=O)-NH-(alquileno)-NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-(polialquilenglicol)-NH-C(=O)-, -C(=O)-(alquileno)-C(=O)-, -C(=O)-(polialquilenglicol)-C(=O)- y cicloalquilo, X es N;

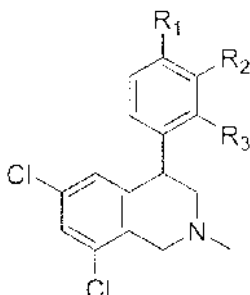
40 Y es alquileno C₁₋₃;

Z se selecciona entre -NZ_a-C(=O)-NZ_a-, -C(=O)NZ_a-, -NZ_a-C(=O)- y heteroarilo;

cada Z_a se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

(c) L es un enlazador de polietilenglicol que conecta el resto Núcleo a las moléculas pequeñas que inhiben NHE.

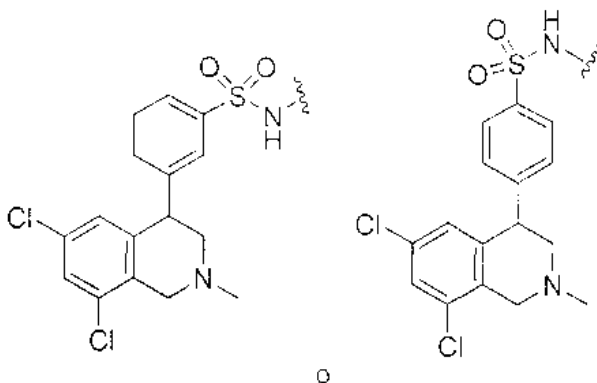
3. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene la siguiente estructura:



5 en la que:

10 cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, y $-NR_7SO_2NR_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil\ C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L, con la condición de que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña que inhibe NHE a L.

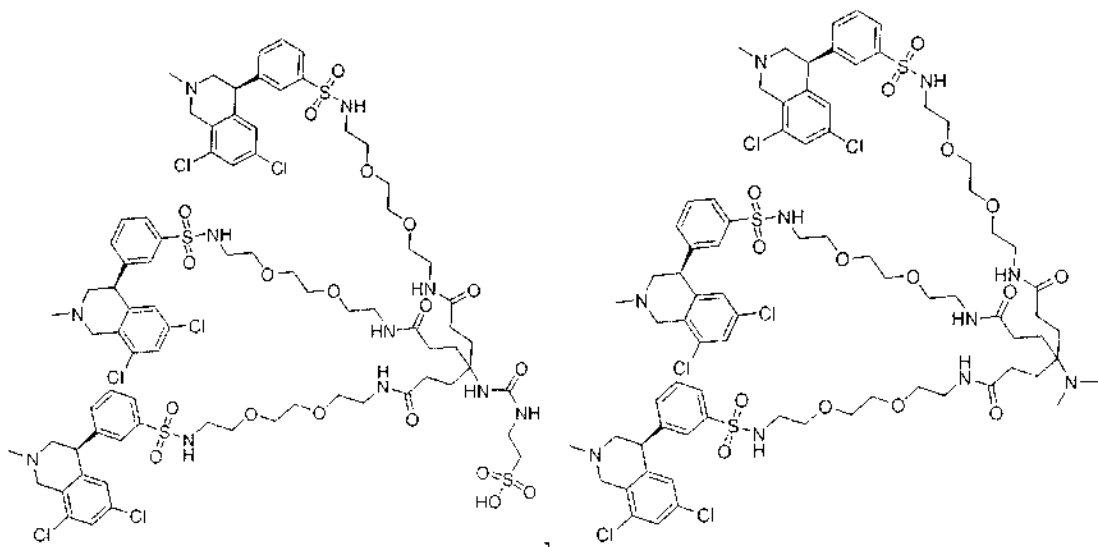
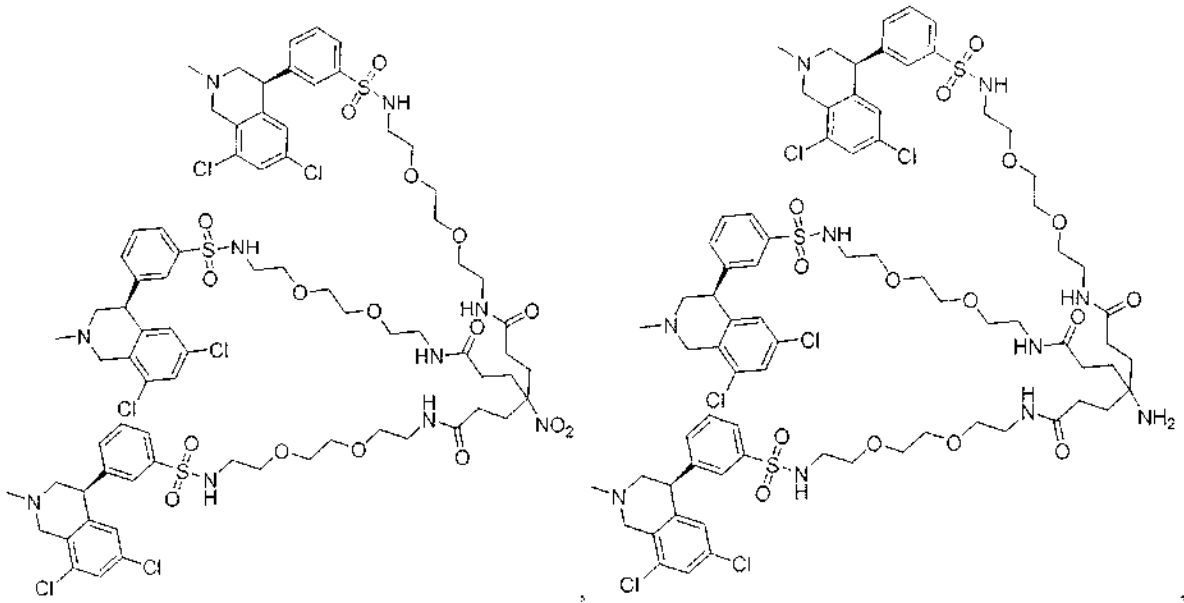
15 4. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el resto de molécula pequeña que inhibe NHE tiene una de las siguientes estructuras:

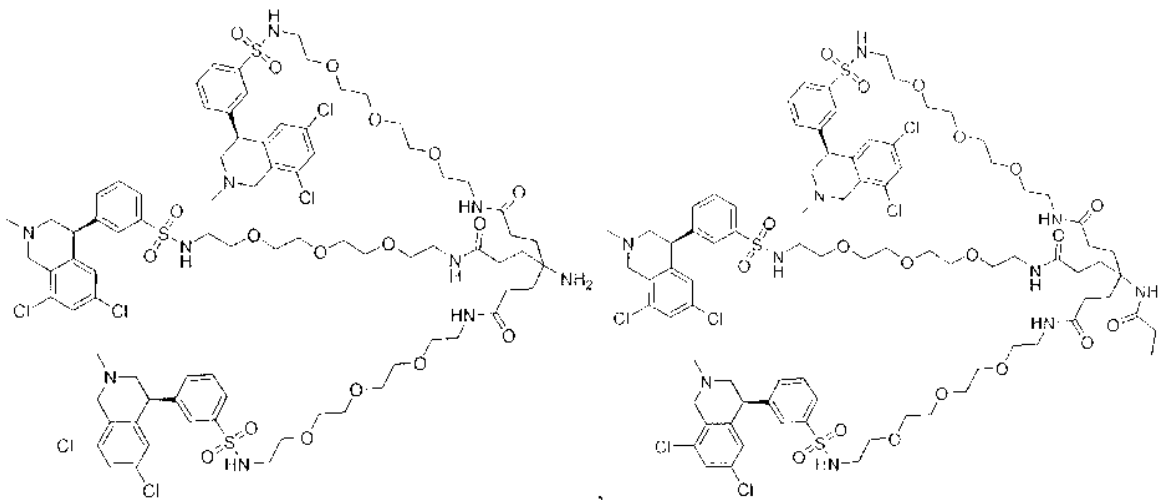
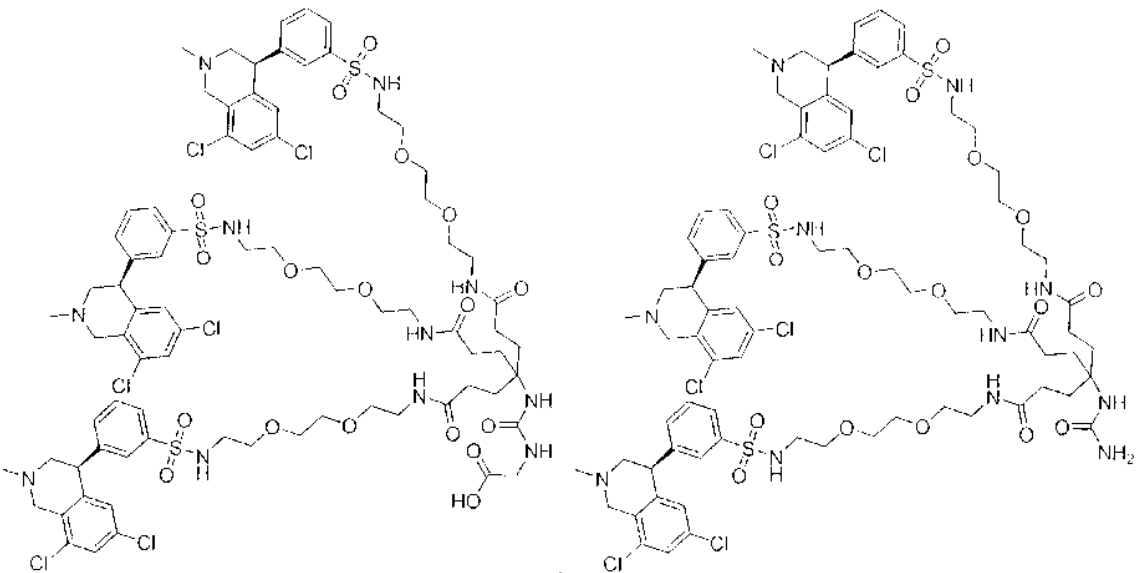
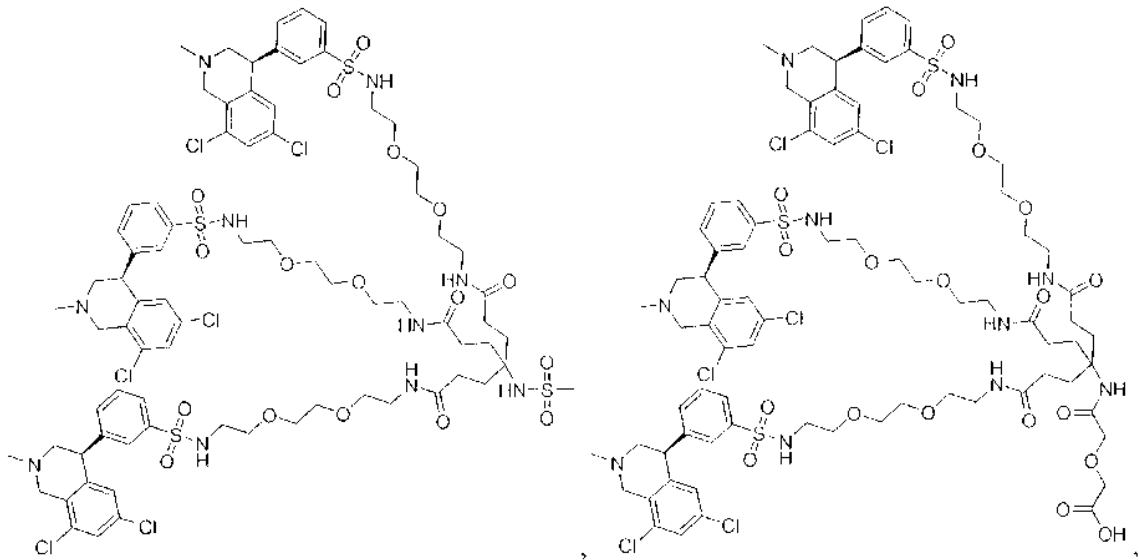


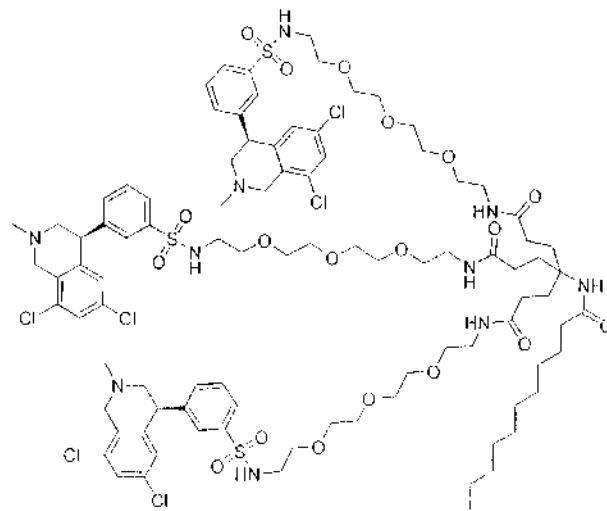
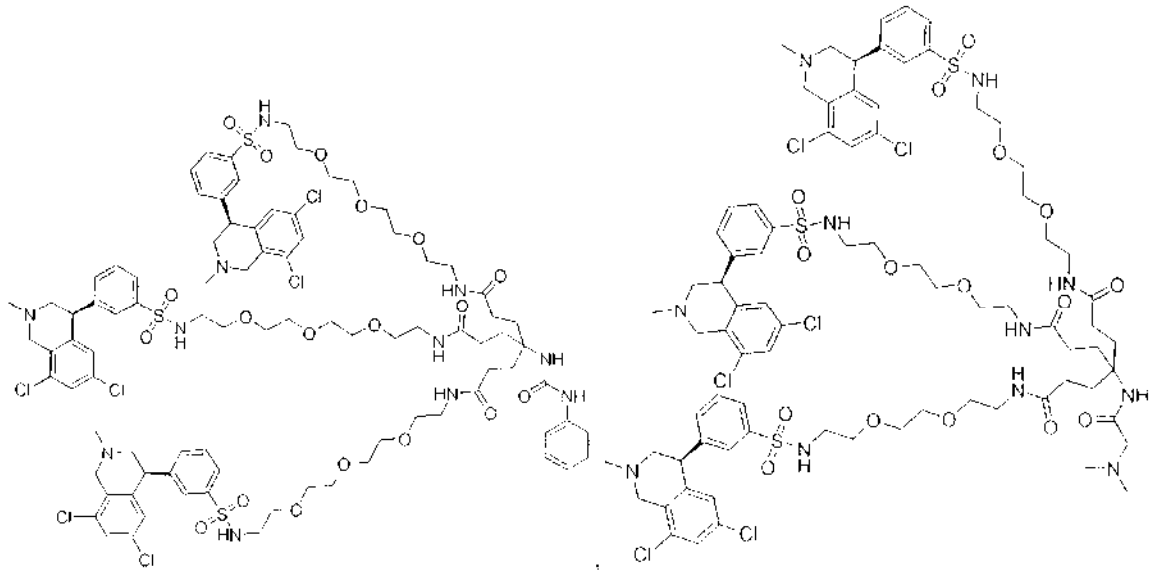
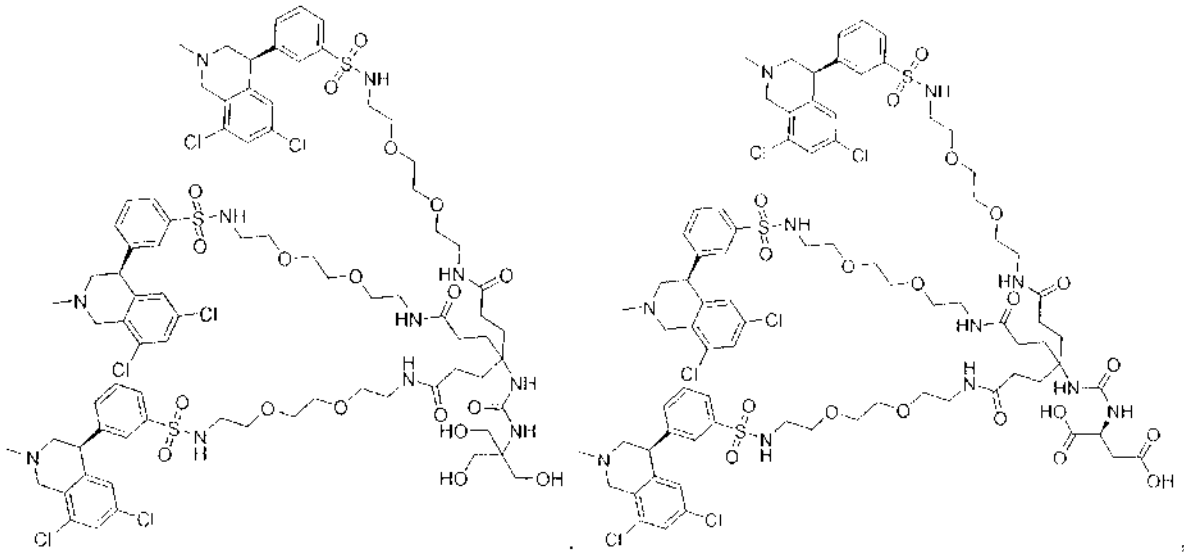
20 5. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-4 en el que X es C(X1).

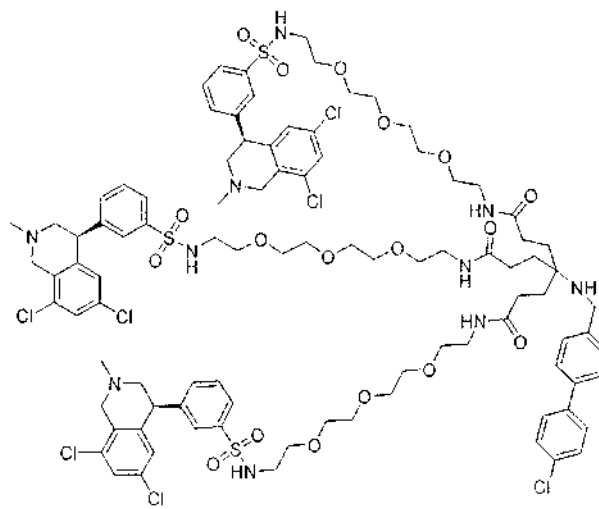
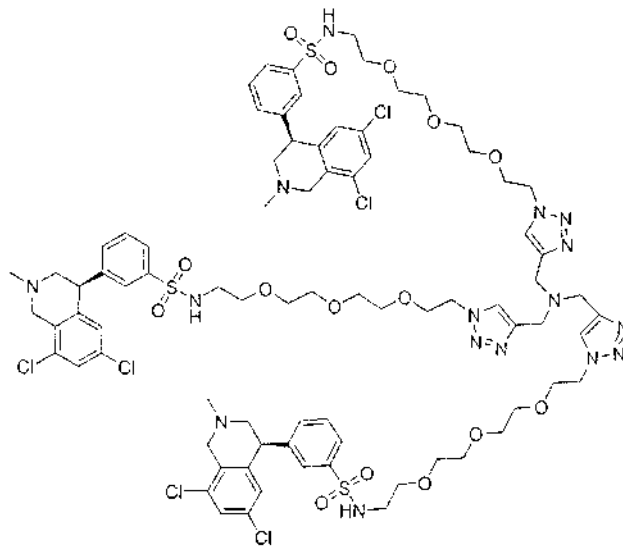
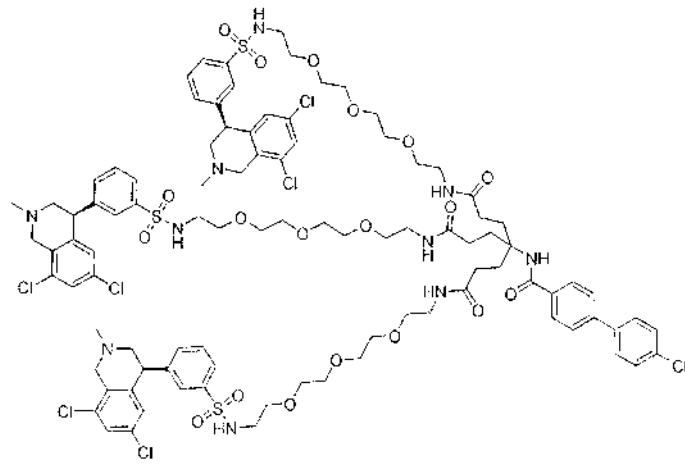
6. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-4, en el que X es N.

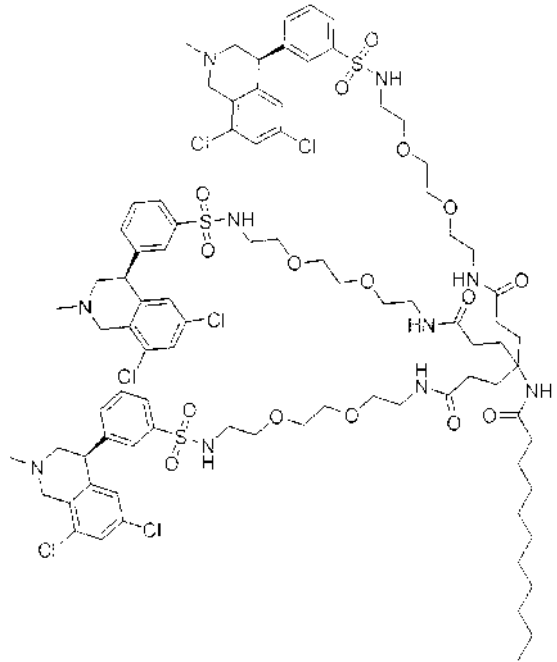
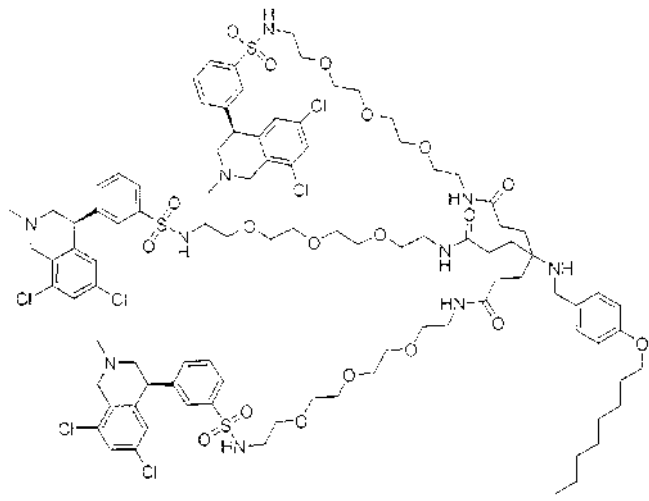
25 7. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 seleccionado de entre:

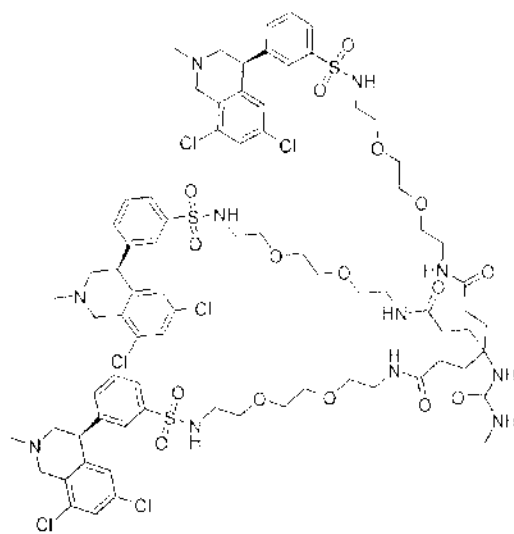
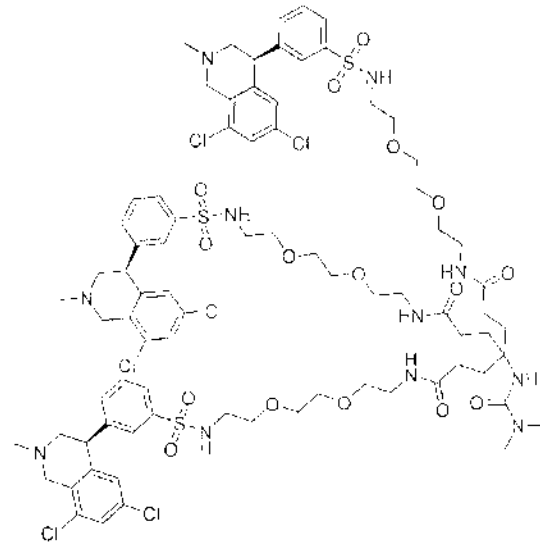
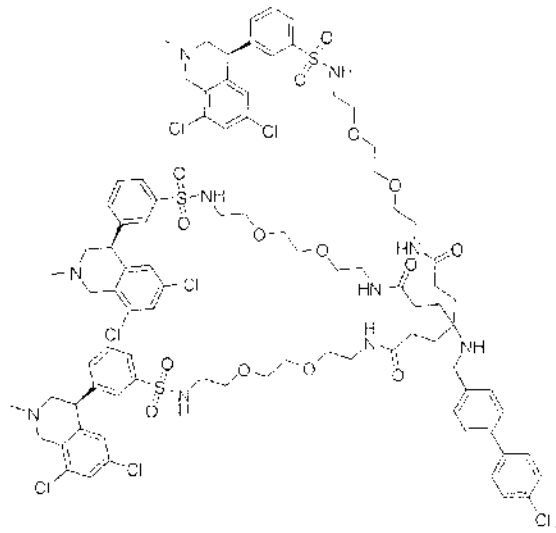


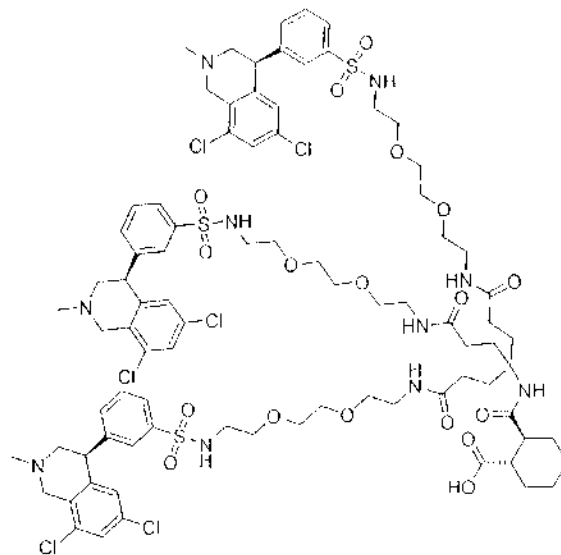
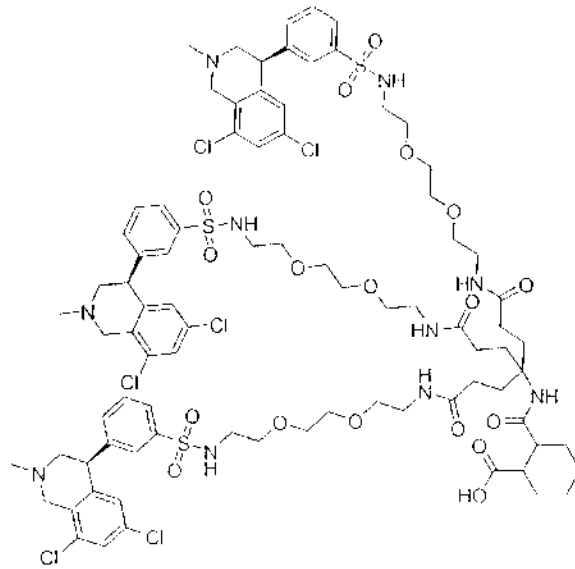
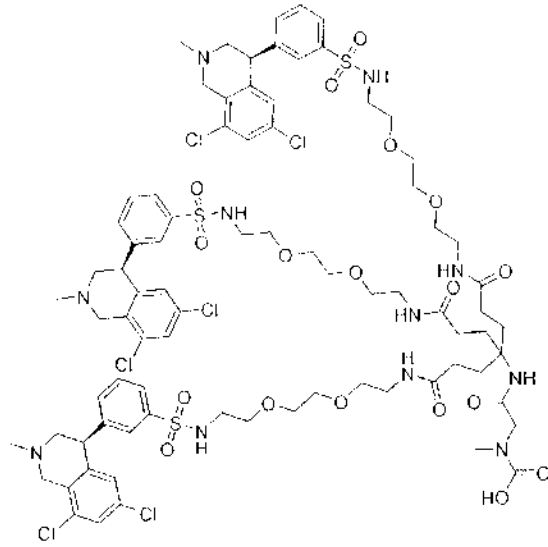


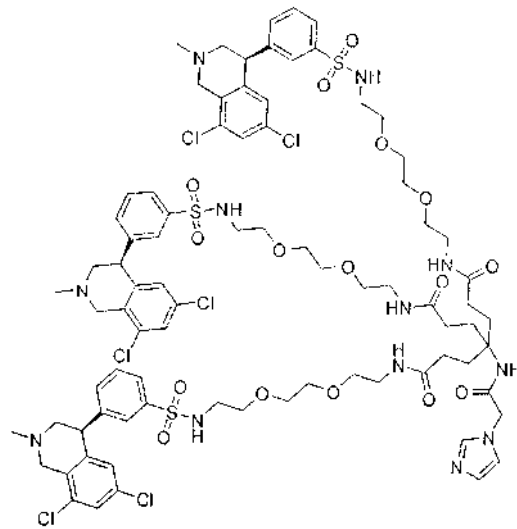
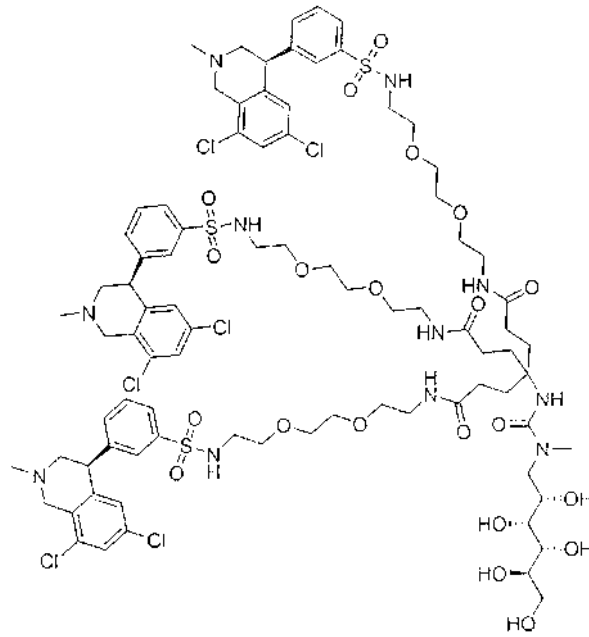


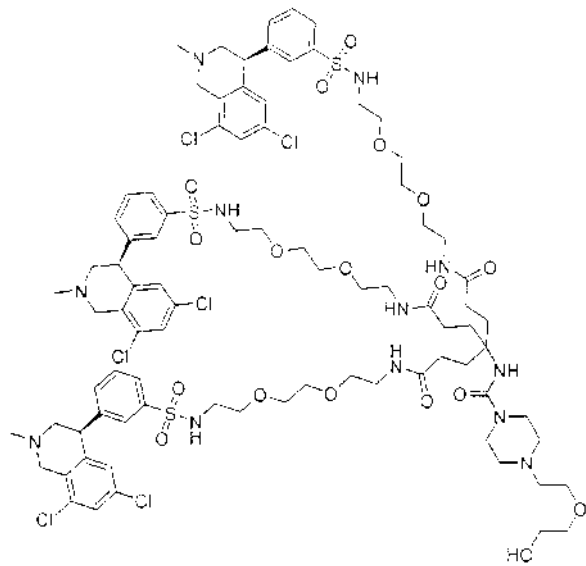
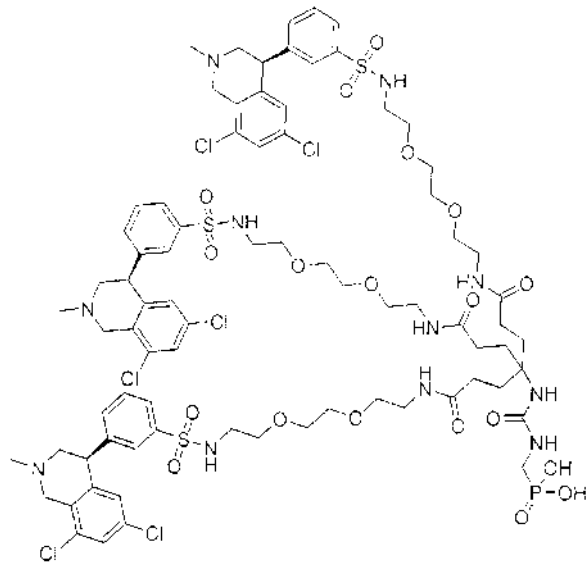
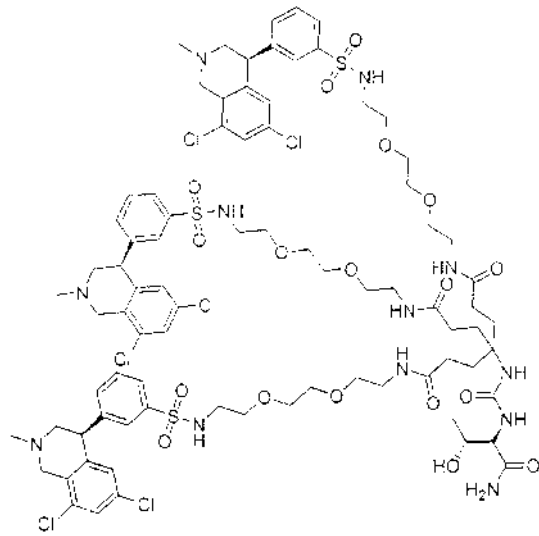


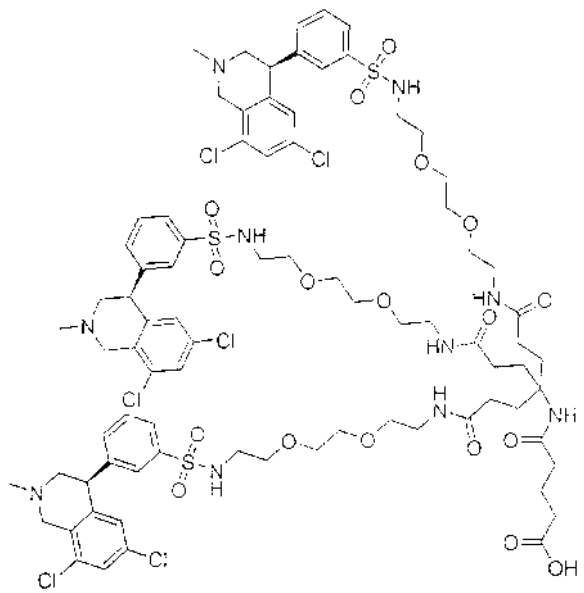
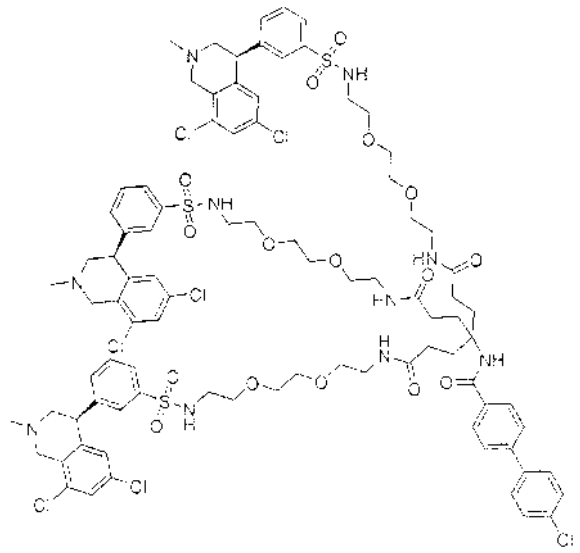
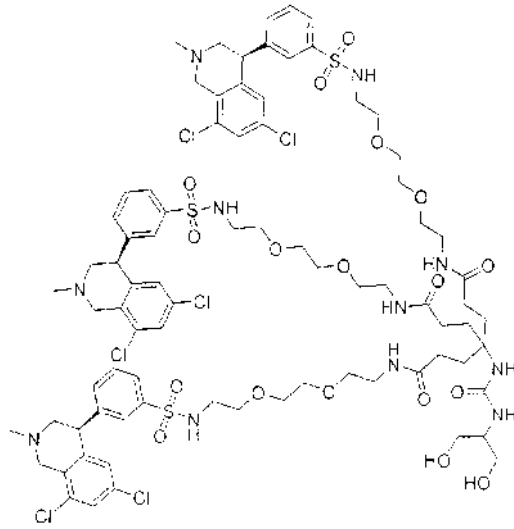


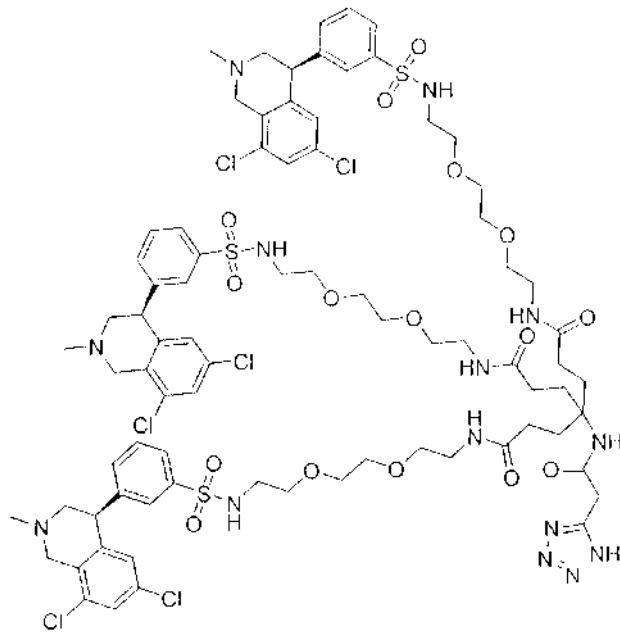
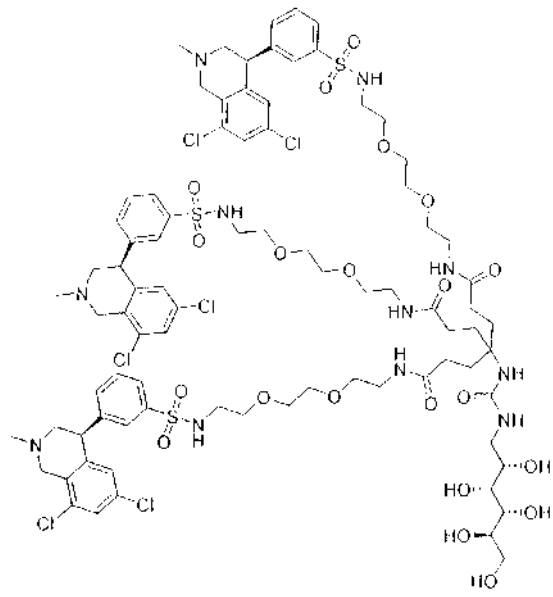


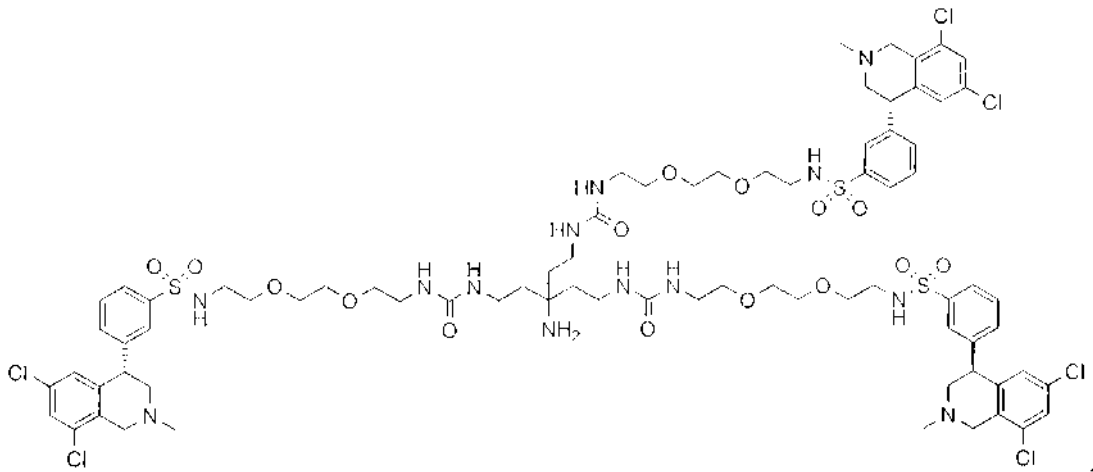
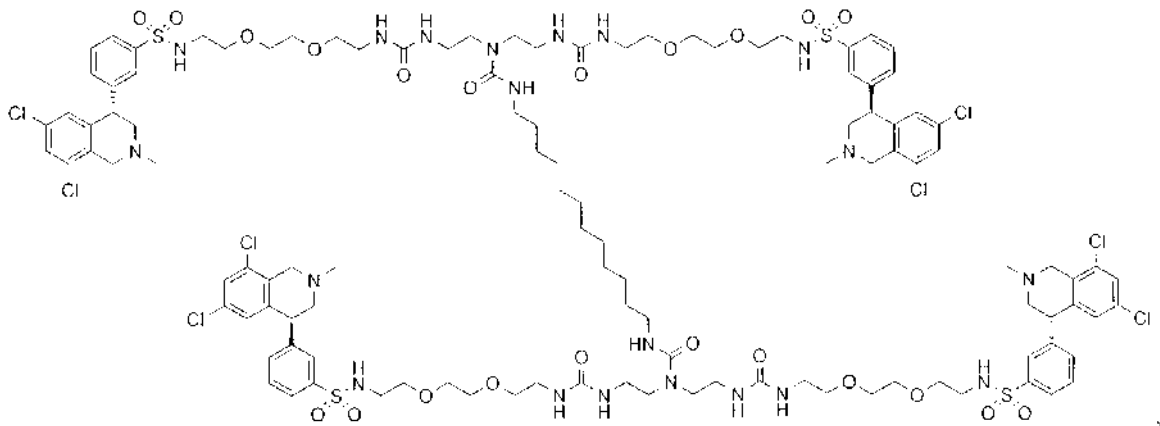
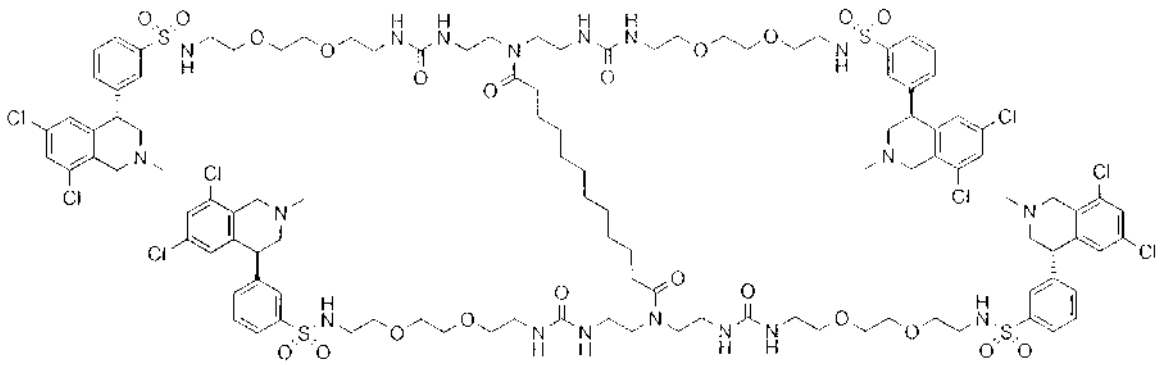


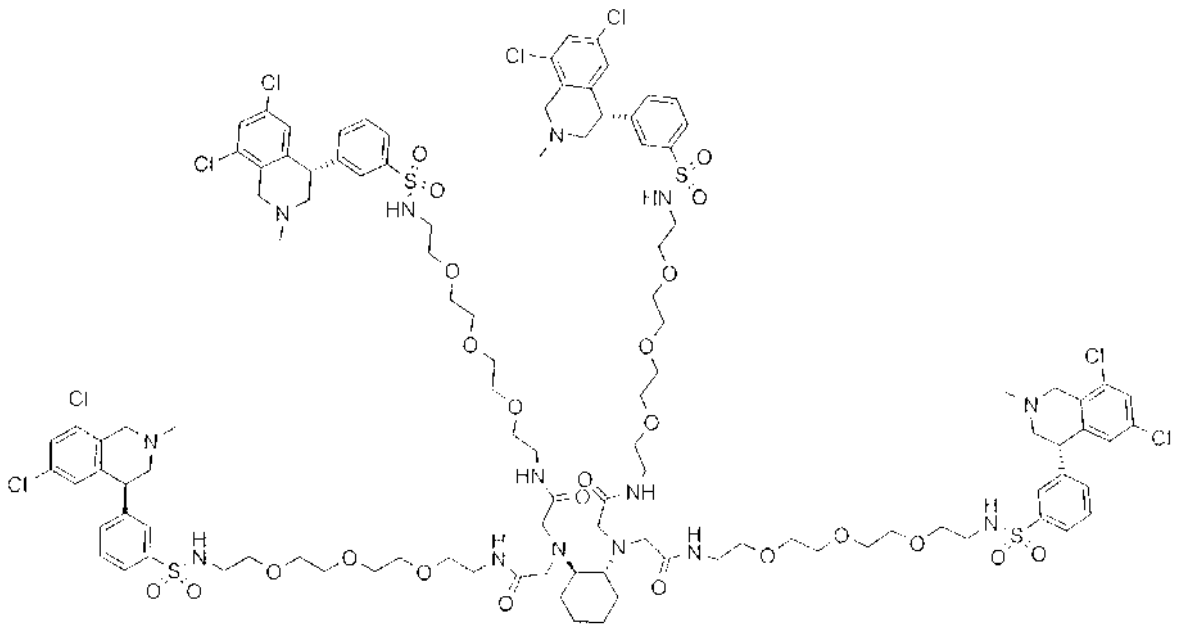
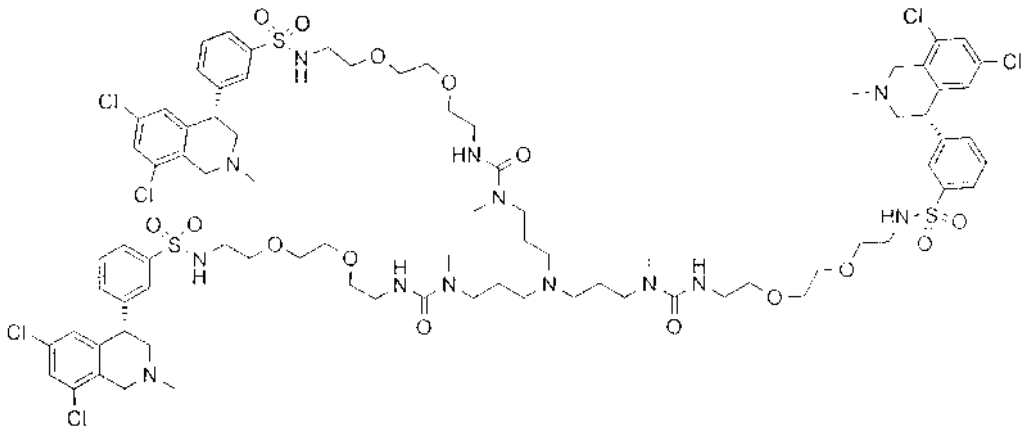


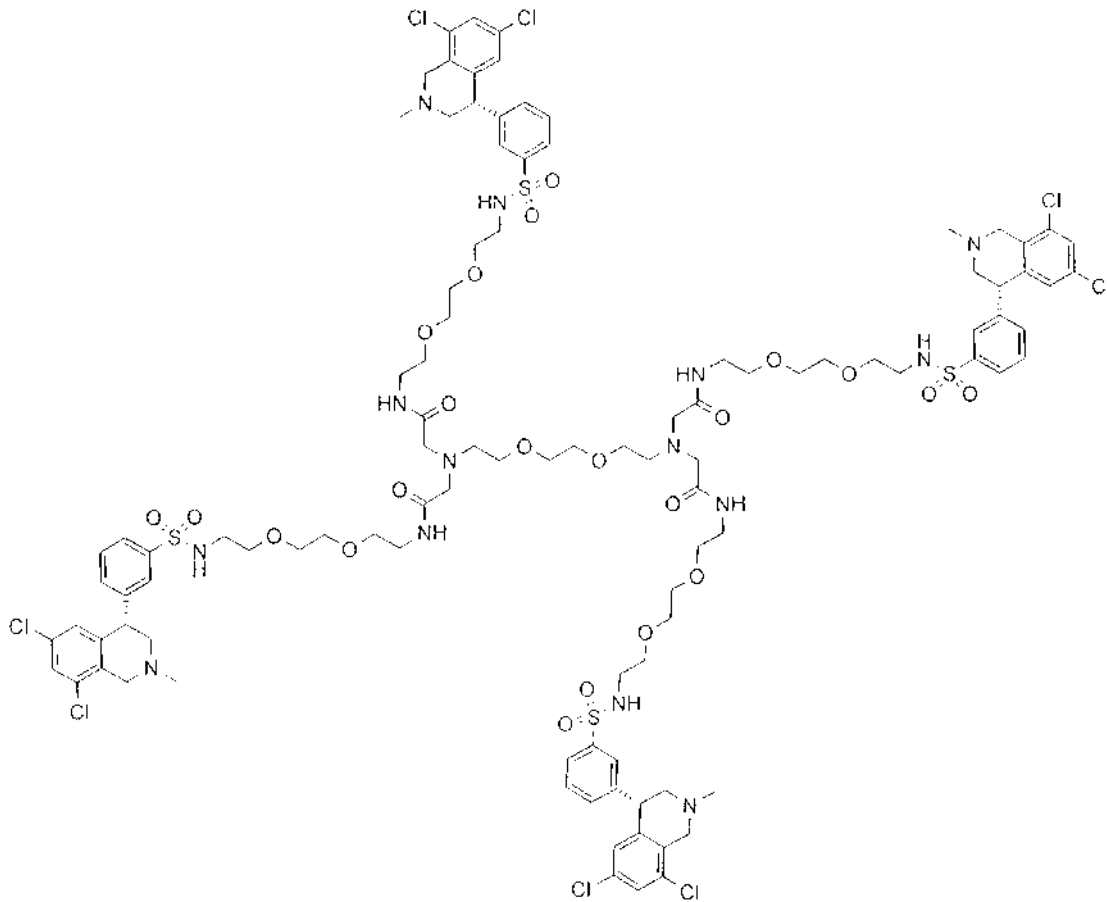
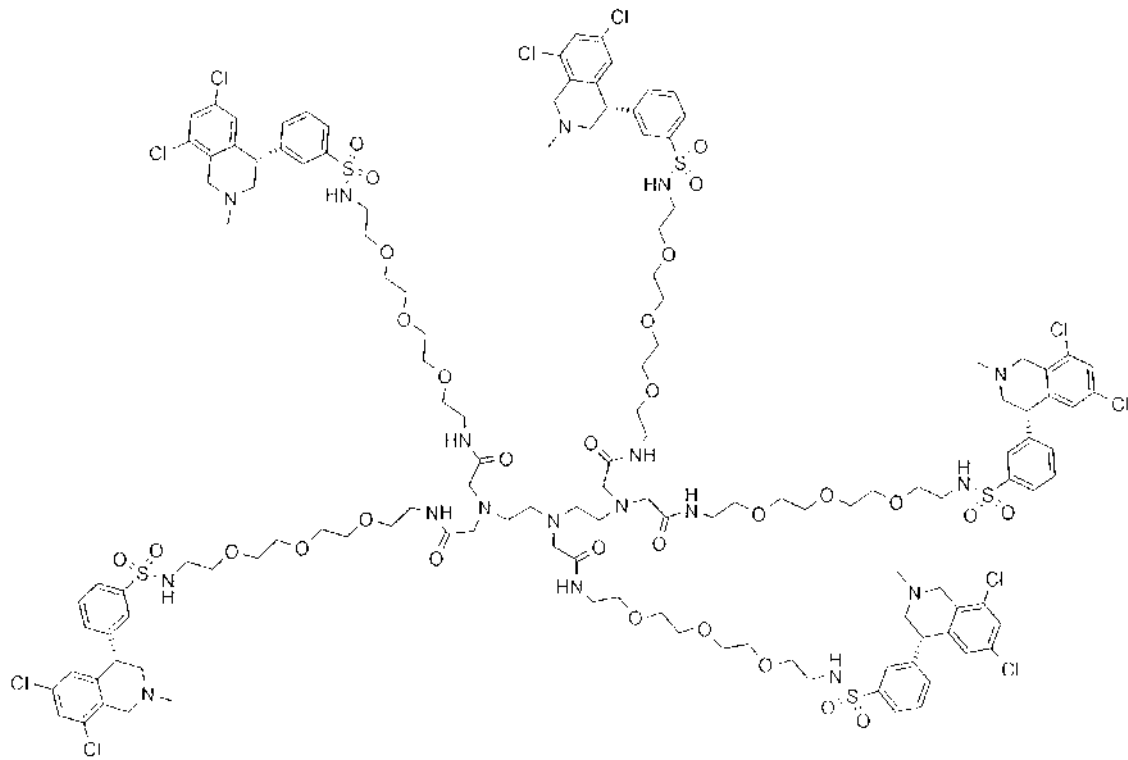


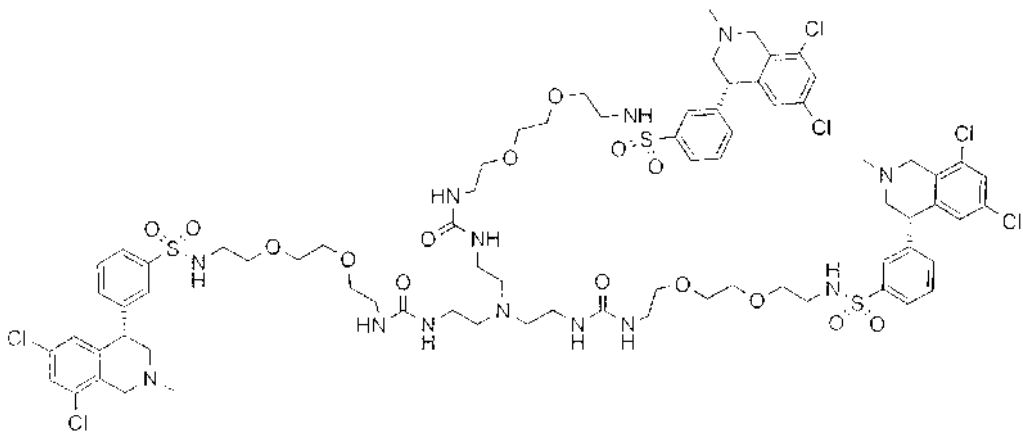
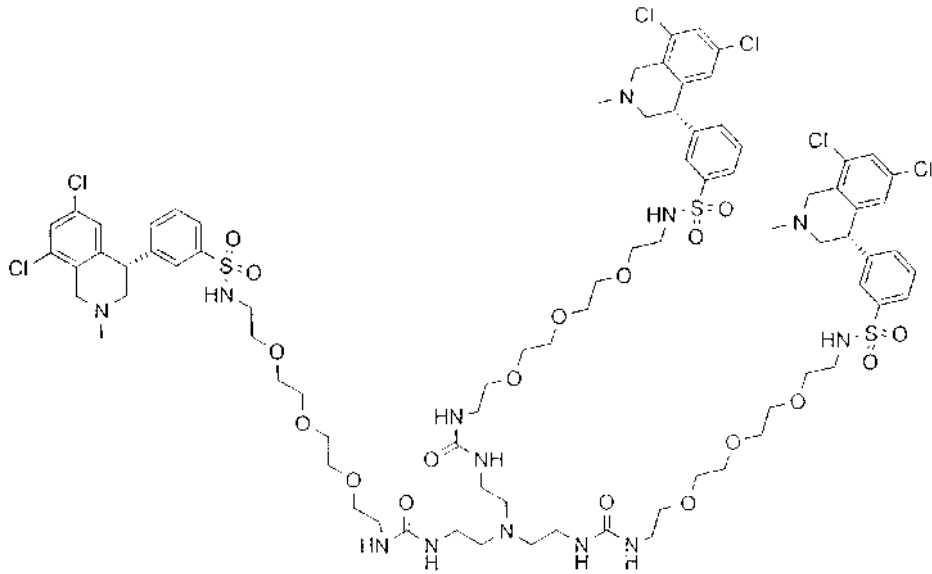
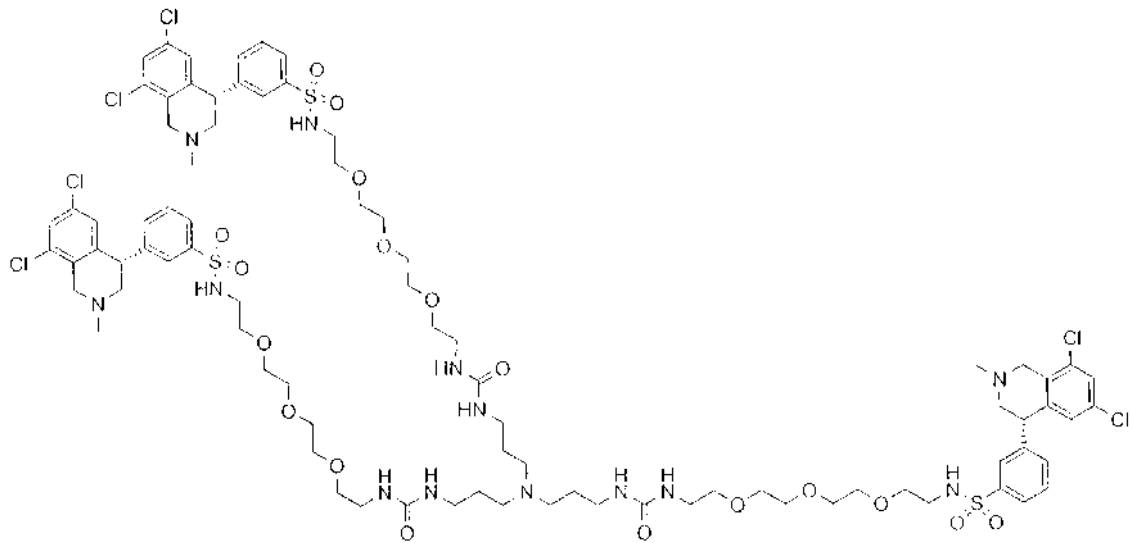


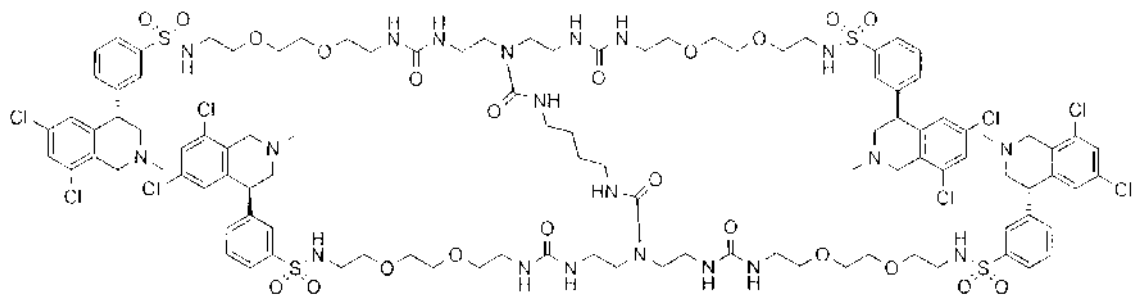
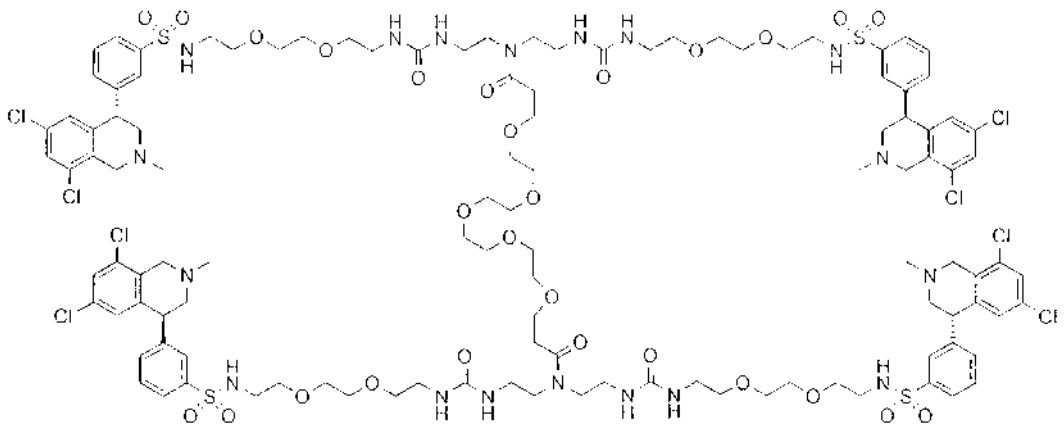
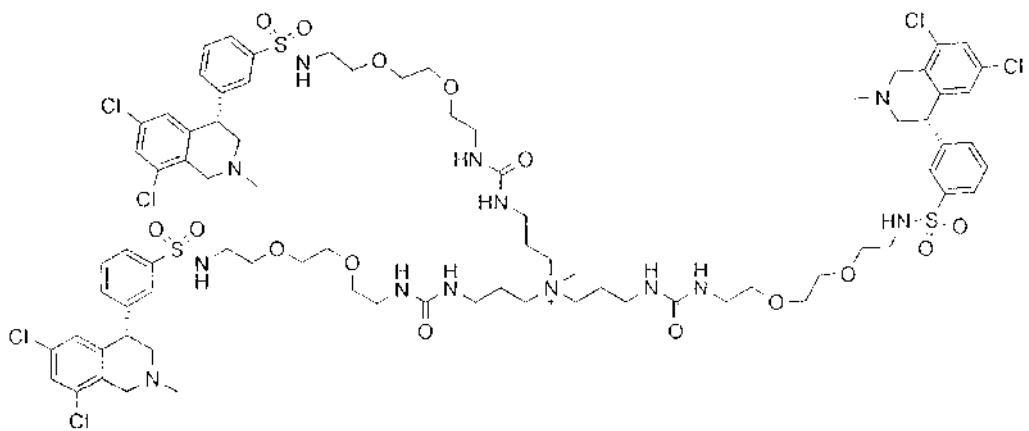
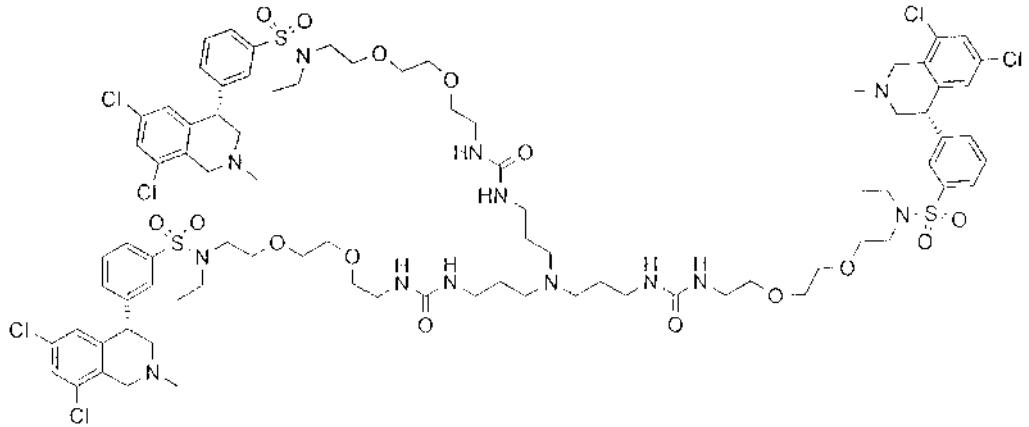


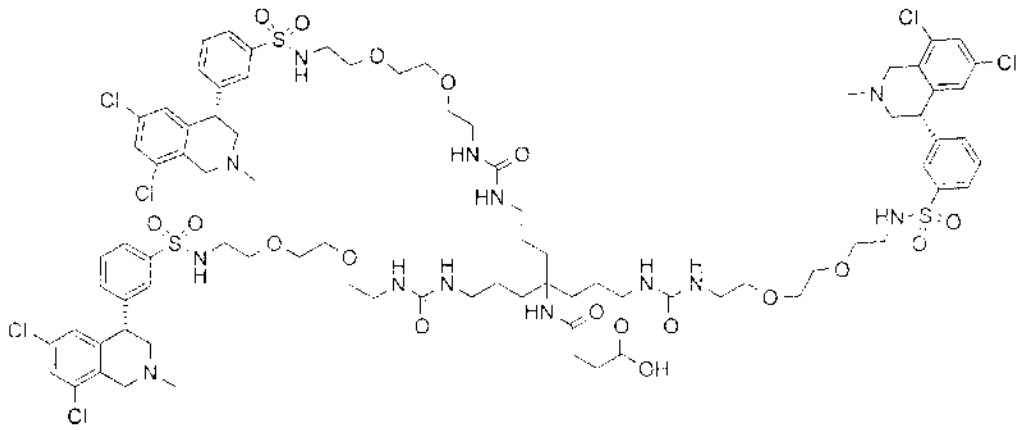
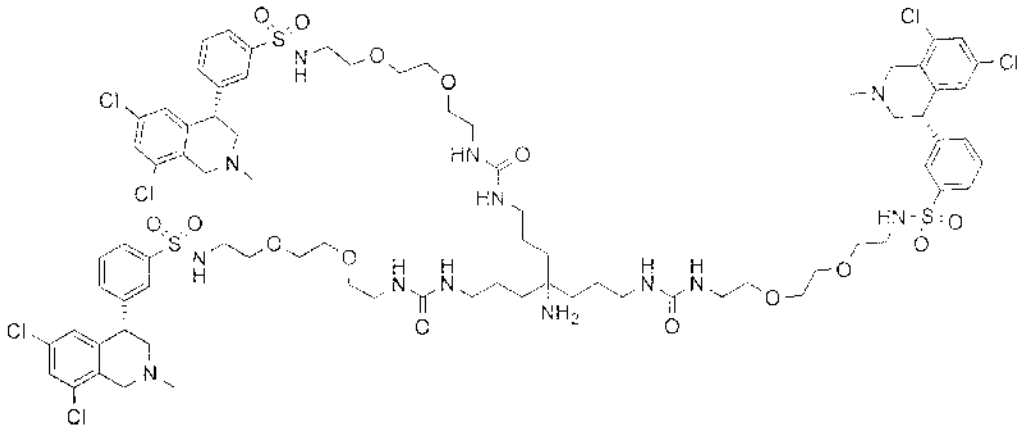
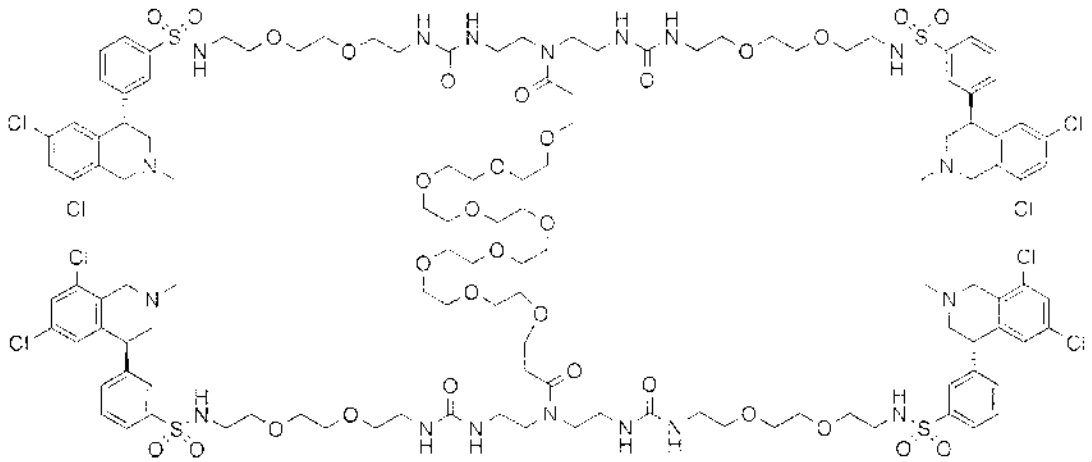


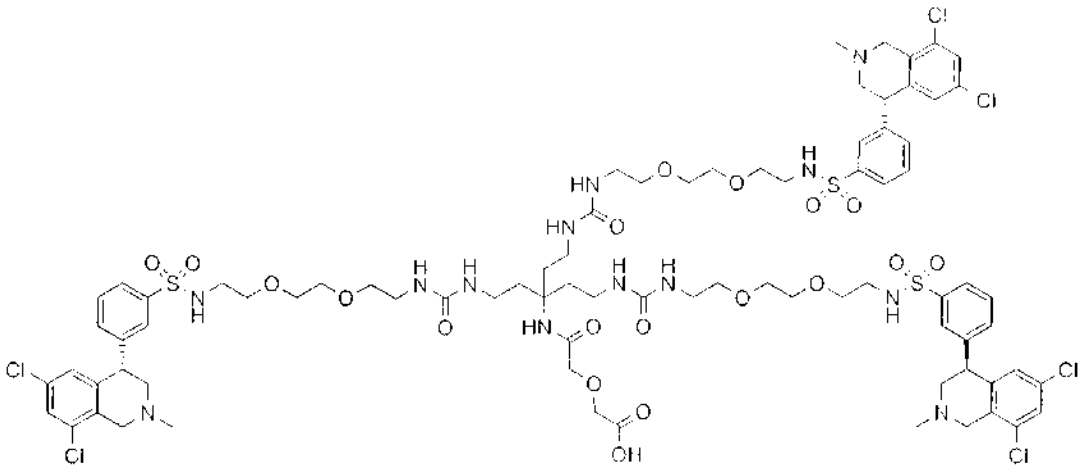
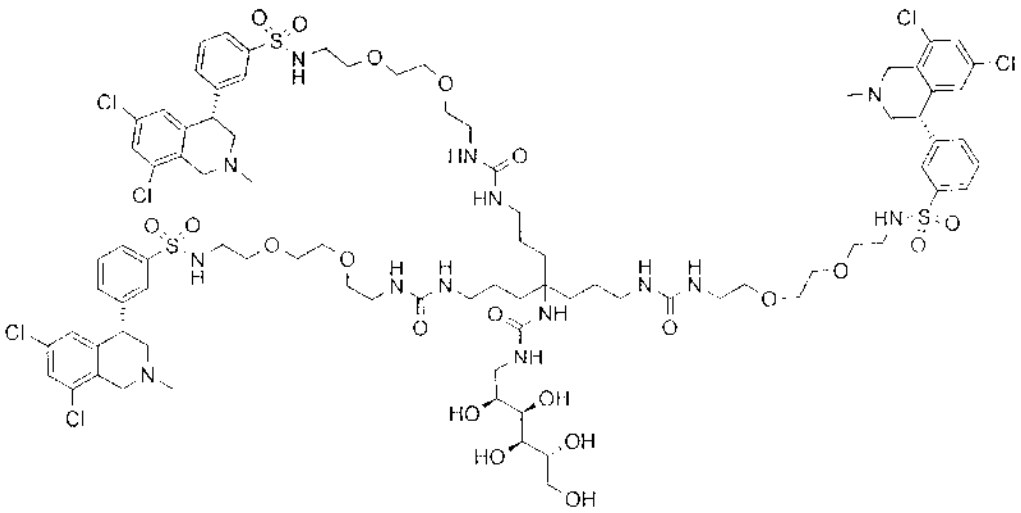
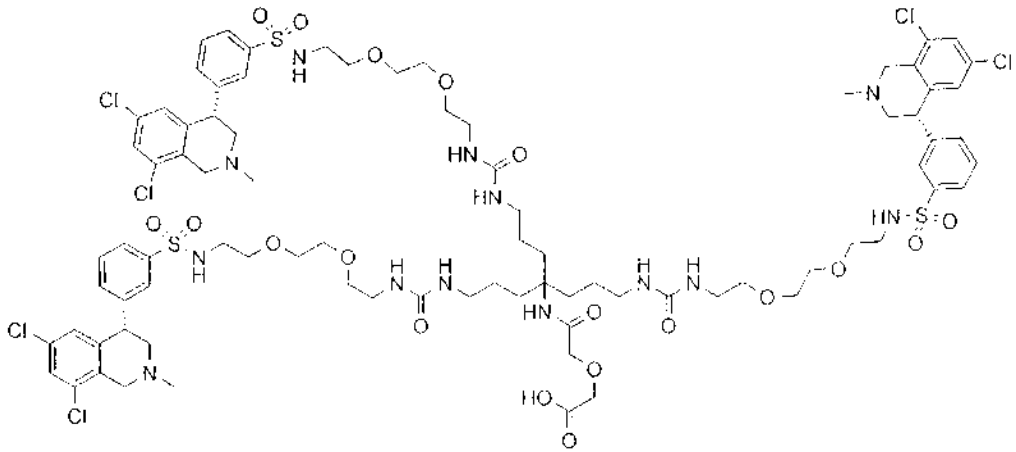


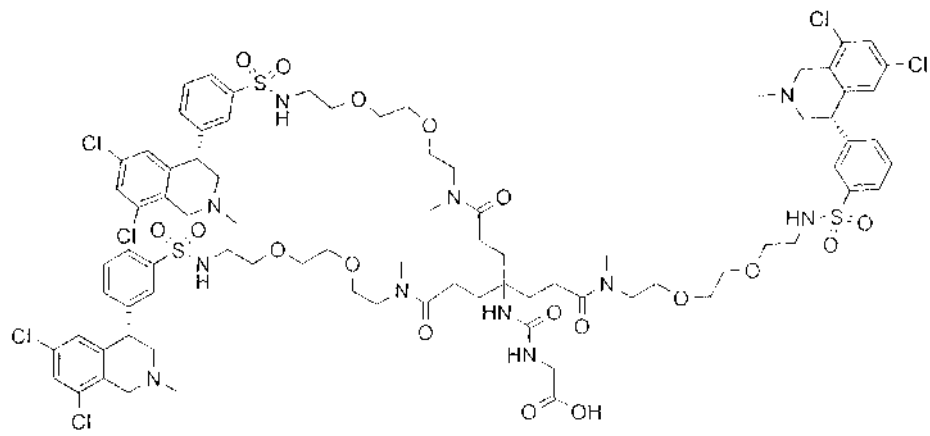
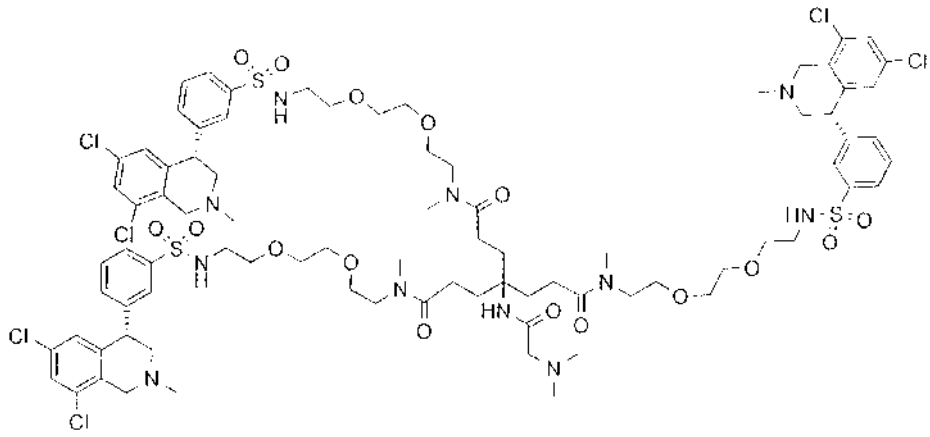
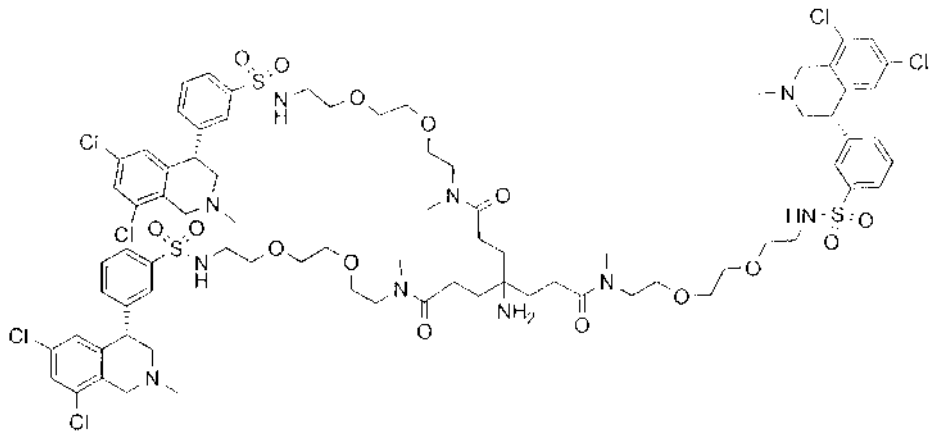


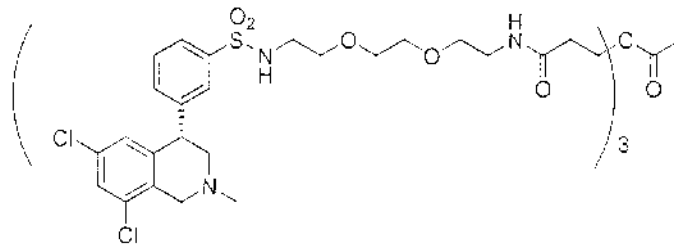
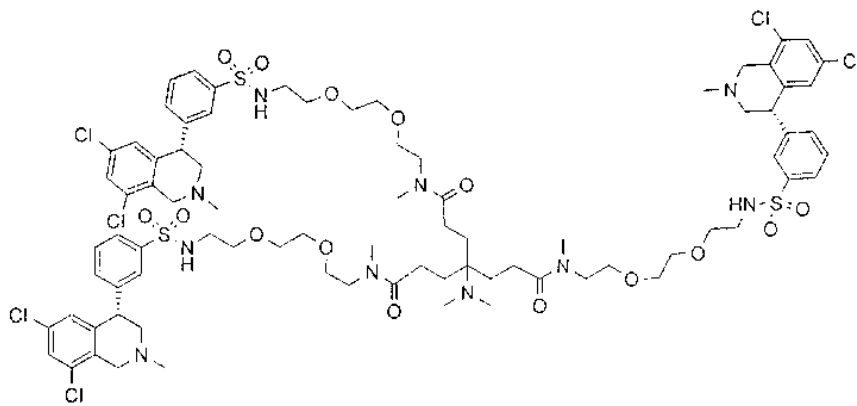
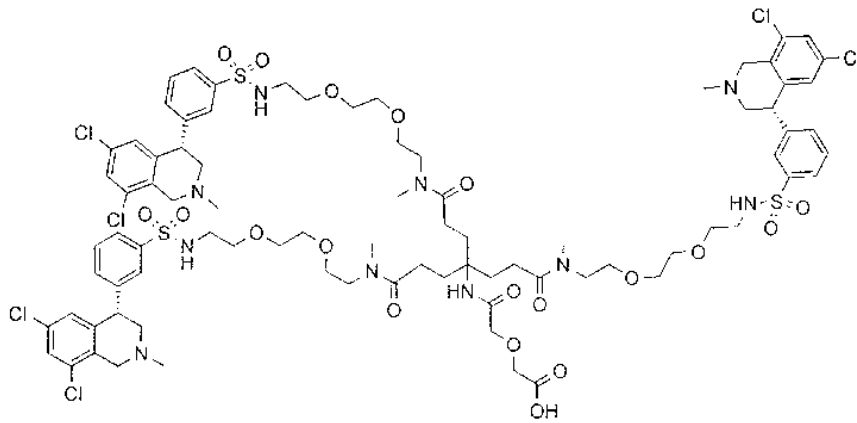




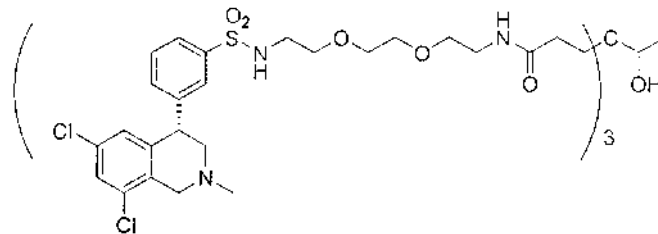








5 y



- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método de inhibición de antipuerto mediado por NHE de iones de sodio e hidrógeno.
- 15 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para tratar el síndrome del intestino irritable.
11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para tratar una enfermedad renal crónica.