

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 744**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2012** **PCT/EP2012/071352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013** **WO13064450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2012** **E 12777930 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2773633**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos, medicamentos que contienen dichos compuestos, uso de los mismos y procedimientos para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

02.11.2011 EP 11187553

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

07.12.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HECKEL, ARMIN;
FRATTINI, SARA;
HAMPRECHT, DIETER y
KLEY, JOERG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 645 744 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).

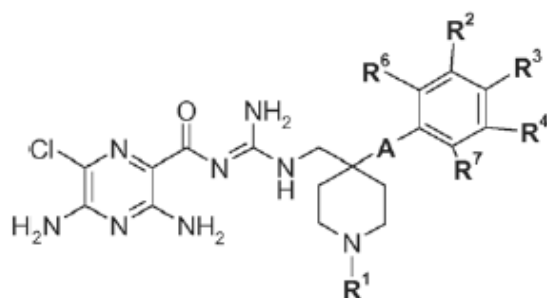
DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos, medicamentos que contienen dichos compuestos, uso de los mismos y procedimientos para la preparación de los mismos.

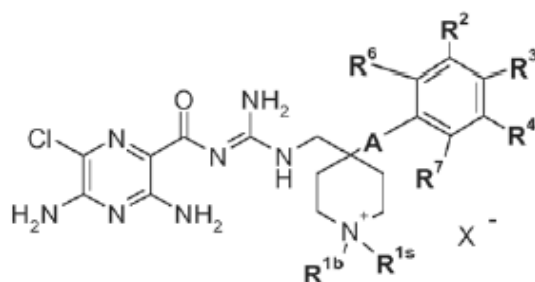
5

1. CAMPO DE LA INVENCION

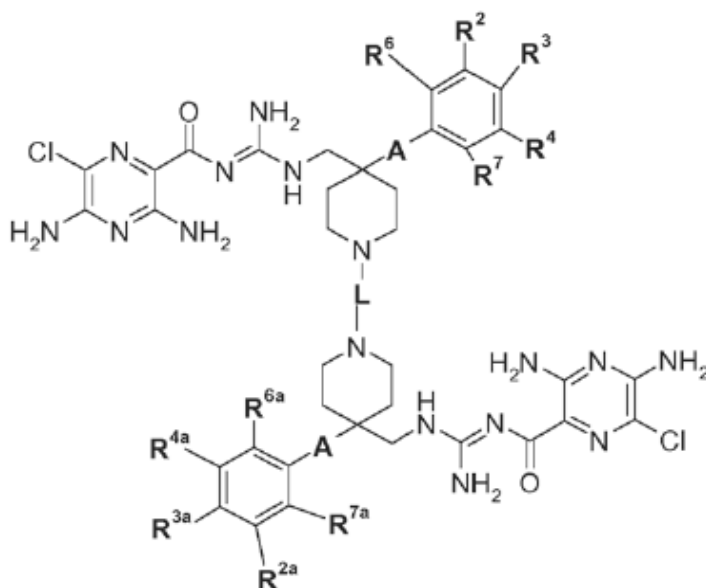
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IA), (IB) o (IC.1)



(IA)



(IB)



(IC.1),

10

y los tautómeros y las sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos y bases inorgánicas u orgánicas, que tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto inhibitor sobre los canales de sodio epiteliales, el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades de los pulmones y vías respiratorias.

15

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

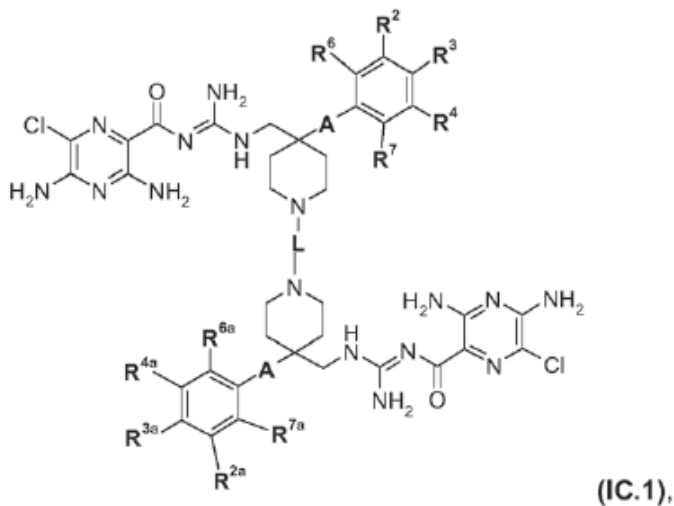
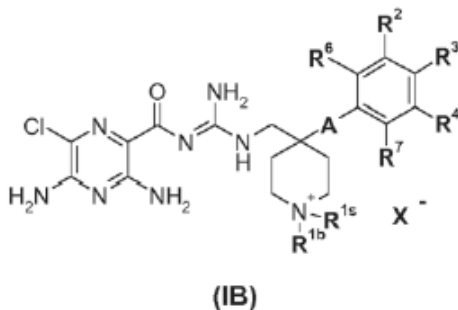
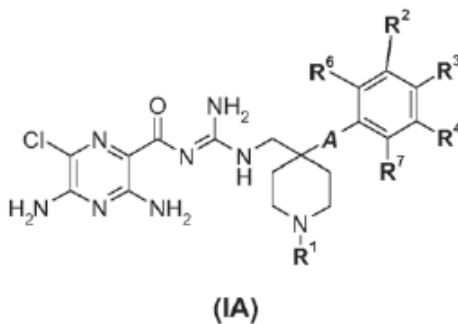
Los compuestos de tipo amilorida son conocidos en la técnica anterior como sustancias activas, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de los pulmones y las vías respiratorias (J.Med.Chem. 49 (2006) 4098-4115). El documento WO 08135557 describe compuestos de estructura similar que muestran actividad inhibidora de ENaC (canal de sodio epitelial).

El problema de la presente invención es preparar nuevos compuestos que se pueden usar terapéuticamente para el tratamiento de procedimientos fisiopatológicos tratables mediante el bloqueo de un canal de sodio epitelial, particularmente para el tratamiento de los pulmones y las vías respiratorias.

3. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha descubierto que el problema mencionado anteriormente se resuelve con los compuestos de fórmula (IA), (IB) y (IC.1) de la presente invención.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1)



(IC.1),

en las que

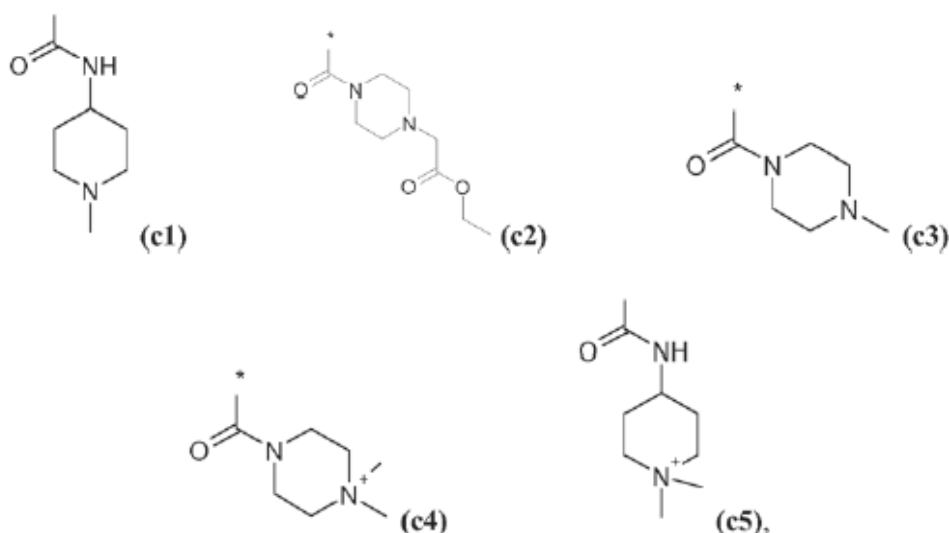
A indica un enlace o se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$,

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-SO}_2-$, alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}-$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, Fenil-CO-, Fenil- $\text{CH}_2\text{-CO-}$, Fenil- CH_2- , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N-alquilo C}_{1-4}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-N-(alquilo C}_{1-4})\text{-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{2-4}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-C(NH)-NH-alquilo C}_{1-6}\text{-NH-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OCO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-alquilo C}_{1-4}-$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-NH-alquilo C}_{1-4}-$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-NH-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-NH-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, HOCO-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, HOCO-alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-CO-}$, HOCO-alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-CN-}$ y $\text{H}_2\text{NC(NH)NH-alquilo C}_{1-6}\text{-CO-}$,

15 o

R^1 se selecciona entre un grupo de fórmulas enumeradas a continuación, (c1) a (c5):



20 R^{1b} es alquilo C_{1-4} ,

R^{1s} indica alquilo C_{1-6} ,

25 X^- indica cualquier anión que forma una sal farmacéuticamente aceptable,

L indica un grupo en puente $-\text{CO-NH-alquilo C}_{2-6}\text{-NH-CO-}$, $-\text{CO-alquilo C}_{1-6}\text{-CO-}$ o $-\text{alquilo C}_{2-6}-$, formando un compuesto de fórmula (IC.1),

30 por lo que las entidades moleculares de fórmula (IC.1) conectadas por L pueden ser idénticas o diferentes,

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{6a} , R^{7a} indican hidrógeno

35 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, opcionalmente en forma de los hidratos, solvatos o profármacos de los mismos y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IA), en los que

40 A indica un enlace, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

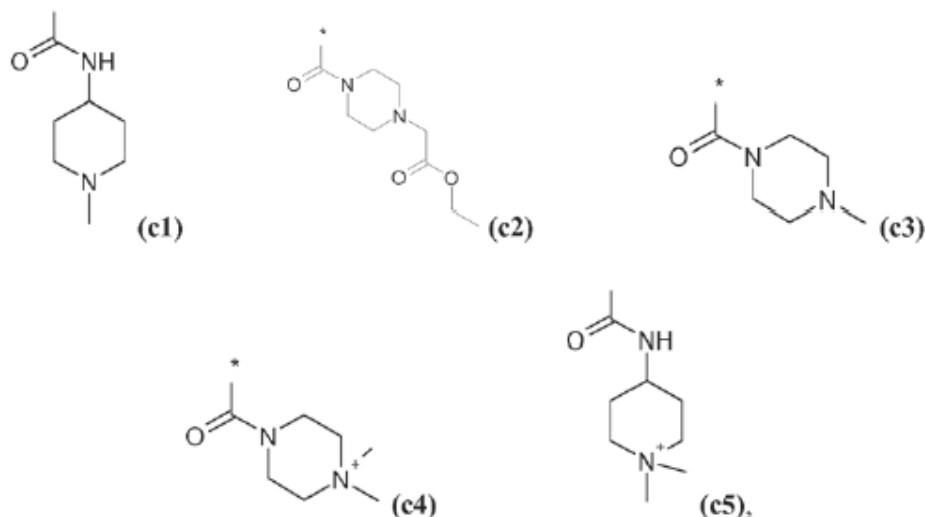
R^1 se selecciona del grupo que consiste en

45 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-SO}_2-$, alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}-$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, Fenil-CO-, Fenil- $\text{CH}_2\text{-CO-}$, Fenil- CH_2- , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-(CH}_3)_2\text{N-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-NH-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-N-(alquilo C}_{1-4})\text{-CO-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{2-4}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-alquilo C}_{1-4}\text{-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-C(NH)-NH-alquilo C}_{1-6}\text{-NH-CO-}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-O-CO-}$,

alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-, HOCO-alquilo C₁₋₄-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CN- y H₂NC(NH)NH-alquilo C₁₋₆-CO-,

5 o

R¹ se selecciona entre un grupo de fórmulas enumeradas a continuación, (c1) a (c5):



10 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

También son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IC.1) en la que

15 A indica un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-,

L indica un grupo en puente -CO-NH-alquilo C₂₋₆-NH-CO-,

20 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

También son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IB) en la que

25 R^{1b} indica alquilo C₁₋₄,

y

R^{1s} indica alquilo C₁₋₆,

30 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, opcionalmente en forma de los hidratos, solvatos o profármacos de los mismos y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

35 También son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IC.1) en la que

L indica un grupo en puente -CO-NH-alquilo C₂₋₆-NH-CO-,

40 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, opcionalmente en forma de los hidratos, solvatos o profármacos de los mismos y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

También se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), en la que

45 A indica -CH₂CH₂-.

Una realización adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como un medicamento, preferiblemente los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1)

- 5 Una realización adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), preferiblemente los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de enfermedades o dolencias respiratorias, y enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.

- 10 Se prefieren los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), preferiblemente los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis causada por infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (COPD), asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquiectasia, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edema pulmonar, neumonitis de diferentes orígenes, por ejemplo, inducida por radiación o causada por aspiración o neumonitis infecciosa, preferiblemente bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis, bronquitis obstructiva crónica (COPD), asma (intrínseca o alérgica), fibrosis quística y asma pediátrica, preferiblemente bronquitis crónica, COPD y fibrosis quística.

- 20 Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 Una realización adicional de la presente invención es combinaciones de medicamentos que contienen, además de uno o más compuestos de acuerdo con la invención, como sustancias activas adicionales, uno o más compuestos seleccionados entre las categorías de inhibidores adicionales de ENaC, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de MAP-quinasa, inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS, inhibidores de SYK y reguladores transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y potenciadores de CFTR, preferiblemente VX-770 y VX-809, o combinaciones dobles o triples de los mismos.

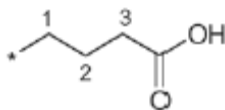
30 4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADOS

- Los términos no definidos específicamente en este documento deberían tener los significados que les otorgaría un experto en el arte a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, tal como se utiliza en la especificación, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se siguen las siguientes convenciones. En los grupos, radicales o unidades estructurales definidos a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica antes del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo o radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

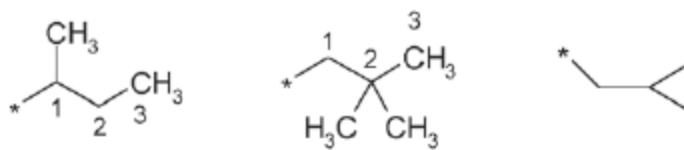
- 40 En general en grupos individuales como HO, H₂N, OS, O₂S NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el experto en el arte puede véase el(los) punto(s) de unión de radicales a la molécula a partir de las valencias libres del mismo grupo. Para los grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último o primer subgrupo llamado unido con guion al final es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃-" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

- 50 Cuando un compuesto de la presente invención se representa en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia prevalecerá la fórmula. Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar que el enlace está conectado a la molécula central como se define.

Por ejemplo, el término "grupo 3-carboxipropilo" representa el siguiente sustituyente:



- 55 en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos grupo "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" o "ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



El asterisco se puede usar en las subfórmulas para indicar que el enlace está conectado a la molécula de núcleo como se define.

5 Muchos de los siguientes términos se pueden usar repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente el uno del otro.

10 A menos que se indique específicamente, de acuerdo con la invención, una fórmula o nombre químico dado abarcará tautómeros y todos los isómeros estereo, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde tales isómeros y enantiómeros existen, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

20 El término "sustituido" como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

25 Por el término "opcionalmente sustituido" se entiende dentro del alcance de la invención el grupo mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido con un grupo de menor peso molecular. Los ejemplos de grupos de bajo peso molecular considerados químicamente significativos son grupos que constan de 1-200 átomos. Preferiblemente, tales grupos no tienen ningún efecto negativo sobre la eficacia farmacológica de los compuestos. Por ejemplo, los grupos pueden comprender:

- Cadenas de carbono de cadena lineal o ramificada, opcionalmente interrumpidas por heteroátomos, opcionalmente sustituidos por anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.
- 30 • Sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos, que a su vez pueden ser sustituidos por grupos funcionales.
- Un número de sistemas anulares aromáticos o no aromáticos que consiste en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos que pueden estar unidos por una o más cadenas de carbono, opcionalmente interrumpidas por heteroátomos, opcionalmente sustituidos por heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.

40 La expresión "tratamiento" o "terapia" significa tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado una o más de dichas afecciones en forma manifiesta, aguda o crónica, incluido el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente la condición o para retrasar la progresión de la indicación en la medida de lo posible, dependiendo de la condición y la gravedad de la misma. De este modo, la expresión "tratamiento de una enfermedad" como se usa en este documento significa la gestión y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, condición o trastorno. El propósito del tratamiento es combatir la enfermedad, condición o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, condición o trastorno, así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociados con la enfermedad, condición o trastorno.

45 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son apropiados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoníaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis (etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxiethyl)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1- (2-hidroxiethyl) -pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina (2,2', 2"-nitrilotris (etanol)), trometamina, hidróxido de zinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adipico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico,

ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoséptico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactérico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-pirrolutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Se pueden formar otras sales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. (también véase Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19). Cuando no está presente un residuo básico tal como una amina sino un compuesto de amonio cuaternario, los aniones correspondientes, por ejemplo, a los ácidos enumerados anteriormente pueden proporcionar contraiones farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos son hidrógeno carbonato, carbonato y carbonato x0.5. Como apreciará la persona experta, las sales que incluyen iones potencialmente plurivalentes pueden existir en diferentes relaciones estequiométricas, dependiendo de si el ion plurivalente está presente en una forma de carga única o múltiple. Por ejemplo, el estado de carga de un ácido polivalente dependerá del grado de su desprotonación.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos

Las sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

Como se usa en este documento, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos después de procedimientos metabólicos dentro del cuerpo convirtiéndolo en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que provoca a un metabolito farmacológicamente activo, aunque no es activo (esto es, un precursor inactivo).

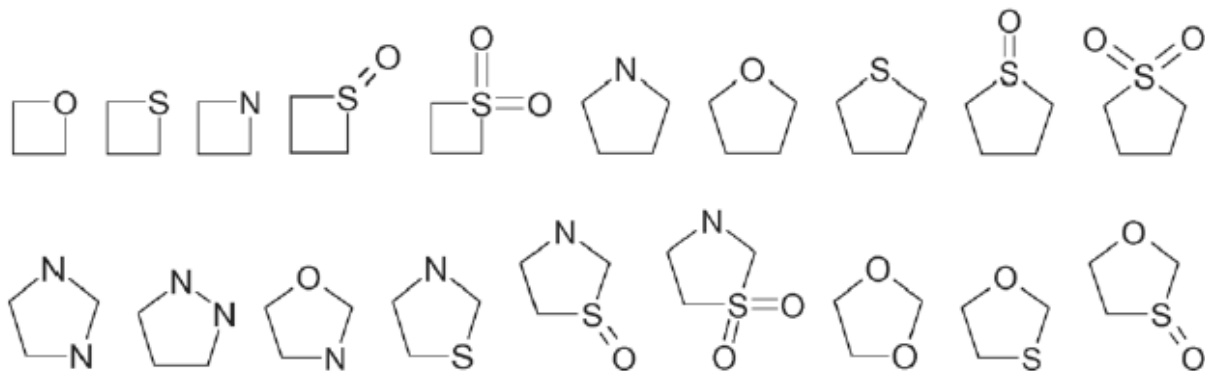
Los términos "profármaco" o "derivado de profármaco" significan un derivado, portador o precursor unido covalentemente del compuesto original o sustancia farmacológica activa que experimenta al menos alguna biotransformación antes de exhibir su(s) efecto(s) farmacológico(s). Tales profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente o de otros modos convertibles y se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o mediante activación mediante oxidación como en el caso de grupos tioéter. Los profármacos más comunes incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos originales. El profármaco está formulado con los objetivos de estabilidad química mejorada, aceptación y cumplimiento del paciente mejorados, biodisponibilidad mejorada, duración prolongada de la acción, selectividad de órganos mejorada, formulación mejorada (por ejemplo, hidrosolubilidad aumentada) y/o efectos secundarios reducidos (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos tienen actividad biológica débil o nula y son estables en condiciones normales. Los profármacos se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos originales usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, cada uno de los cuales se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

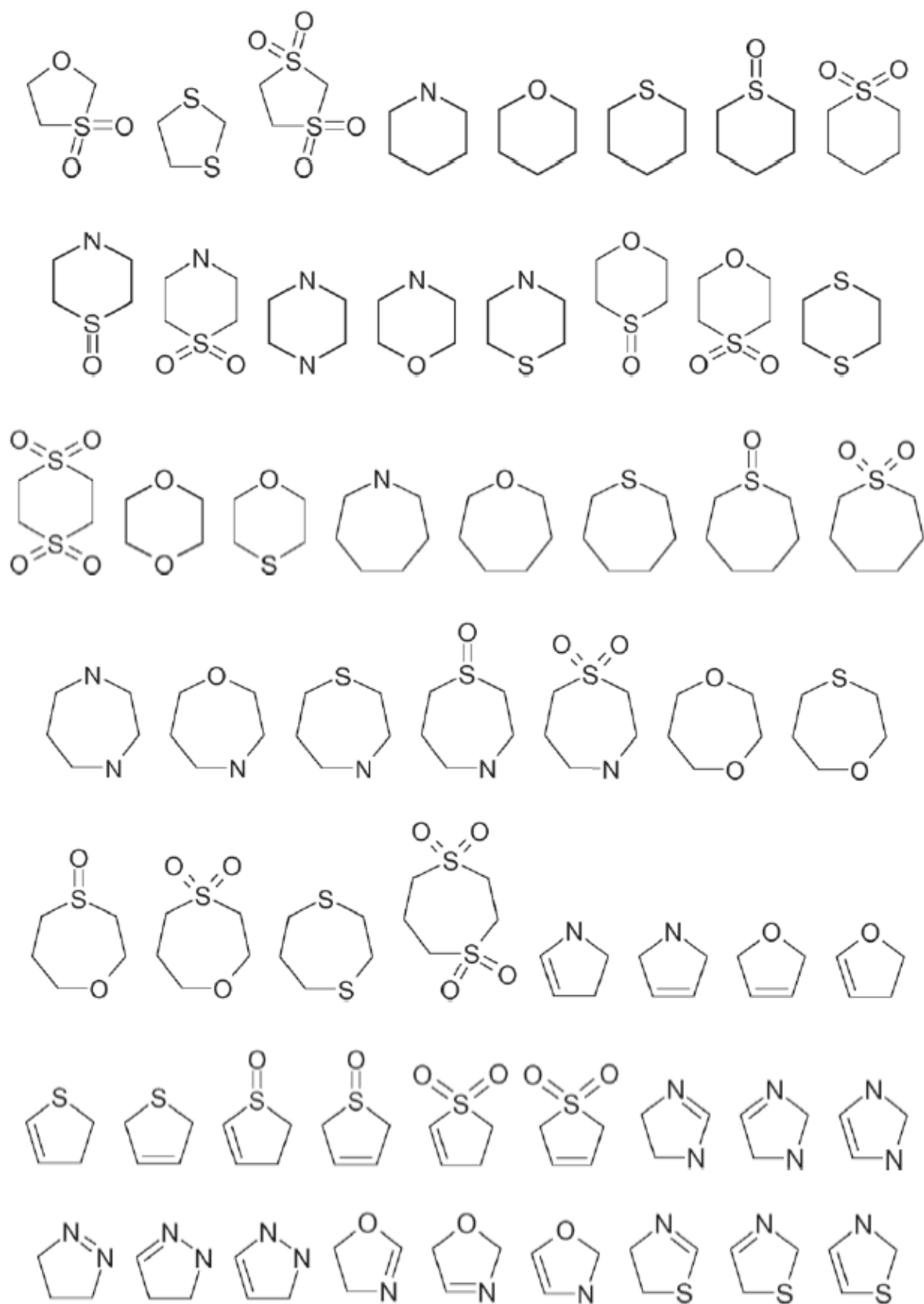
El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa un profármaco de un compuesto de la invención que está dentro del alcance de un juicio médico sólido, apropiado para usar en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

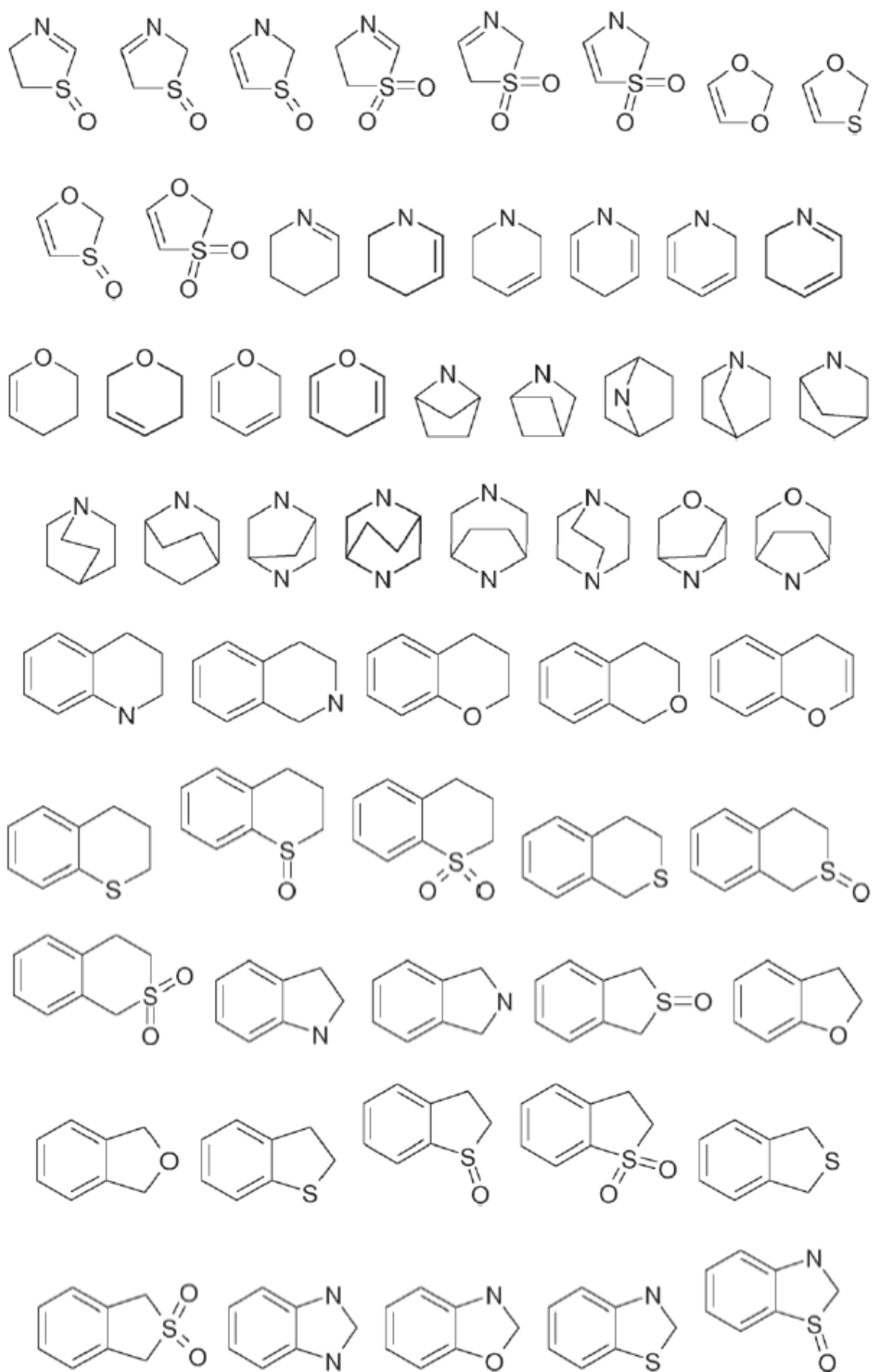
El término "arilo" como se usa en este documento, solo o en combinación con otro radical, indica un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que se puede fusionar adicionalmente a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

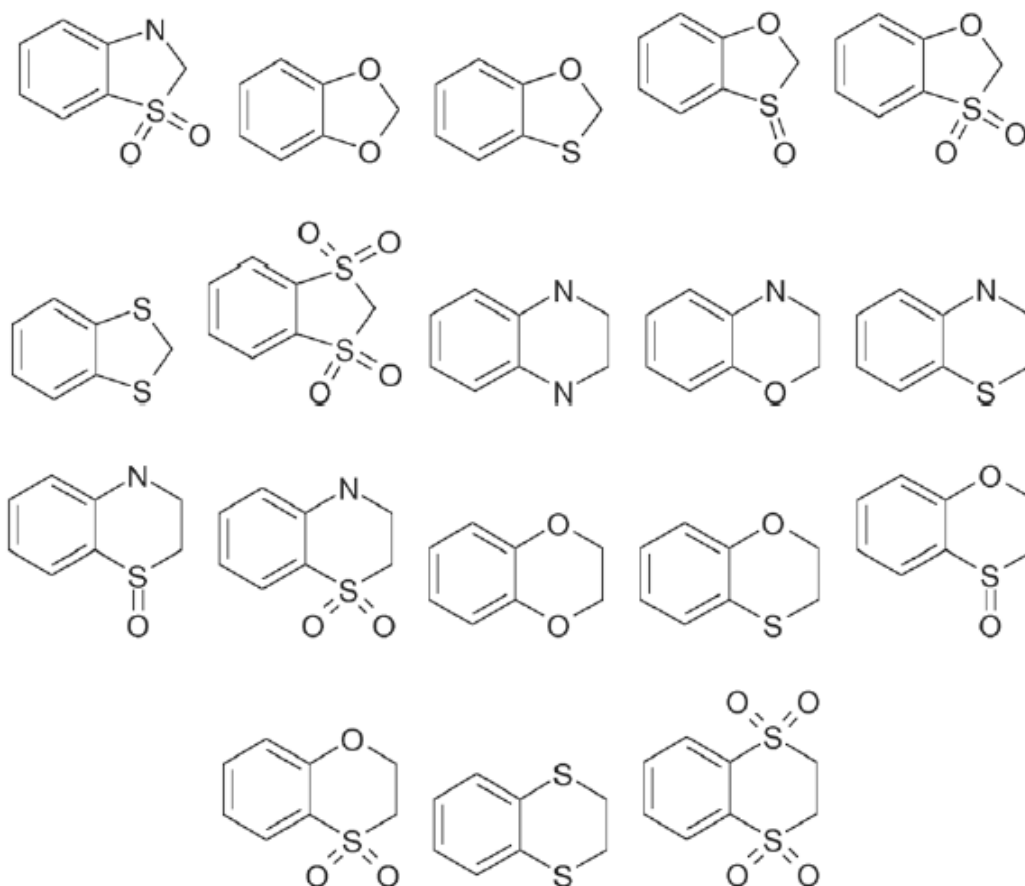
El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" significa un sistema de anillo mono o policíclico saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, en donde r = 0, 1 o 2, que consiste en 3 a 14 átomos en el anillo. El término "heterociclo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

- 5 De este modo, el término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:



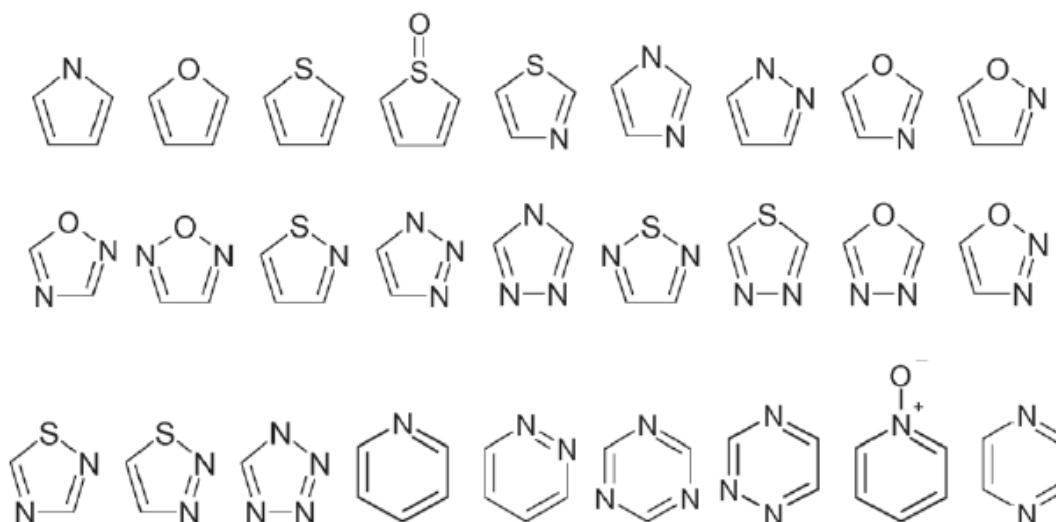


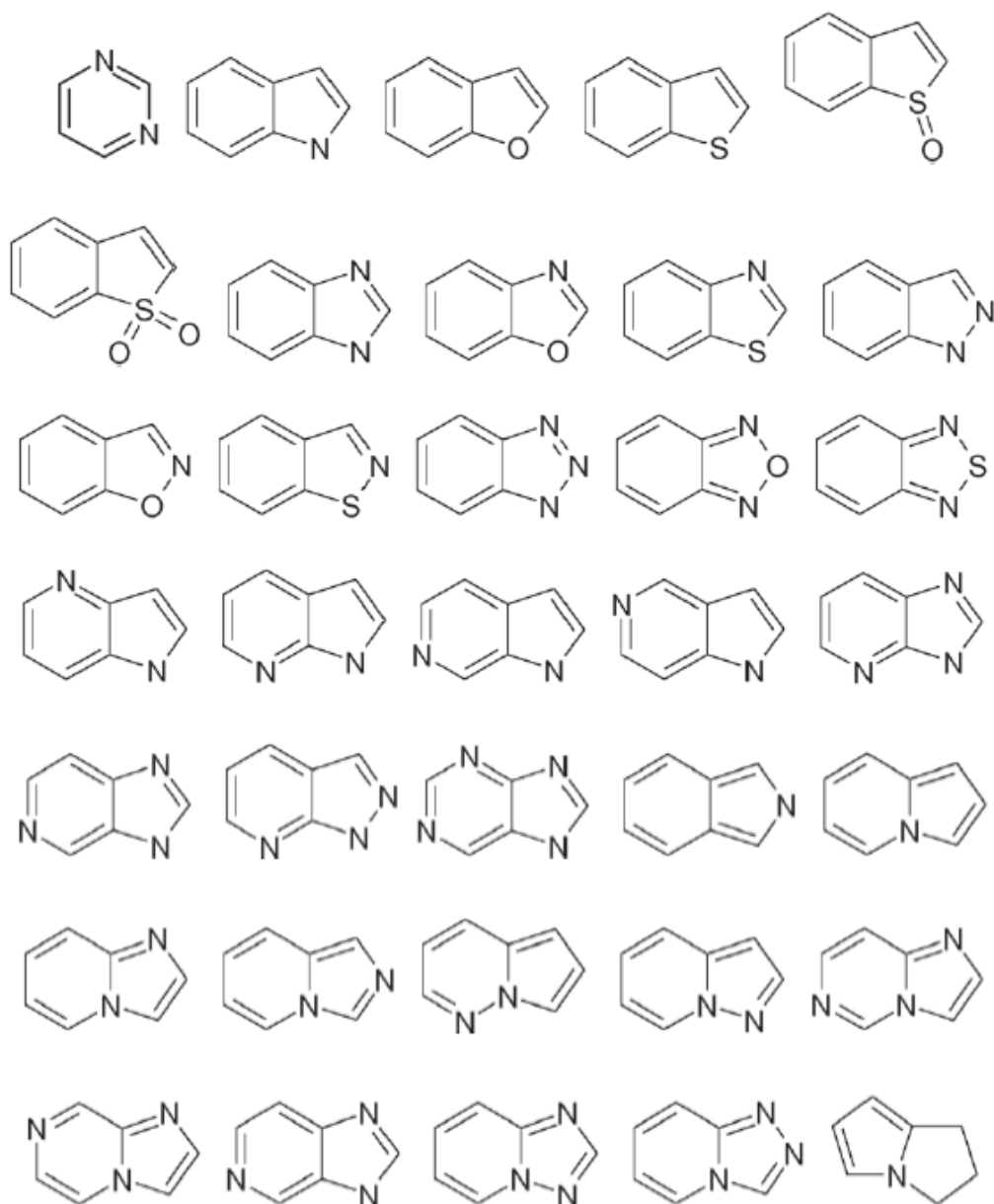




- 5 El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono o policíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, en el que r = 0, 1 o 2, que consiste en 5 a 14 átomos en el anillo en el que al menos uno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

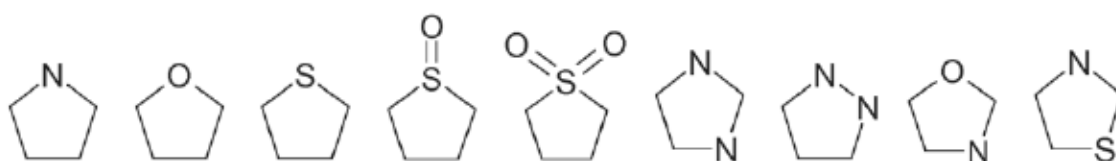
- 10 De este modo, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:

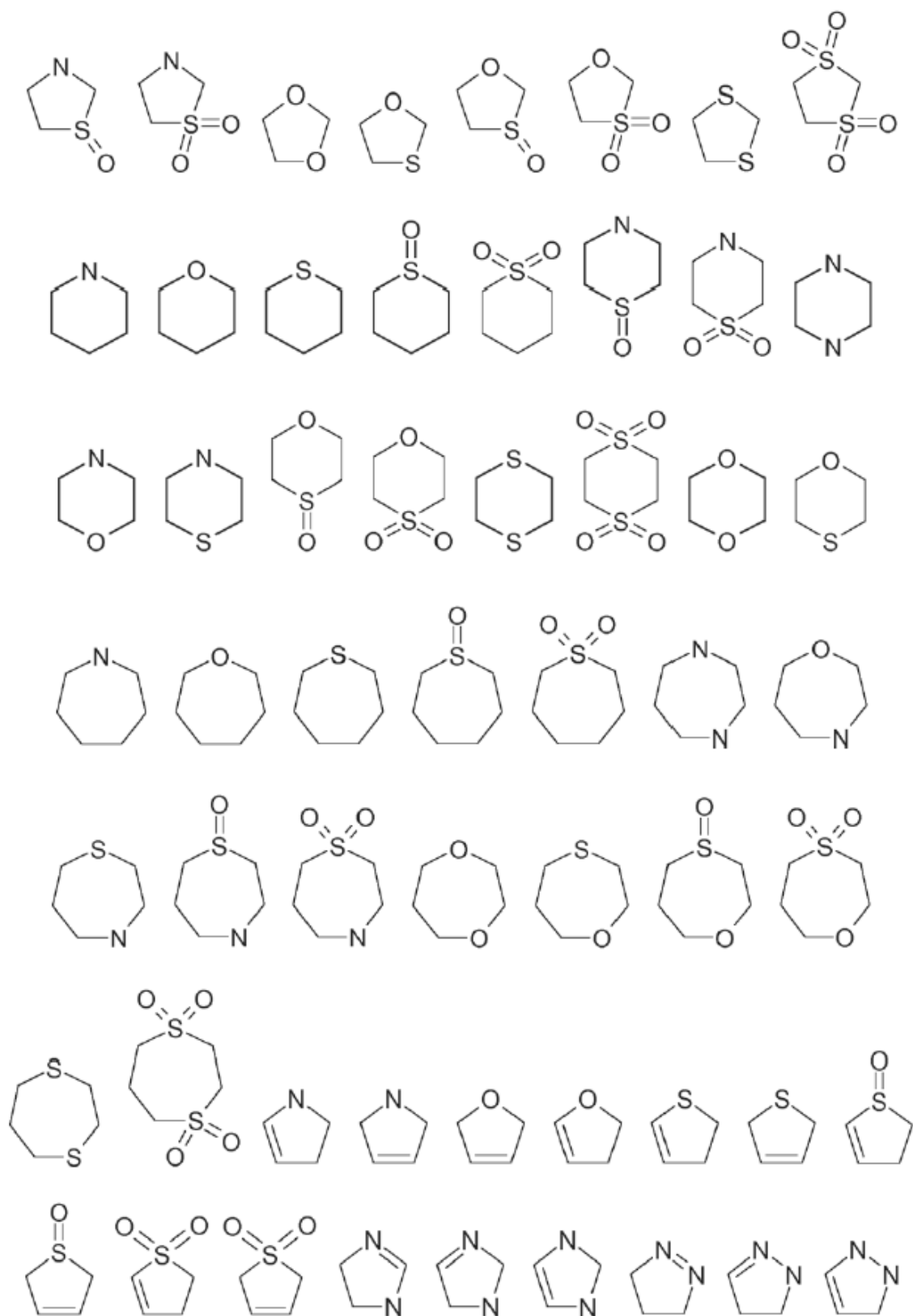


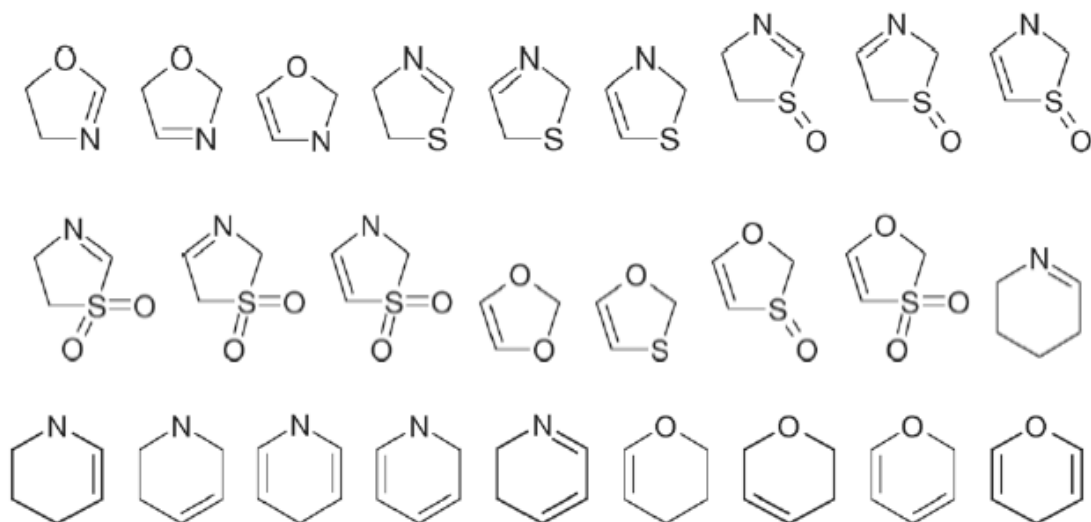


5 El término "heterociclilo C₅₋₇ monocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_r, en el que r = 0, 1 o 2, que consiste en 5 a 7 átomos en el anillo. El término "heterociclilo C₅₋₇ monocíclico" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

10 De este modo, el término "heterociclilo C₅₋₇ monocíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:

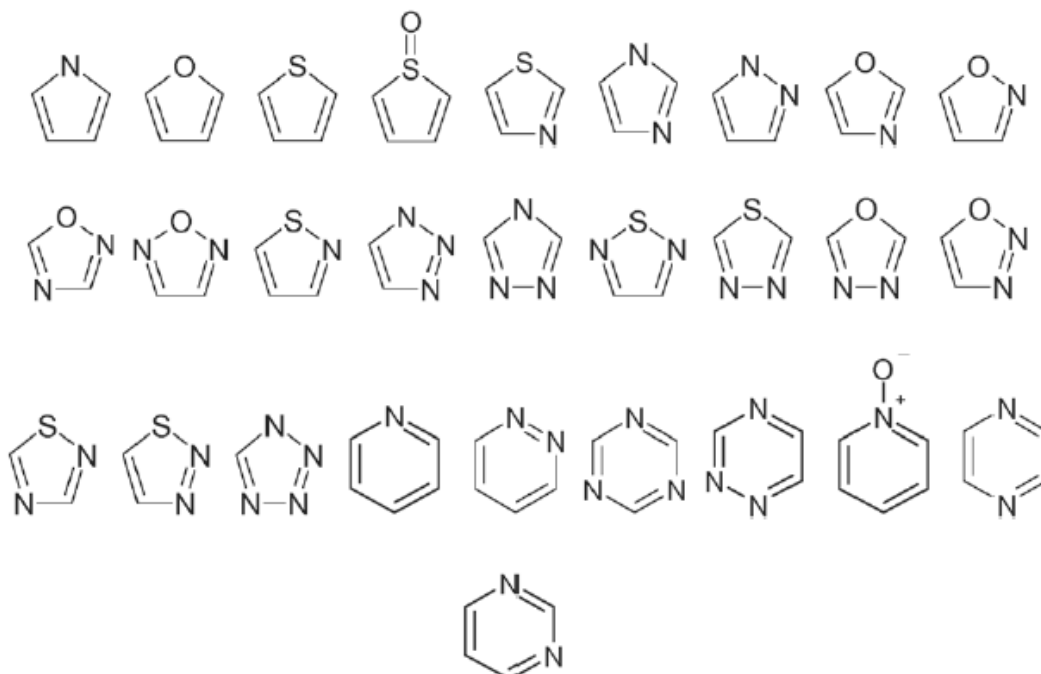






5 El término "heteroarilo C_{5-6} monocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$, en donde $r = 0, 1$ o 2 , que consiste en 5 o 6 átomos del anillo en el que al menos uno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heteroarilo C_{5-6} monocíclico" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

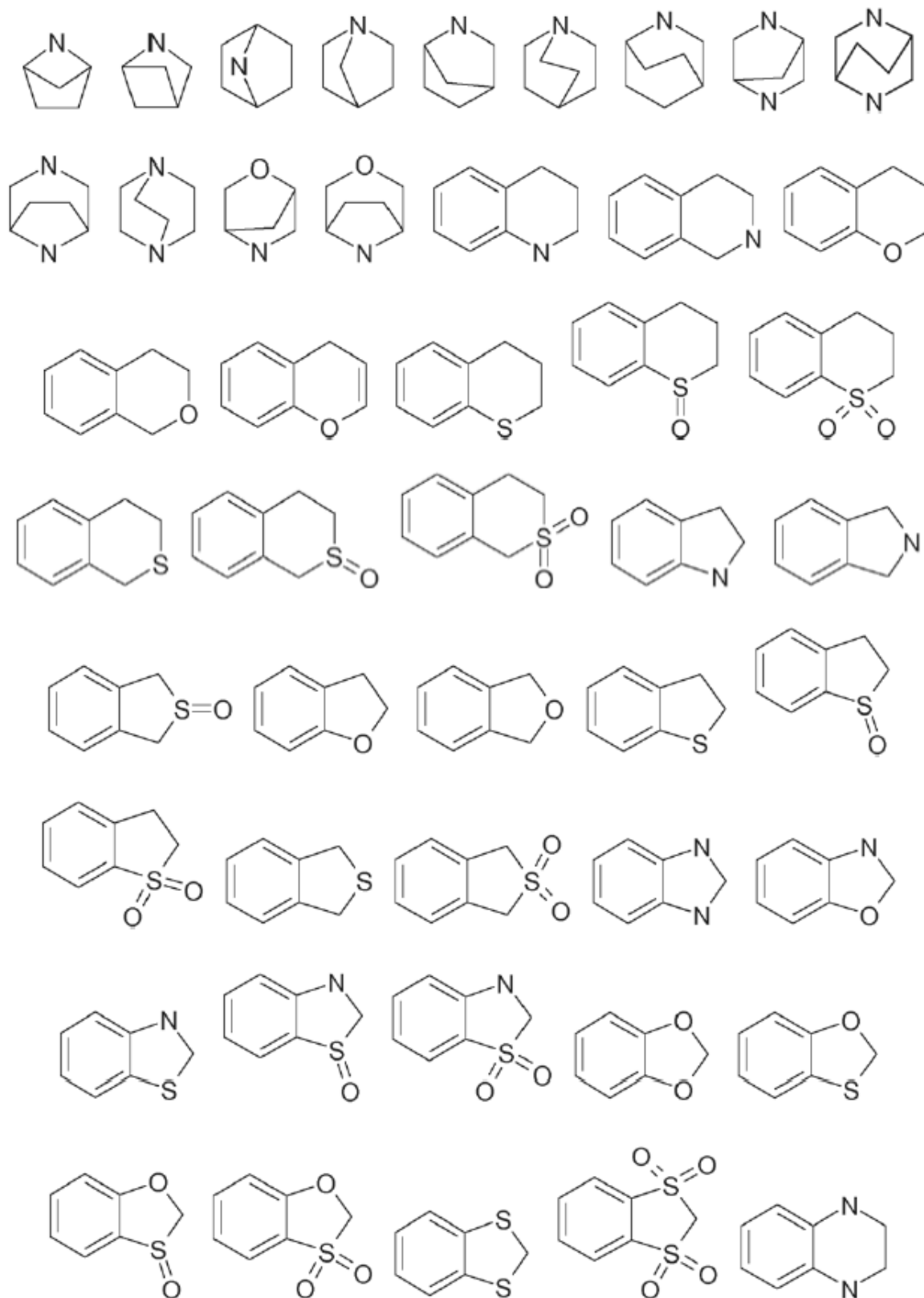
10 De este modo, el término "heteroarilo C_{5-6} monocíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:

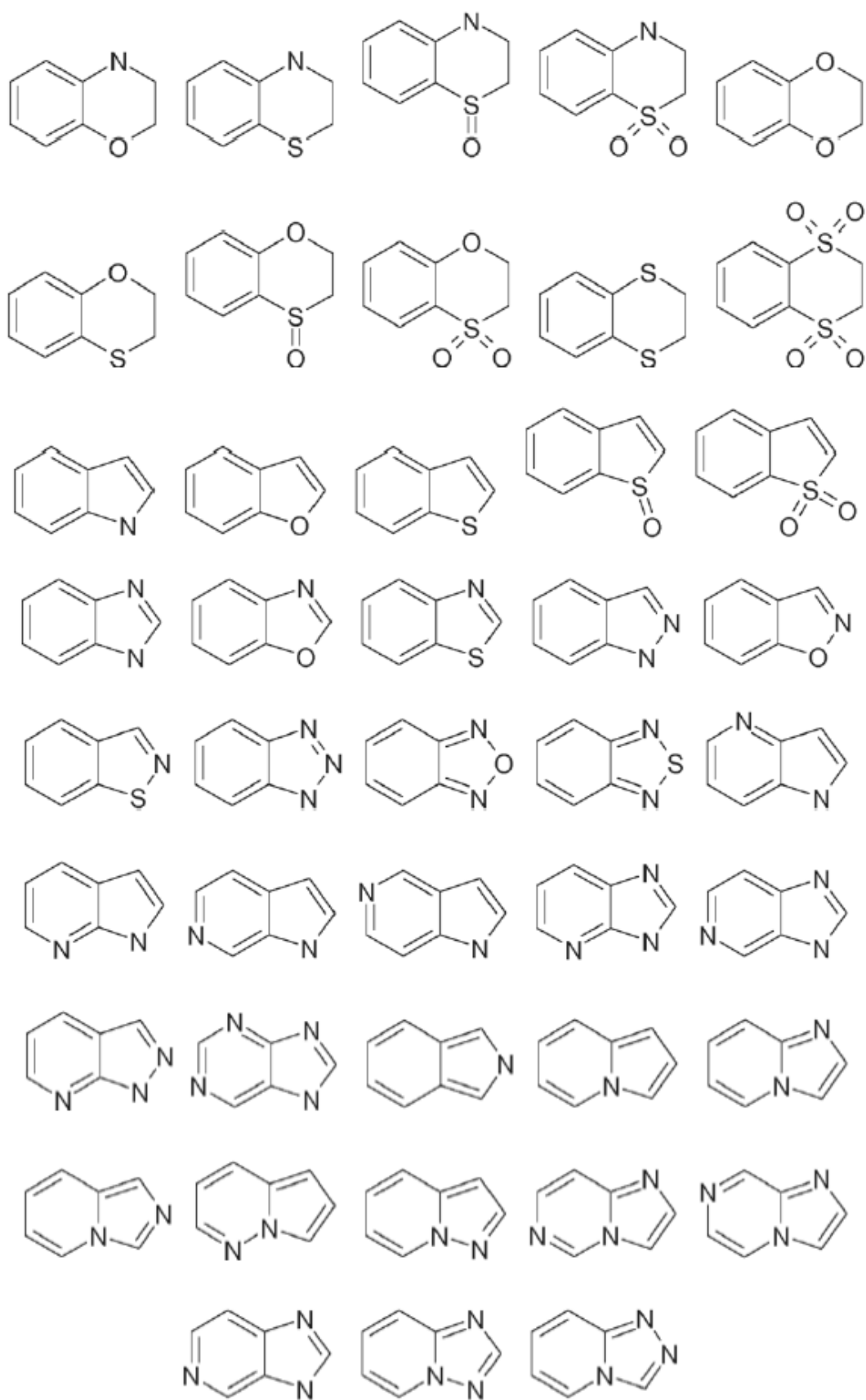


15 El término "heterociclilo C_{8-10} bicíclico" significa un sistema de anillo bicíclico saturado o insaturado que incluye sistemas de anillos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$, en donde $r = 0, 1$ o 2 , que consiste en 8 a 10 átomos en el anillo en el que los heteroátomos son opcionalmente parte del anillo aromático. El término "heterociclilo C_{8-10} bicíclico" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

20

De este modo, el término "heterociclilo C₈₋₁₀ bicíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas.





El término "especie alineada de arilo o heterocicilo" como se usa en este documento, ya sea solo o en combinación con otro sustituyente en el que la especie alineada se presenta como una alineación aril-het (a), un het-aril (b) o un het-het (c) significa un sustituyente monovalente derivado por la eliminación de un hidrógeno de un sistema aromático monocíclico o sistemas aromáticos multicíclicos que contienen átomos de carbono, que están alineados a un heterociclo saturado o insaturado (incluido aromático) de cinco, seis o siete miembros que contienen átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre o un heterociclo saturado o insaturado (incluido aromático) de cinco, seis o siete miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está alineado a un sistema aromático monocíclico o sistemas aromáticos multicíclicos que contienen átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está alineado a un heterociclo saturado o insaturado (incluido aromático) de cinco, seis o siete miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos apropiados de una especie alineada de arilo o het incluyen: quinolinilo, 1-indoilo, 3-indoilo, 5-indoilo, 6-indoilo, indolizínilo, bencimidazilo o purínilo.

El término "halógeno", como se usa en este documento, significa un sustituyente halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, indica un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃CCH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃CCH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

El término "cicloalquilo C_{3-n}", en el que n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical indica un radical hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado con 3 a n átomos de carbono. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En todos los casos de contradicciones entre la estructura y su estructura de denominación prevalecerá.

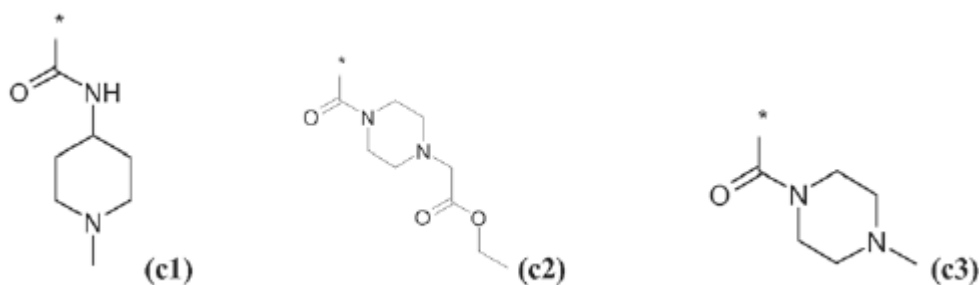
5. MODALIDADES PREFERIDAS

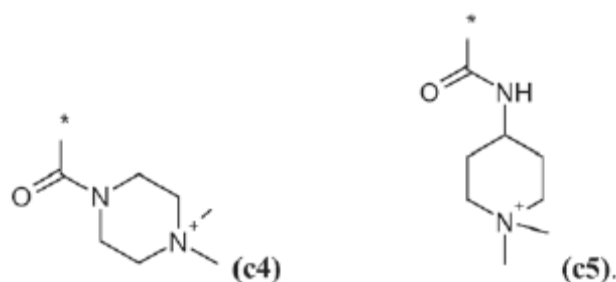
El símbolo A indica un enlace o se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, preferiblemente un enlace, -CH₂- y -CH₂CH₂-.

El sustituyente R¹ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-SO₂-, alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-, H₂N-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, Fenil-CO-, Fenil-CH₂-CO-, Fenil-CH₂-, alquilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₄-CO-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)N⁺-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₂₋₄-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-C(NH)-NH-alquilo C₁₋₆-NH-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-, HOCO-alquilo C₁₋₄-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CN- y H₂NC(NH)NH-alquilo C₁₋₆-CO-,

También se prefiere que R¹ se seleccione entre un grupo de fórmulas enumeradas a continuación, (c1) a (c5):





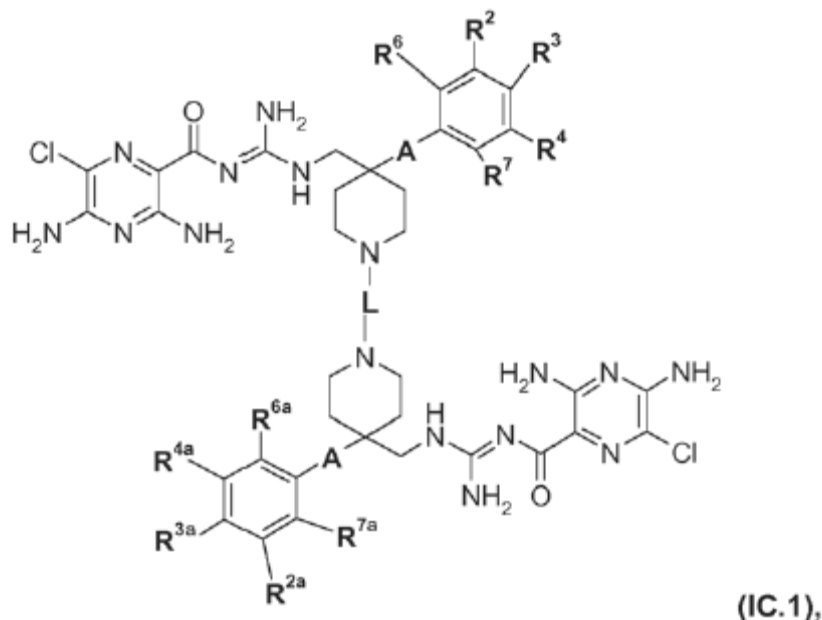
También el R^1 preferido indica hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-4}-SO_2-$, alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, H_2N-CO- , H_2N -alquilo $C_{1-4}-$, H_2N -alquilo $C_{1-4}-CO-$, H_2N -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, Fenil- $CO-$, Fenil- CH_2-CO- , Fenil- CH_2- , alquilo $C_{1-6}-CO-$, alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo $C_{1-4}-CO-$, $(CH_3)_2N$ -alquilo $C_{1-4}-$, $(CH_3)_2N$ -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, $(CH_3)_3N^+$ -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, $(CH_3)_3N^+$ -alquilo $C_{2-4}-$, $(CH_3)_3N^+$ -alquilo $C_{1-4}-CO-$, $H_2N-C(NH)-NH-C_{1-6}-NH-CO-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO$ -alquilo $C_{1-4}-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO$ -alquilo $C_{1-4}-CO-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO$ -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, alquilo $C_{1-6}-OCO-NH$ -alquilo $C_{1-4}-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO-NH$ -alquilo $C_{1-4}-CO-$, alquilo $C_{1-6}-O-CO-NH$ -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$, $HOCO$ -alquilo $C_{1-4}-$, $HOCO$ -alquilo $C_{1-4}-CO-$, $HOCO$ -alquilo $C_{1-4}-NH-CO-$ y H_2N-CN -.

El sustituyente R^{1s} indica alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo.

X^- indica cualquier anión que forma una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente seleccionada entre CF_3-COO- , $Cl-$, $I-$, $Br-$, $HCOO-$ y CH_3-COO- , más preferiblemente $Cl-$ y CF_3-COO- .

El sustituyente R^{1b} es alquilo C_{1-4} , preferiblemente metilo.

El símbolo L indica un grupo en puente $-CO-NH$ -alquilo $C_{2-6}-NH-CO-$, $-CO$ -alquilo $C_{1-6}-CO-$ o $-alquilo C_{2-6}-$, formando un compuesto de fórmula (IC.1), por lo que las entidades moleculares de fórmula (IC.1) conectadas por L pueden ser idénticas o diferentes,



Cualquiera de las definiciones de R^1 a R^7 descritas anteriormente se puede combinar entre sí para formar una realización de la invención.

6. PREPARACIÓN

Los siguientes métodos son apropiados para preparar los compuestos de fórmula general (IA), (IB) o (IC).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener usando métodos de síntesis que son conocidos para un experto en el arte y se describen en la literatura de síntesis orgánica. Los métodos generales para las etapas de protección y desprotección de grupos funcionales se describen, por ejemplo, en: Greene, T.W. and Wuts,

P.G.M. (eds.): Protective Groups in Organic Synthesis, third edition 1999; John Wiley and Sons, inc. Preferiblemente, los compuestos se obtienen análogamente a los métodos de preparación explicados más completamente a continuación, en particular como se describe en la sección experimental.

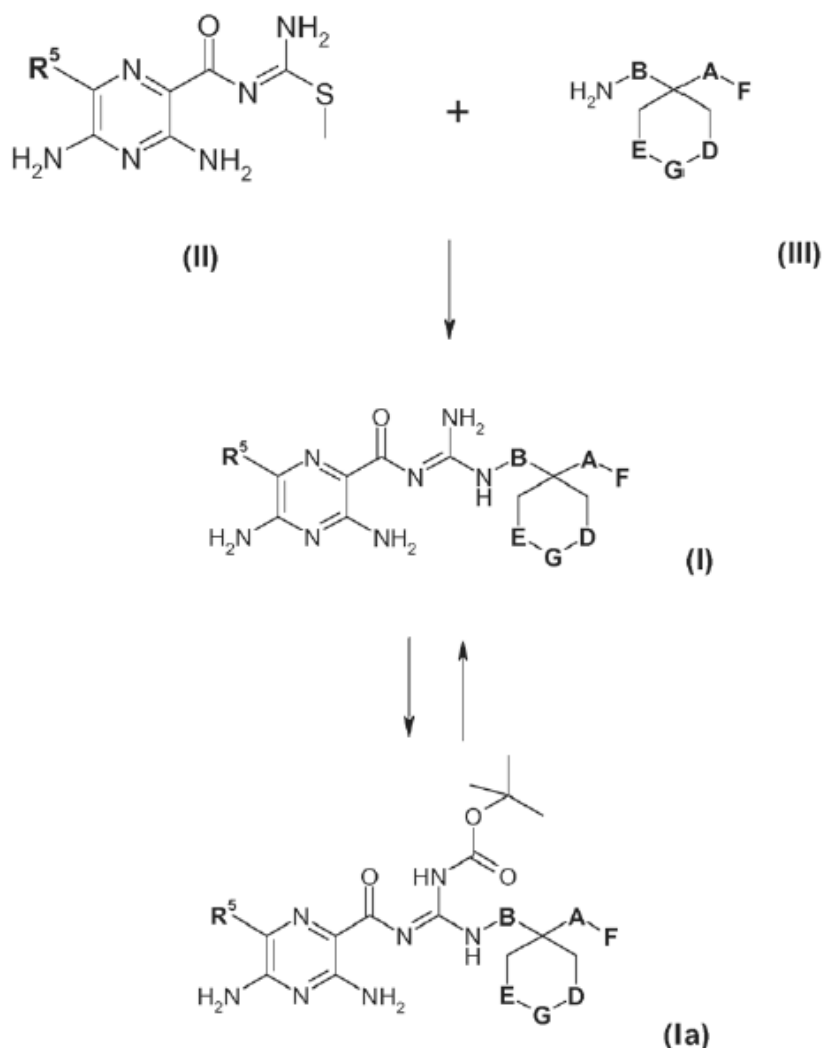
5 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar haciendo reaccionar S-metilisotiureas de fórmula (II) con aminas primarias de fórmula (III) en un solvente como THF, acetonitrilo o DMF o en una mezcla de solventes, preferiblemente en presencia de una base, especialmente cuando la amina primaria (III) se aplica como una sal de adición de ácido, preferiblemente entre 18 °C y 90 °C.

10 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (Ia) por reacción con BOC₂O en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, en un solvente como, por ejemplo, THF.

Los compuestos de fórmulas generales (I) y (Ia) se pueden modificar usando métodos de síntesis que son conocidos para el experto en el arte y se describen en la literatura de síntesis orgánica, preferiblemente por etapas de protección o desprotección del grupo funcional, o hidrogenaciones. Además, el grupo R¹ en compuestos de fórmula general (Ia) se puede modificar en condiciones no compatibles con el grupo acilguanidina presente en compuestos de fórmula general I, preferiblemente mediante alquilación de grupos amino terciarios para producir compuestos de amonio cuaternario.

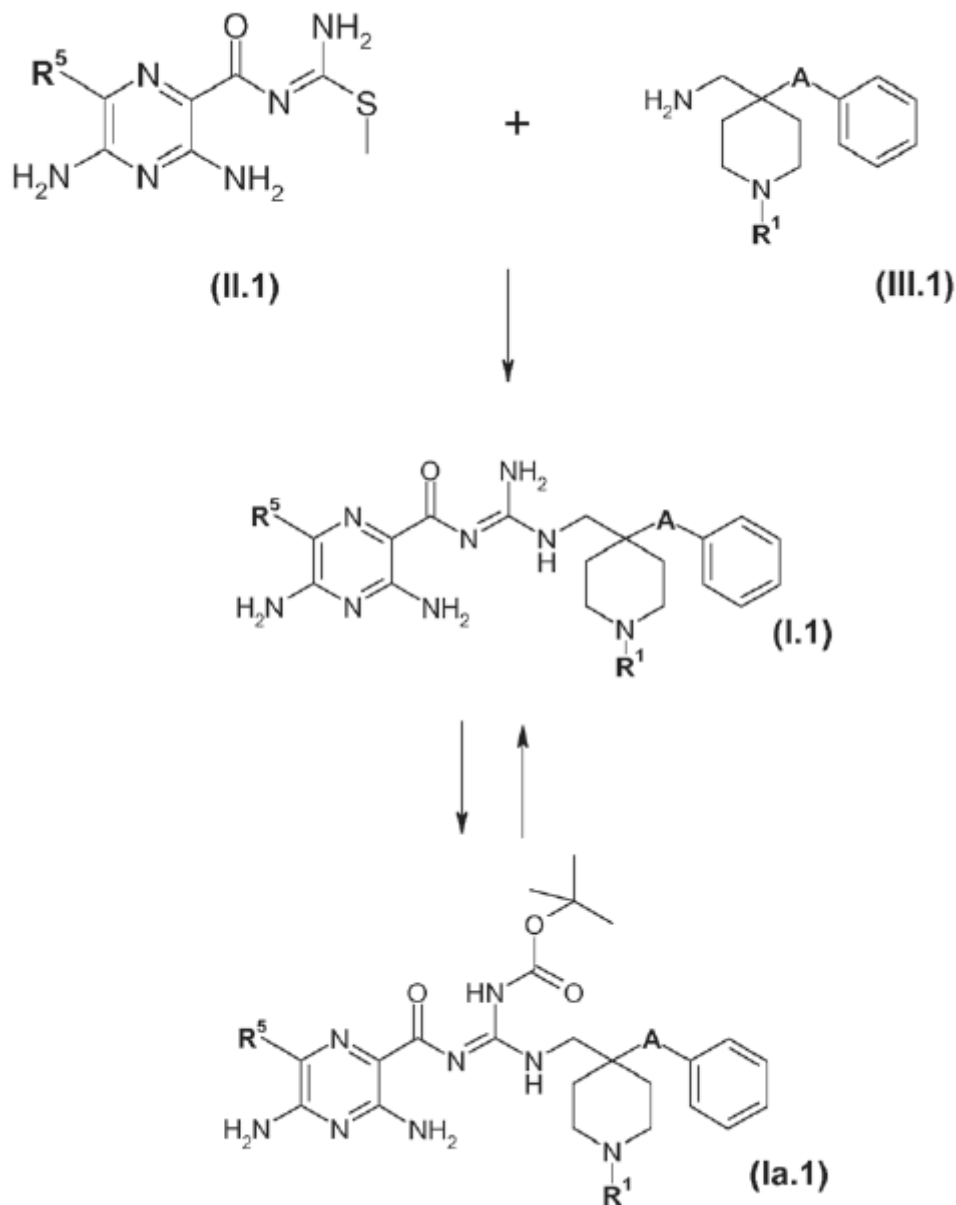
20 Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I) mediante la eliminación de la unidad estructural BOC en condiciones de desprotección ácida estándar.

Esquema 1:



Una realización preferida del esquema 1 es el esquema 1.1.

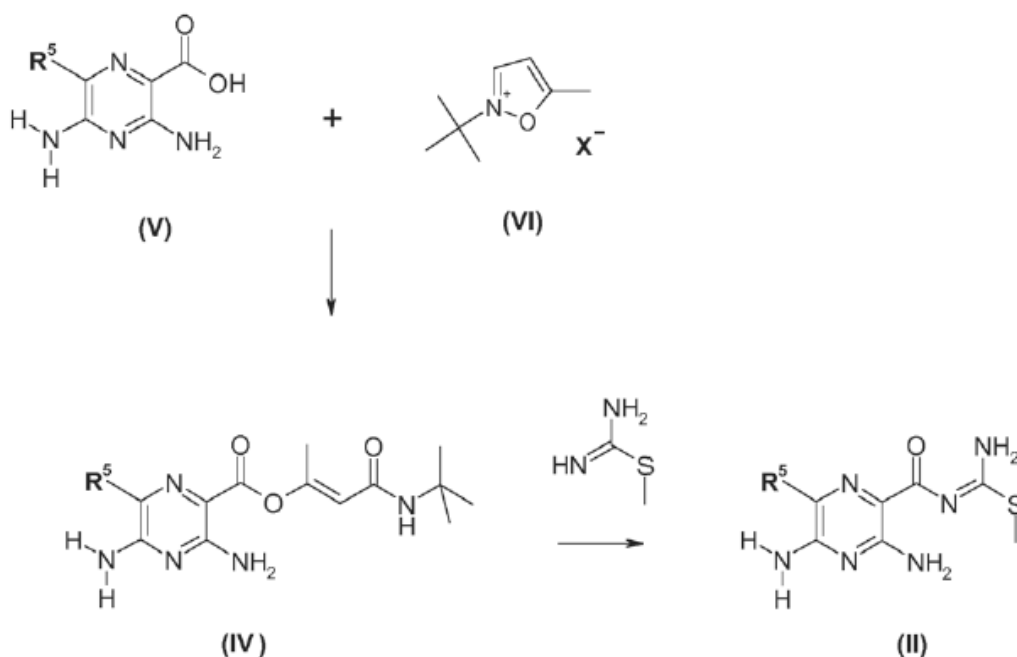
Esquema 1.1:



- 5 Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar haciendo reaccionar S-metilisotiurea (que puede generarse in situ a partir de su sal mediante la adición de una base) con un carboxilato de 1-(tert-butilcarbamoil) prop1-en-2-ilo de fórmula general (IV) en un solvente como DCM, THF o una mezcla de estos solventes, preferiblemente entre -10°C y 25°C .
- 10 Los compuestos de fórmula general (IV) se pueden preparar a partir del ácido carboxílico respectivo de fórmula general (V) y una sal de 2-tert-butil-5-metil-isoxazolio de fórmula general (VI), que se puede aplicar como una sal aislada (por ejemplo, la sal de hexafluorofosfato, $\text{X} = \text{PF}_6$) o generada in situ a partir de tert-butanol, 5-metilisoxazol y ácido trifluorometanosulfónico. La última reacción se realiza preferiblemente en un solvente como DMF o en una mezcla de solventes con la adición de trietilamina u otra base, preferiblemente mientras se enfría a 0 - 10°C .

15

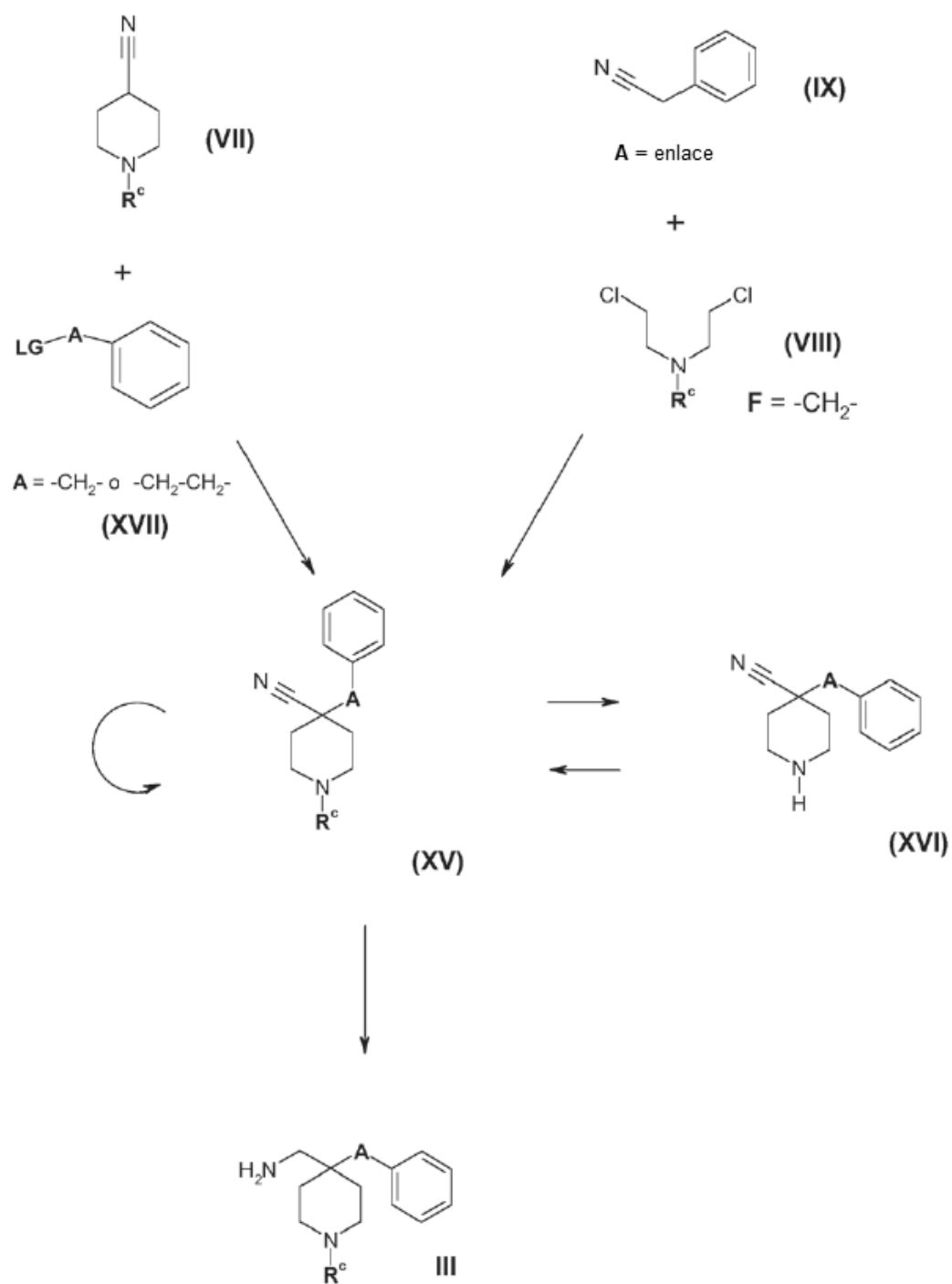
Esquema 2:

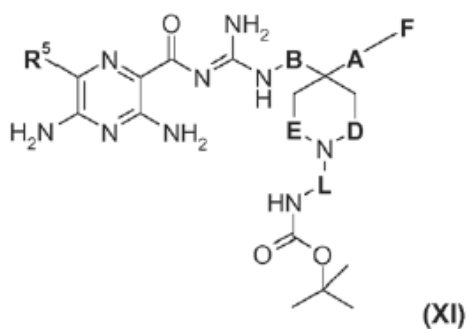
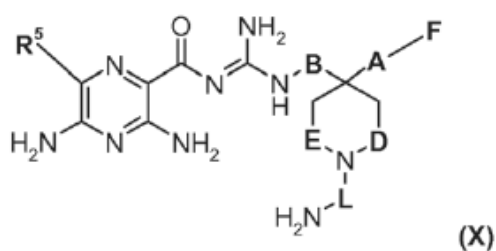


Los compuestos de fórmula general (III) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (XV) por reducción del grupo nitrilo, preferiblemente por hidrogenación con níquel-raney como catalizador a presión de hidrógeno en presencia de exceso de amoníaco en un solvente como, por ejemplo, metanol. El grupo R^c en compuestos de fórmula general (XV) se puede modificar usando métodos de síntesis que son conocidos para el experto en el arte y se describen en la literatura de síntesis orgánica, preferiblemente por etapas de protección o desprotección del grupo funcional, esterificaciones, amidaciones, o hidrogenaciones. Dependiendo de la naturaleza de R^c , esta unidad estructural se puede eliminar usando métodos de síntesis que son conocidos para los expertos en el arte y se describen en la literatura de síntesis orgánica, especialmente de la eliminación de grupos protectores para dar compuestos de fórmula general (XVI). Los compuestos de fórmula general (XVI) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (XV) usando métodos de síntesis que son conocidos para los expertos en el arte y se describen en la literatura de síntesis orgánica, especialmente mediante acilación, alquilación o aminación reductora.

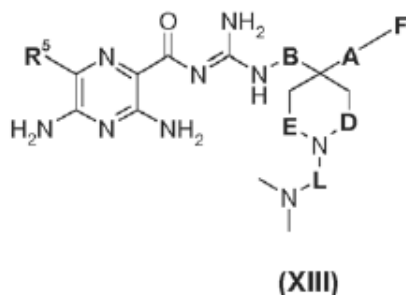
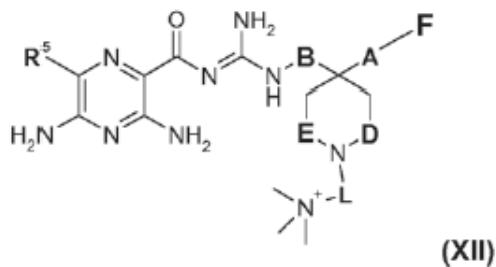
Los compuestos de fórmula general (XV), en la que D representa $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$ se pueden preparar por reacción de agentes alquilantes de fórmula general (VI) con 4-cianopiperidinas de fórmula general (VII) en un solvente como THF, en la que el compuesto de fórmula general (VII) se desprotona con una base, preferiblemente LDA, $n-BuLi$ o NaH , preferiblemente a una temperatura entre $-80^\circ C$ y $0^\circ C$ y en la que LG representa un grupo saliente, preferiblemente Cl, Br, I, mesilato o tosilato y en el que G representa una unidad estructural acilo, preferiblemente el grupo BOC. Los compuestos de fórmula general (XV), en la que A representa un enlace, se pueden preparar por doble alquilación de fenilacetoneitrilos de fórmula general (IX) con biscloroetilaminas de fórmula general (VIII) con la adición de una base, preferiblemente NaH en un solvente, preferiblemente DMF, en la que R^c representa una unidad estructural acilo, preferiblemente el grupo BOC.

Esquema 3:



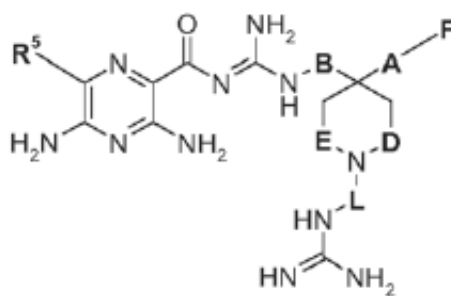


- 5 Los compuestos de fórmula general (X), en la que L representa una cadena con al menos 2 átomos de carbono, se pueden preparar por reacción de (XI) con un ácido preferiblemente TFA o HCl en un solvente como THF, dioxano, diclorometano, DMF o agua, preferiblemente a una temperatura entre 10 °C y 50 °C.



- 10 Los compuestos de fórmula general (XII), en la que L representa una cadena con al menos 2 átomos de carbono, se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que comience con (XIII) protegiéndolo con anhídrido de BOC, cuaternización con halogenuro de alquilo preferiblemente yoduro de alquilo en un solvente como acetona, THF, dioxano o diclorometano, preferiblemente a una temperatura entre 10 °C y 50 °C seguido de desprotección con ácidos.

15



(XIV)

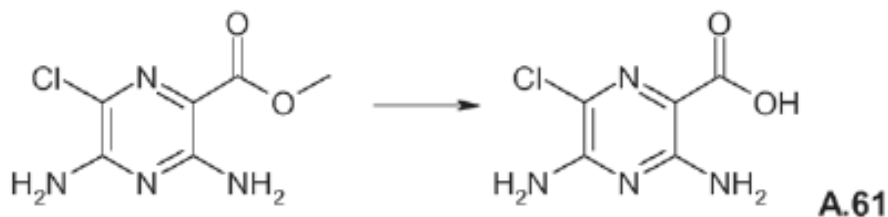
Los compuestos de fórmula general (XIV), en la que L representa una cadena con al menos 2 átomos de carbono, se pueden preparar mediante compuestos de reacción de fórmula general (X) con 1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida o S-metilisotiureas en DMF preferiblemente a una temperatura entre 50 °C y 90 °C.

7. EJEMPLOS

7.1 SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Intermedio A.61

Ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico



Una mezcla de 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (100 g; 494 mmol), metanol (1 l) y NaOH (6 mol/l en agua; 240 ml; 1.44 mol) se calentó a reflujo, durante 3 h. La mezcla se deja enfriar a r.t. y a continuación, se neutraliza mediante la adición de ácido clorhídrico (6 mol/l en agua, aproximadamente 240 mL). Se adiciona agua (200 mL). El precipitado formado se filtra completamente con succión, se lava con agua y se seca a 60 °C.

Rendimiento: 99.6 g (107% de la teoría)
C₅H₅ClN₄O₂

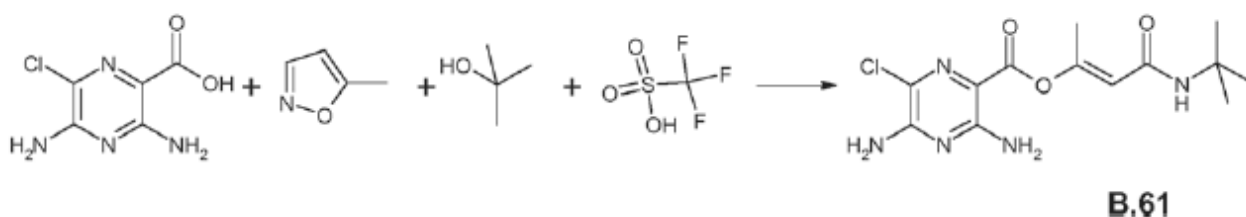
Espectro de masas ESI: m/z = 189 [M+H]⁺; m/z = 187 [M-H]⁻

Intermedio A.62

El ácido 3,5-diamino-6-bromopirazina-2-carboxílico se prepara a partir de 3,5-diamino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (que se prepara a partir de 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo como se describe en J.Med.Chem. 10 (1967) 66-75) análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del intermedio A.61.

Intermedio B.61

1-(*tert*-butilcarbamoil)prop-1-en-2-il 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato



B.61

Etapa 1:

Se enfría una mezcla de *tert*-butanol (21.0 mL; 226 mmol) y 5-metilisoxazol (18.0 mL; 221 mmol) con un baño de hielo. Se adiciona ácido trifluorometanosulfónico (20.0 mL; 221 mmol) gota a gota con enfriamiento continuo. La

Etapa 2:

A una solución o suspensión de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Intermedio A.61; 14.0 g; 74.2 mmol) y trietilamina (31.0 mL; 222 mmol) en DMF (100 mL) se le adiciona la mezcla preparada en la etapa 1. La mezcla resultante se agita durante 4 horas a r.t.. Se adiciona agua helada con agitación. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 65 °C para producir el compuesto base.

Rendimiento: 18.2 g (75% de la teoría)

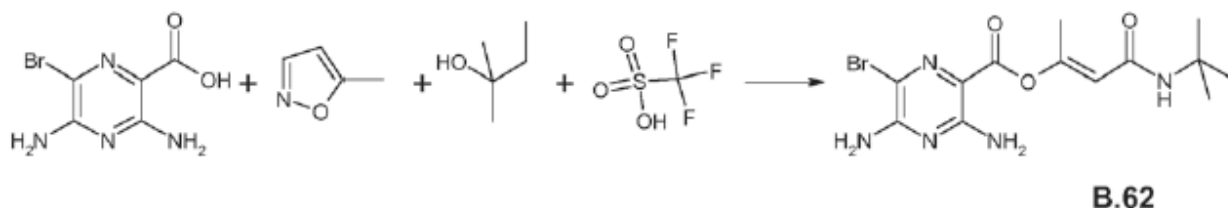
$C_{13}H_{18}ClN_5O_3$

TLC (Sílica; DCM/MeOH 9:1): $R_f = 0.4$

Espectro de masas ESI: $m/z = 328 [M+H]^+$; $m/z = 326 [M-H]^-$

Intermedio B.62

1-(2-metil-2-butil-carbamoil)prop-1-en-2-il 3,5-diamino-6-bromopirazina-2-carboxilato



Etapa 1:

Se enfría una mezcla de 2-metil-2-butanol (5.75 mL; 51 mmol) y 5-metilisoxazol (4.42 mL; 51 mmol) con un baño de hielo. Se adiciona ácido trifluorometanosulfónico (4.84 mL, 54 mmol) gota a gota con enfriamiento continuo. La mezcla resultante se agita durante la noche sin enfriamiento adicional.

Etapa 2:

A una solución o suspensión de ácido 3,5-diamino-6-bromopirazina-2-carboxílico (Intermedio A.62; 5.00 g; 21.5 mmol) y trietilamina (7.48 mL; 54 mmol) en DMF (50 mL) enfriado con un baño de hielo se adiciona gota a gota la mezcla preparada en la etapa 1. La mezcla resultante se agita durante 4 h a r.t., a continuación, se vierte en agua con hielo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 50 °C para producir el compuesto base.

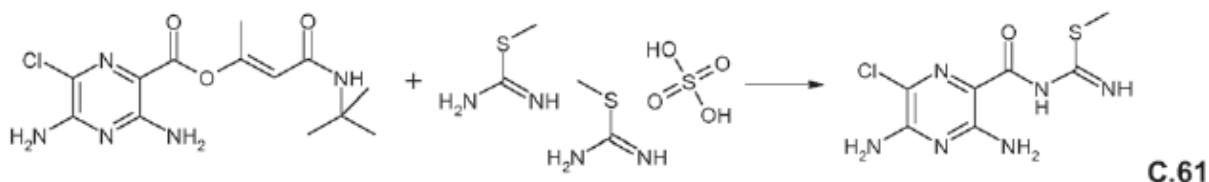
Rendimiento: 7.53 g (91% de la teoría)

$C_{14}H_{20}BrN_5O_3$

Espectro de masas ESI: $m/z = 386 [M+H]^+$; $m/z = 384 [M-H]^-$

Intermedio C.61

3,5-diamino-6-cloro-*N*-[(metilsulfanil)methanimidoyl]pirazina-2-carboxamida



A NaOH (1 mol/l en agua; 9.2 mL; 9.2 mmol) se le adiciona *S*-metilisotiurea sulfato (1.78 g; 6.1 mmol). La mezcla se agita hasta que se alcanza la solución completa. TBME/THF (1: 1; 30 mL) y a continuación, se adicionan 1-(*tert*-butylcarbamoyl) prop-1 en-2-il 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato (Intermedio B.61, 2.00 g, 6.10 mmol) y el la mezcla se agita a r.t., durante la noche, a continuación, se adiciona agua (6 mL). El precipitado formado se filtra completamente con succión, se lava sucesivamente con agua, metanol y a continuación, con éter dietílico y a continuación, se seca a 50 °C para producir el compuesto base.

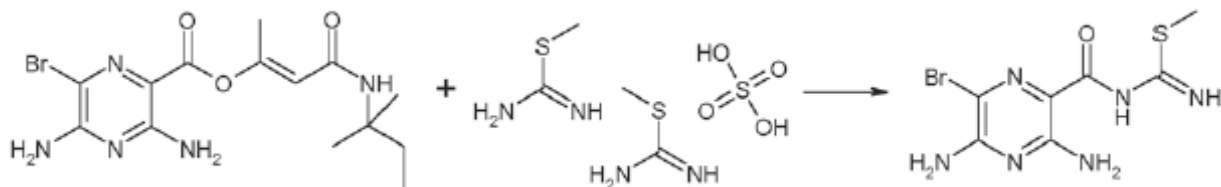
Rendimiento: 1.33 g (84% de la teoría)
 $C_7H_9ClN_6OS$

Espectro de masas ESI: $m/z = 261 [M+H]^+$; $m/z = 259 [M-H]^-$

Intermedio C.62

3,5-diamino-6-bromo-*N*-[(metilsulfanil)metanimidoil]pirazina-2-carboxamida

5



C.62

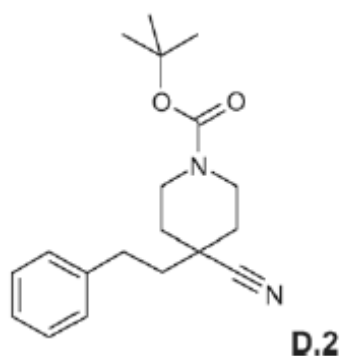
10

A NaOH (1 mol/l en agua, 30 mL, 30 mmol) se le adiciona S-metilisotiurea sulfato (5.42 g; 19.5 mmol.) La mezcla se agita hasta que se alcanza la solución completa. Se adicionan TBME/THF (1:1; 100 mL) y a continuación, 1-(2-metil-2-butil- carbamoil) prop-1-en-2-il 3,5-diamino-6-bromopirazina-2-carboxilato (Intermedio B.62; 7.52 g; 19.5 mmol) y la mezcla se agita a r.t. durante la noche, a continuación, se adiciona agua (100 mL). El precipitado formado se filtra con succión, se lava con THF/agua (1:2) y a continuación, se seca a 50 °C para producir el compuesto base.

Rendimiento: 5.44 g (92% de la teoría)
 $C_7H_9BrN_6OS$

Espectro de masas ESI: $m/z = 305 [M+H]^+$

15 D.2



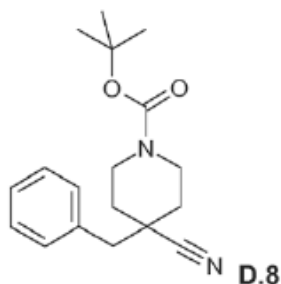
D.2

20

A una solución de 21.10 g de di-isopropilamina en 300 mL de THF anhidro se le adicionan gota a gota 83.7 mL de una solución 2.5 M de n-butil litio en THF a -78 °C. La solución resultante se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se adiciona gota a gota una solución de 40.00 g de 1-N-BOC-4-cianopiperidina en 300 mL de THF. Después de 1 hora de agitación, se adicionan gota a gota 51.99 ml (2-bromo-etil)-benceno. Después de la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se adicionan 100 mL de agua para apagar la reacción. El THF se elimina para dejar una lechada que se somete a partición entre acetato de etilo y agua. Después de una separación, la capa orgánica se lava con NH_4Cl saturado acuoso y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna da como resultado 57.23 g del intermedio D.2. TLC (EA/PE 1/8) R_f : 0.4.

25

D.8



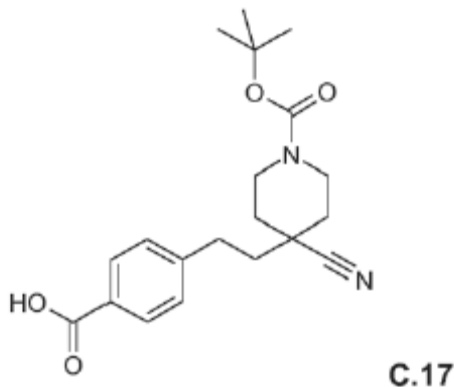
D.8

30

El intermedio D.8 se obtiene usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio D.2 usando bromuro de bencilo como agente alquilante. TLC (acetato de etilo (EA)/éter de petróleo (PE)) 1/9) R_f : 0.3.

C.17

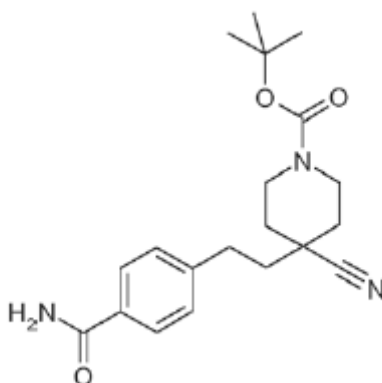
5



El intermedio C.17 se obtiene usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio D.2 usando ácido 4- (2-bromoetil) benzoico como agente alquilante. TLC (MeOH/diclorometano (DCM) 5/95) R_f : 0.4.

C.18

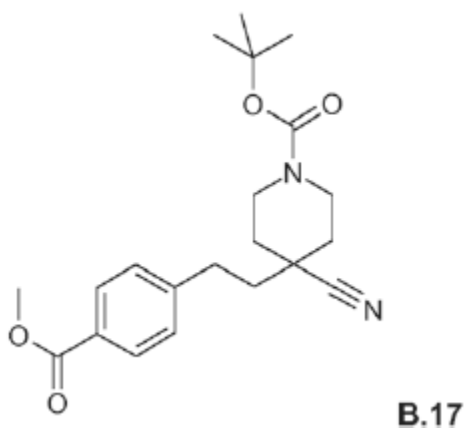
10



El intermedio C.18 se obtiene tratando C.17 con amoníaco y TBTU en diclorometano.

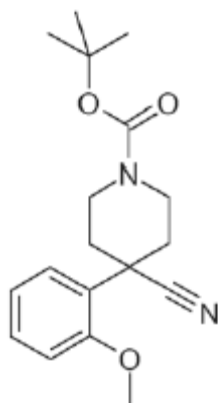
B.17

15



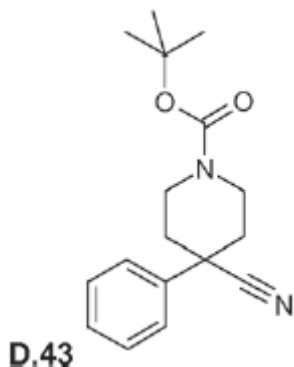
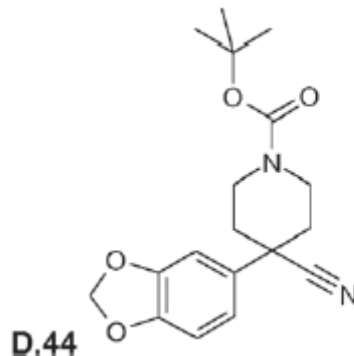
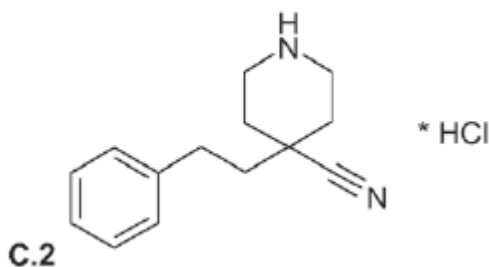
A una solución de 4.,00 g del intermedio C.17 en 40 ml de DMF seco se le adicionan 5.40 g de K_2CO_3 y a continuación, 2.40 ml de yoduro de metilo gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 12 h. A continuación, se adiciona agua y la mezcla se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El producto en bruto resultante se purifica por FC dando como resultado 3.40 g del intermedio B.17. TLC (EA/PE 2/3) R_f : 0.6.

20

D.45**D.45**

A una solución de 2.00 g de N-BOC-N, N-bis (2-cloroetil) amina y 1.10 g (2-metoxifenil) -acetonitrilo en 15 ml de THF y 5 ml de DMF se le adicionan 0.78 g de NaH en porciones a r.t. y la mezcla se agita a 55 °C, durante 16 h. La reacción se inactiva mediante la adición de agua fría y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera y agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. El sólido en bruto se tritura con una mezcla de CHCl₃ y se filtra con éter y se seca, dando como resultado 1.0 g del intermedio D.45. TLC (EA: PE 3/7) R_f: 0.6.

D.43 y D.44 se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio D.45 usando los correspondientes cianuros de bencilo.

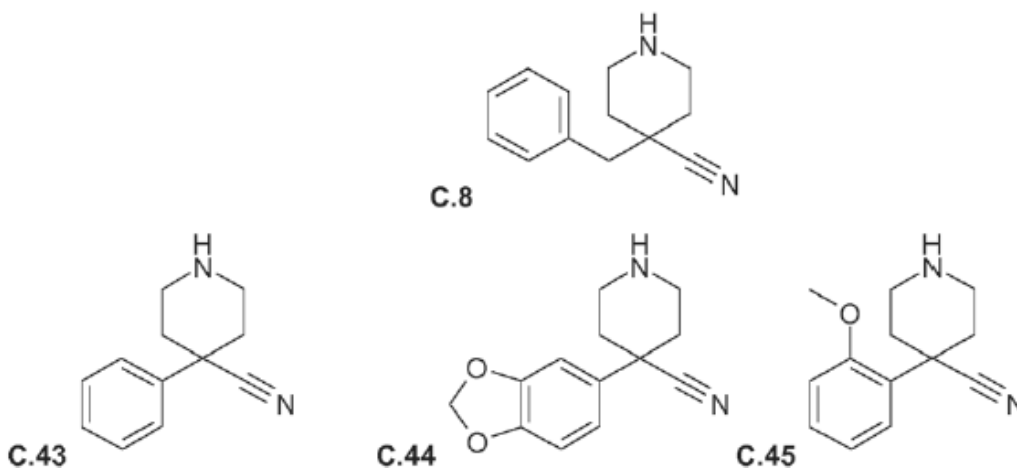
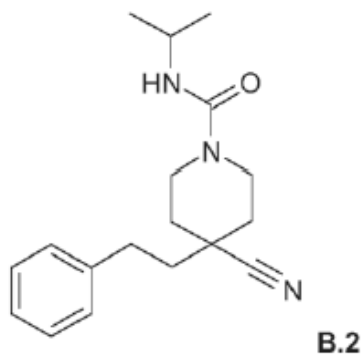
**D.43****D.44**C.2**C.2**

Una mezcla de 2.50 g de piperidina D.2 y 40 ml de TFA al 25% en diclorometano se agitan durante 1.5 h a temperatura ambiente. El solvente se evapora, se adiciona ácido clorhídrico metanólico y el solvente se evapora nuevamente dando lugar a 2.53 g del intermedio C.2.

ESI-MS m/z: 215. La sal de TFA correspondiente de C.2 se obtiene por purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa en fase reversa con TFA como modificador.

C.8. C.43. C.44 y C.45

Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio C.2 con un tratamiento modificado: neutralización de la mezcla de reacción con una solución saturada de NaHCO₃ seguida de un tratamiento acuoso.

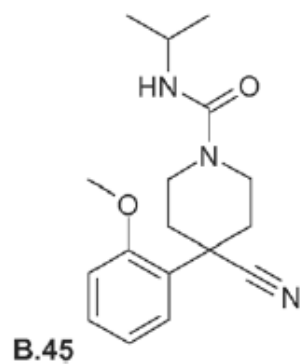
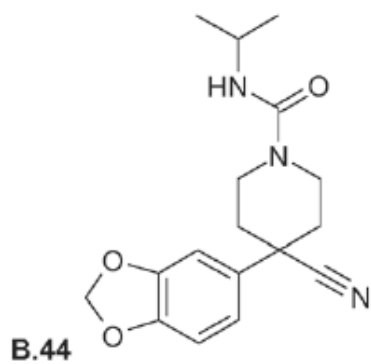
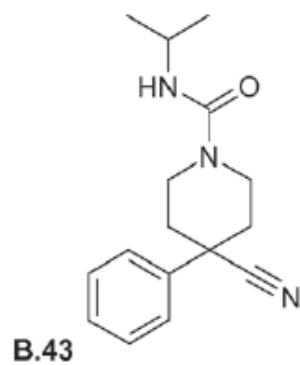
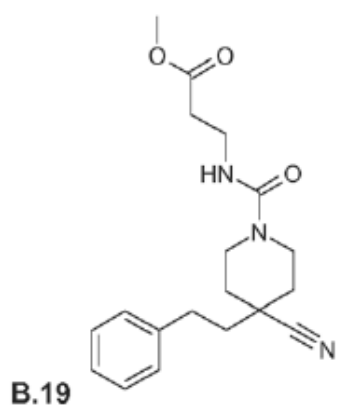
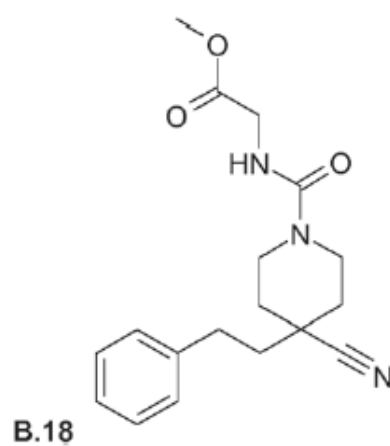
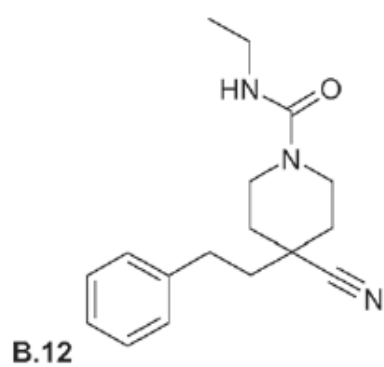
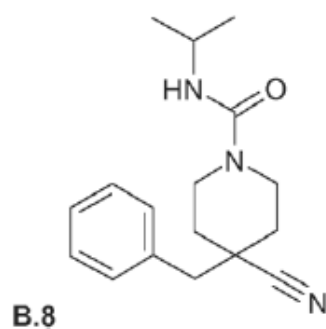
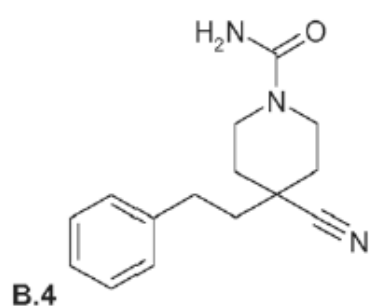
B.2

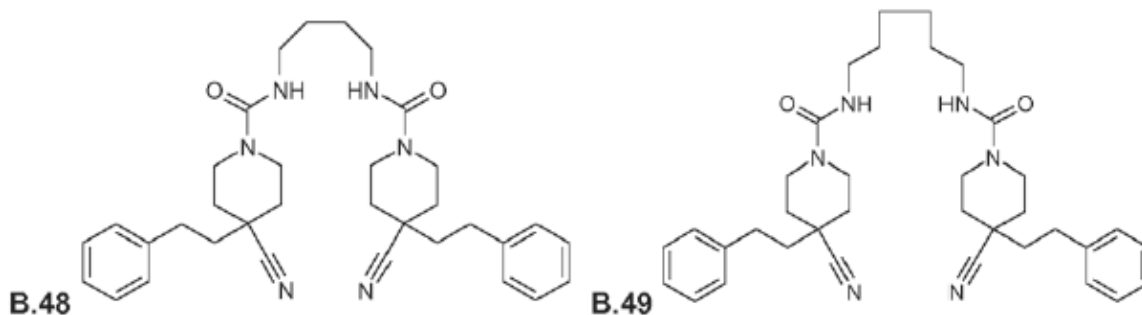
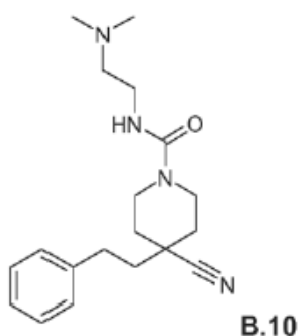
Se agita una mezcla de 2.30 g de clorhidrato de piperidina C.2, 1.08 ml de 2-isocianato-propano, 1.99 ml de trietilamina y 50 ml de THF a 50 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se adiciona agua y finalmente se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para producir 1.65 g del intermedio B.2.

ESI-MS m/z: 300, 344

B.4. B.8. B.12. B.18. B.19. B.43. B.44. B.45. B.48 y B.49

Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.2 usando los isocianatos correspondientes. DCM se puede usar como un solvente alternativo.



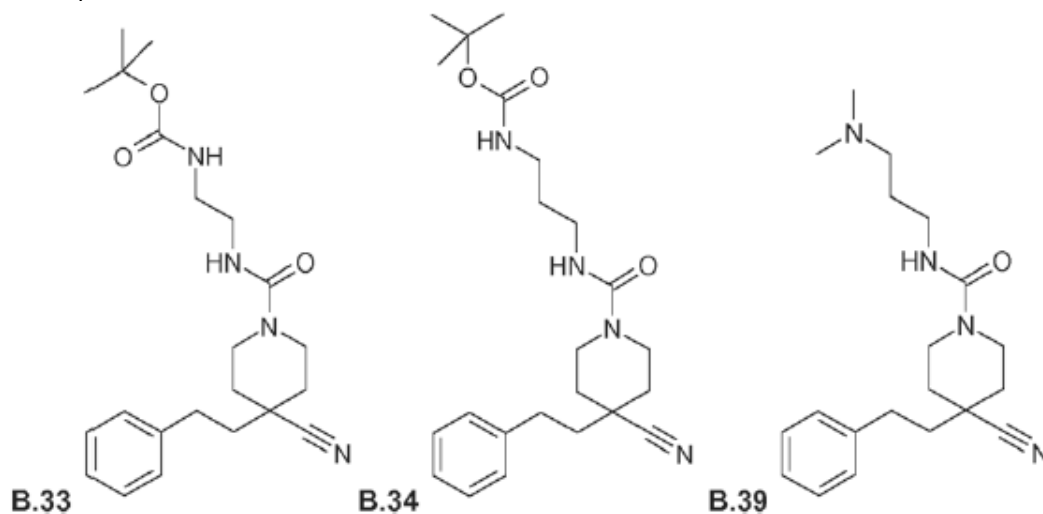
B.10

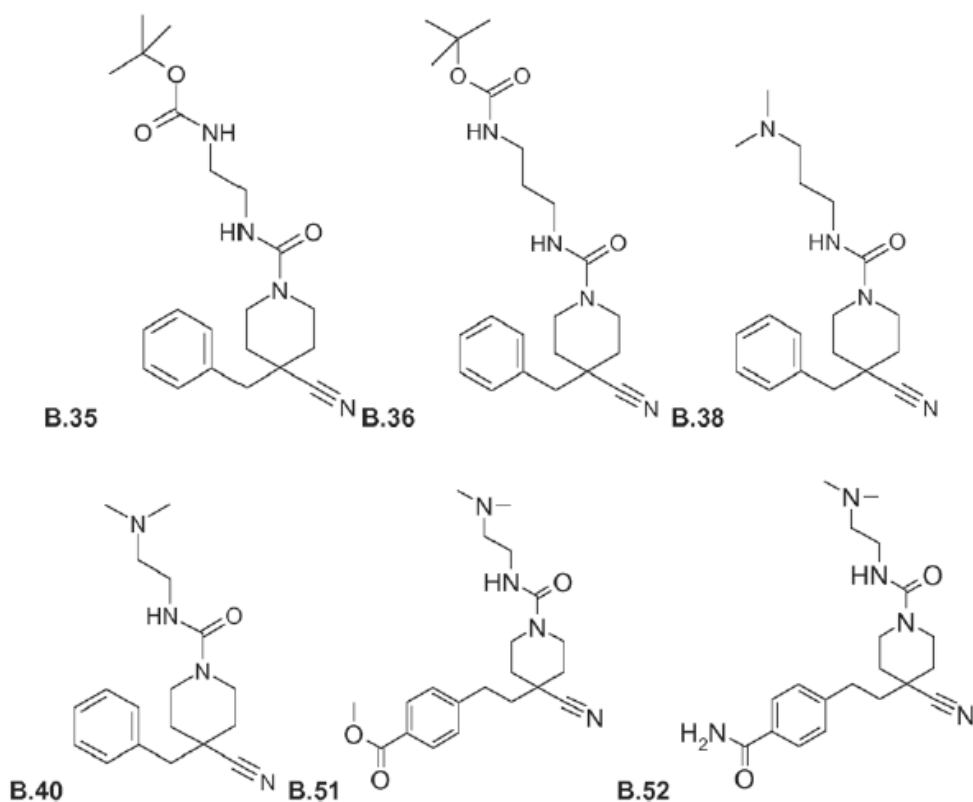
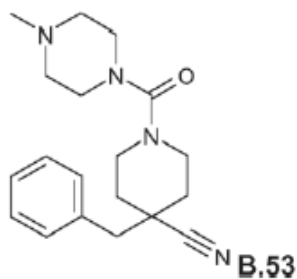
5 Se adicionan lentamente 0.22 ml de trietilamina a una mezcla de 0.34 g de trifluoroacetato de piperidina C.2, 0.32 g de trifosgeno y 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 4 h y se adicionan 0.17 ml de N, N-dimetiletilendiamina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se adiciona una mezcla de DMF, metanol y TFA, y la mezcla

10 resultante se filtra y se purifica por HPLC preparativa de fase reversa. Las fracciones que contienen producto se agrupan y se evaporan. El residuo resultante se recoge con diclorometano y se adiciona una solución de NaOH 4N. La fase orgánica está separada por un cartucho separador de fases. La evaporación da lugar a 0.22 g del intermedio B.10. ESI-MS m/z: 329.

15 B.33 B.34 B.39 B.35 B.36 B.38 B.40, B.51, B.52, B.53, B.54, B.55 y B.56

Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.10 usando las aminas correspondientes.

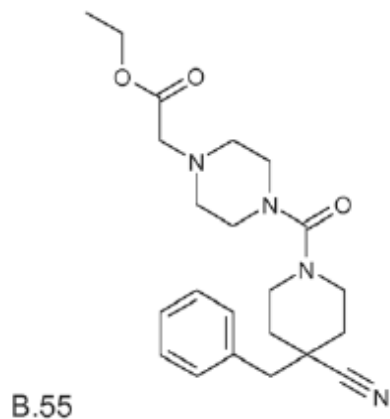
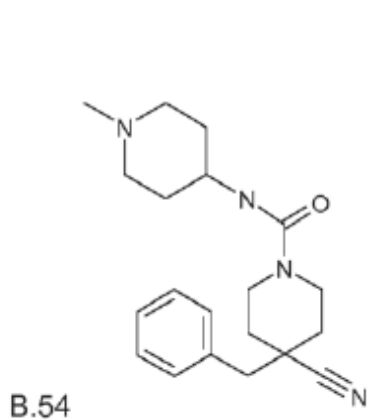


B.53

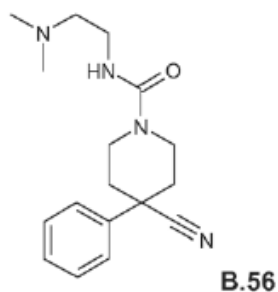
- 5 A una suspensión de 0.75 g de 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazol) en 5 ml de THF, se le adiciona gota a gota una solución de 0.5 ml de 1-metilpiperazina disuelta en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 40 minutos, a continuación, se adiciona gota a gota una solución de 0.5 g del intermedio C.2 (como base libre) en 5 ml de THF y la mezcla de reacción se agita a 60 °C, durante la noche. El solvente se evapora, el producto en bruto obtenido se somete a partición entre diclorometano y agua y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea (eluyente: AcOEt/MeOH = 80/20) y se vuelve a purificar mediante LC-MS preparativa (fase reversa; NH₄COOH). Se obtienen 150 mg del intermedio B.53.

B.54 y B.55

- 15 Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.53 usando las aminas correspondientes.

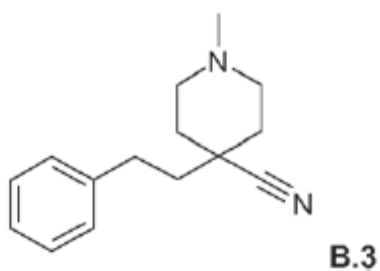


B.56



5 B.56 se prepara siguiendo un procedimiento similar al de la preparación de B.53 a partir de 4-ciano-4-fenilpiperidina comercialmente disponible y N, N-dimetiletilendiamina.

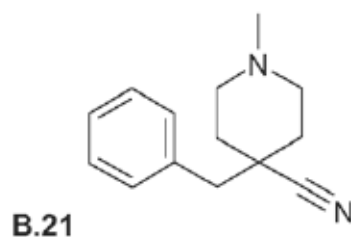
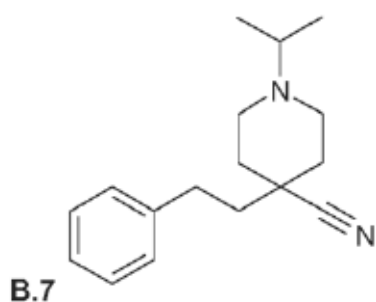
B.3

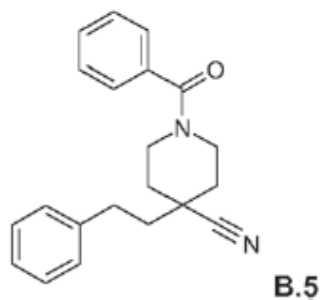


10 El intermedio B.3 se prepara por aminación reductora del intermedio C.2 con formaldehído y NaCNBH₃ en THF.

B.7 y B.21

15 Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.3 usando los compuestos de carbonilo correspondientes.



B.5

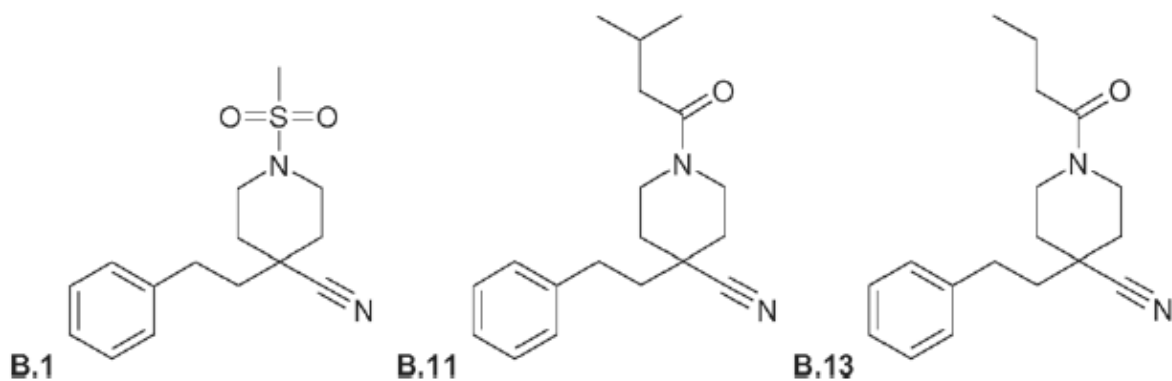
El intermedio B.5 se prepara por acilación del intermedio C.2 con cloruro de benzoilo y trietilamina en diclorometano.

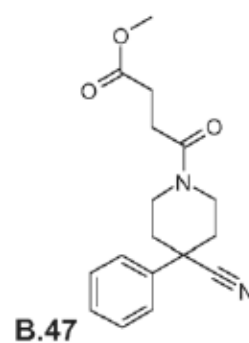
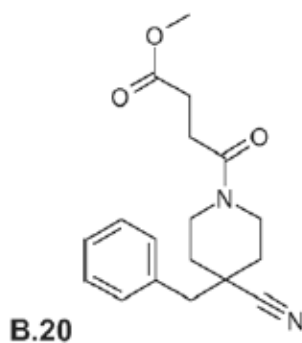
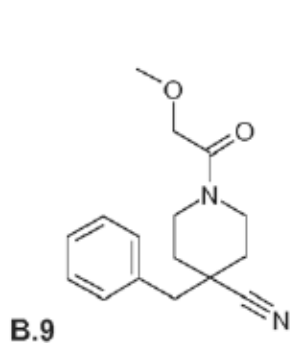
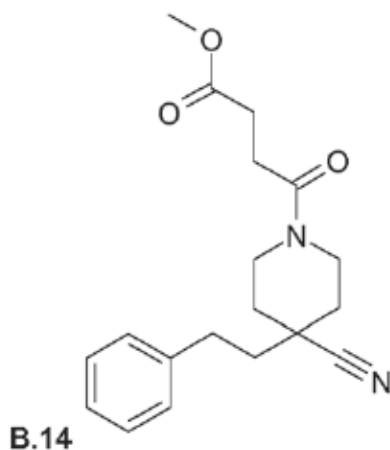
5

B.1, B.11, B.13, B.14, B.9 B.20 y B.47

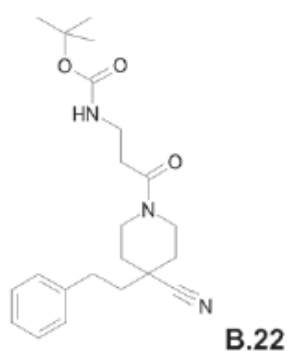
Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.5 usando los cloruros de ácido correspondientes.

10





B.22

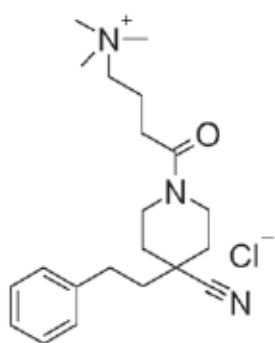
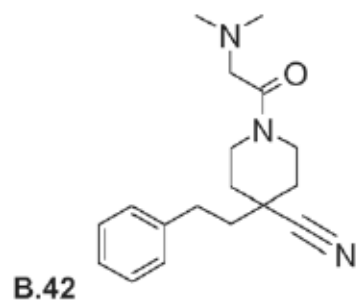
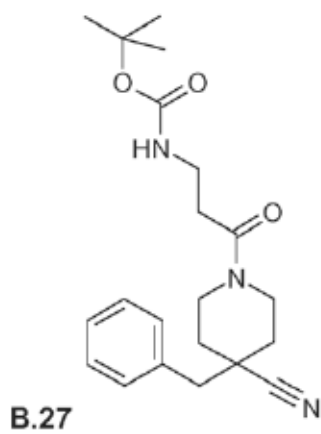
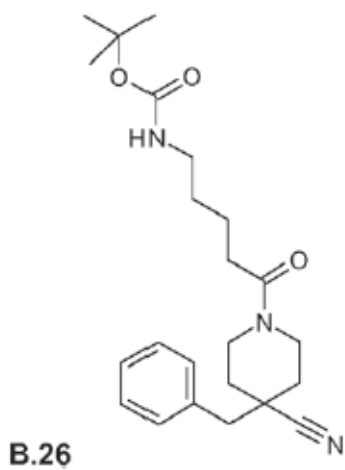
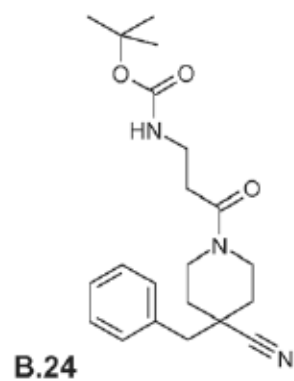
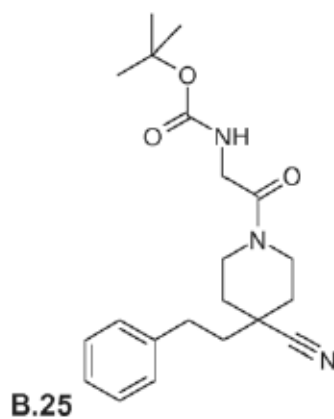
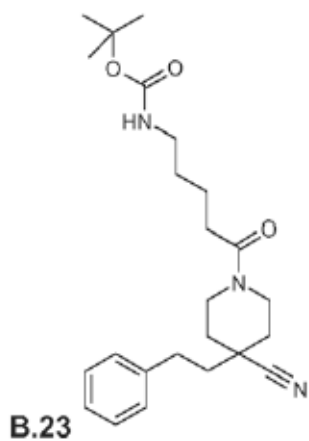


- 5 A una mezcla de 1.07 g del intermedio C.2, 1.42 g de N-BOC-beta alanina, 2.5 g de EDCI en 50 ml de THF anhidro se le adicionan 4.90 ml de trietilamina y 0.1 g de DMAP. La mezcla de reacción se agita a r.t., durante la noche. Se adiciona agua y la mezcla se concentra y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NH₄Cl saturado acuoso y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto residual se purifica por FC dando lugar al intermedio B.22

10

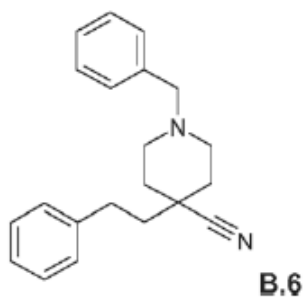
B.23, B.25, B.24, B.26, B.27, B.46 y B.42

Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.22 usando los ácidos correspondientes.



B.46 (Material de partida: cloruro de 3-carboxi-propil-trimetil-amonio)

B.6

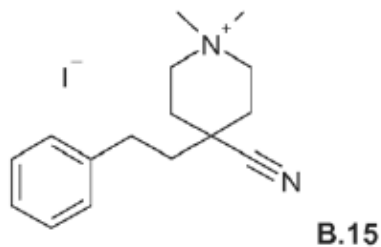


5

El intermedio B.6 se prepara por alquilación del intermedio C.2 con bromuro de bencilo y Cs_2CO_3 en acetonitrilo.

B.15

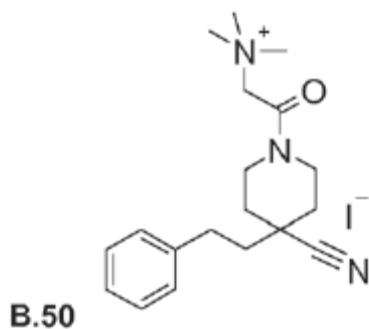
El intermedio B.15 se obtuvo usando el siguiente procedimiento.



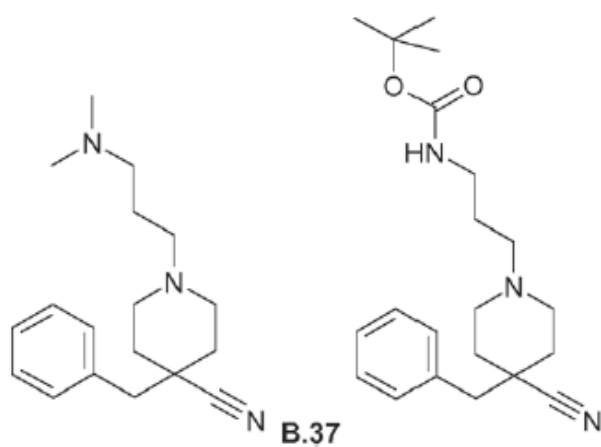
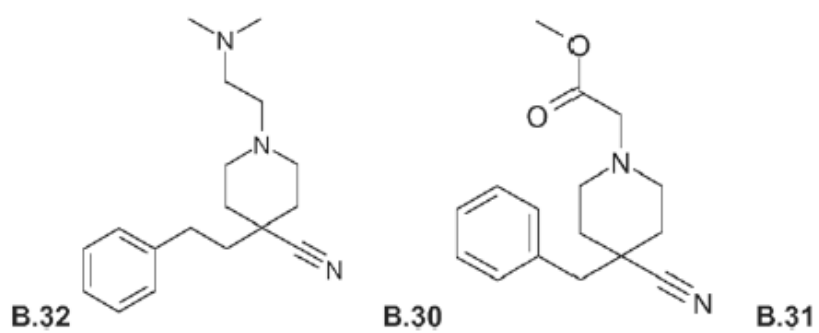
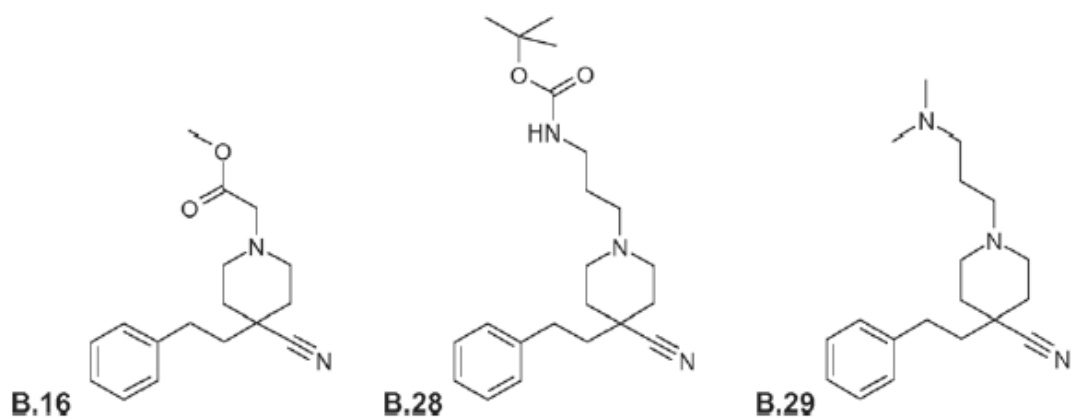
- 5 Se disolvieron 0.1 g de C.2 en 5 ml de acetona y 0.1 g de K_2CO_3 seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con 18% de acetato de etilo/éter de petróleo en una columna de sílica gel.

B.50

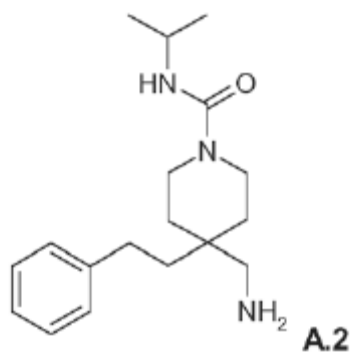
- 15 El siguiente producto intermedio se obtiene usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.15 usando yoduro de metilo.

**B.16, B.28, B.29, B.30, B.31, B.32 y B.37**

- 20 Los siguientes intermedios se obtienen usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B.6 usando las aminas correspondientes y los haluros de alquilo correspondientes como agentes alquilantes, K_2CO_3 y acetona.



A.2

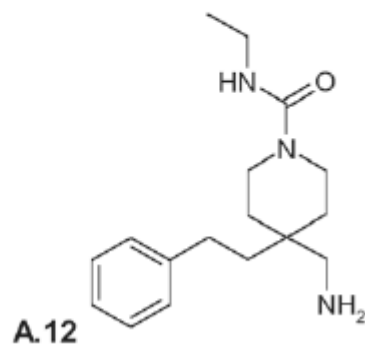
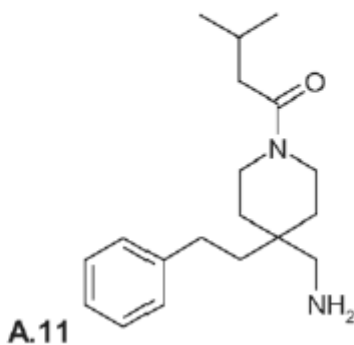
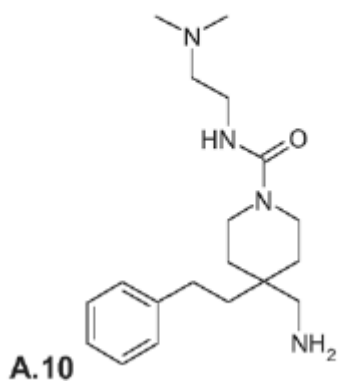
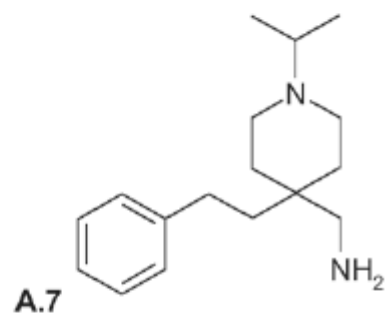
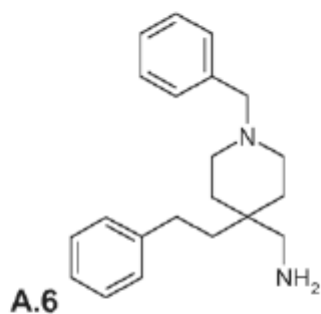
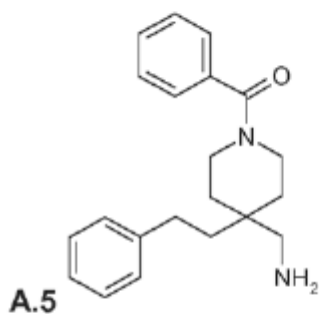
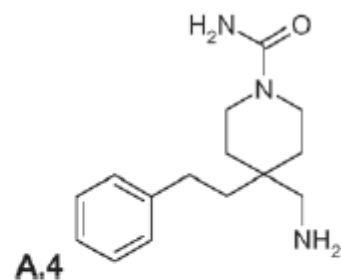
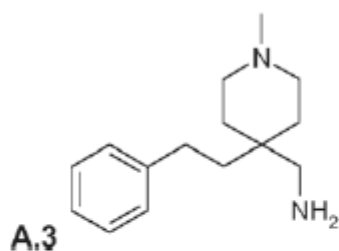
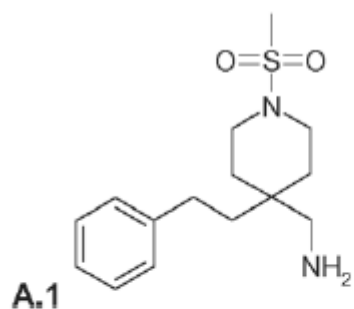


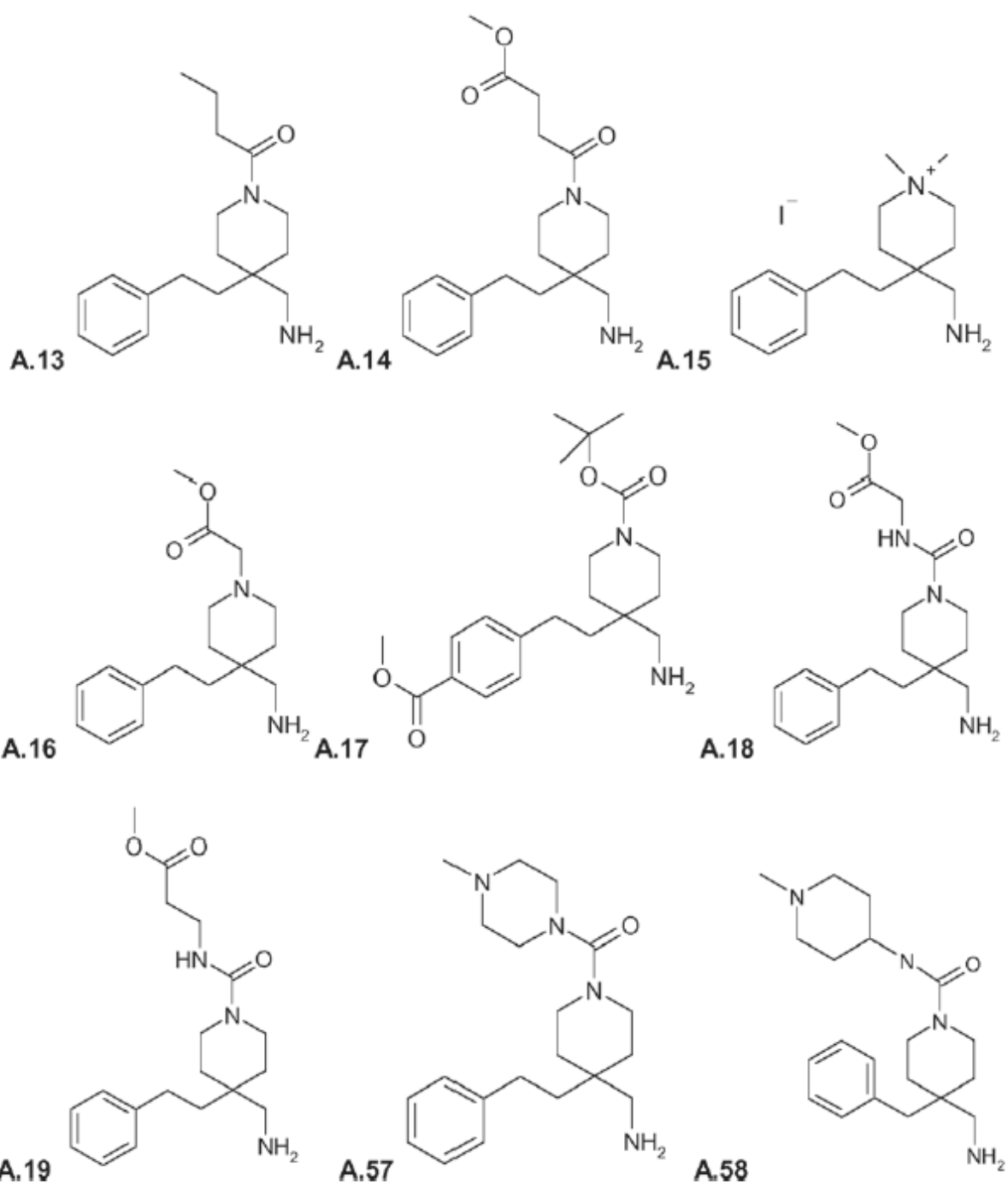
Una suspensión de 1.83 g de nitrilo B.2, 0.40 g de Nickel Raney y 40 ml de una solución metanólica de amoníaco se hidrogenan a temperatura ambiente y 3 bar de H₂ durante 23 h. En caso de conversión incompleta, se adicionan

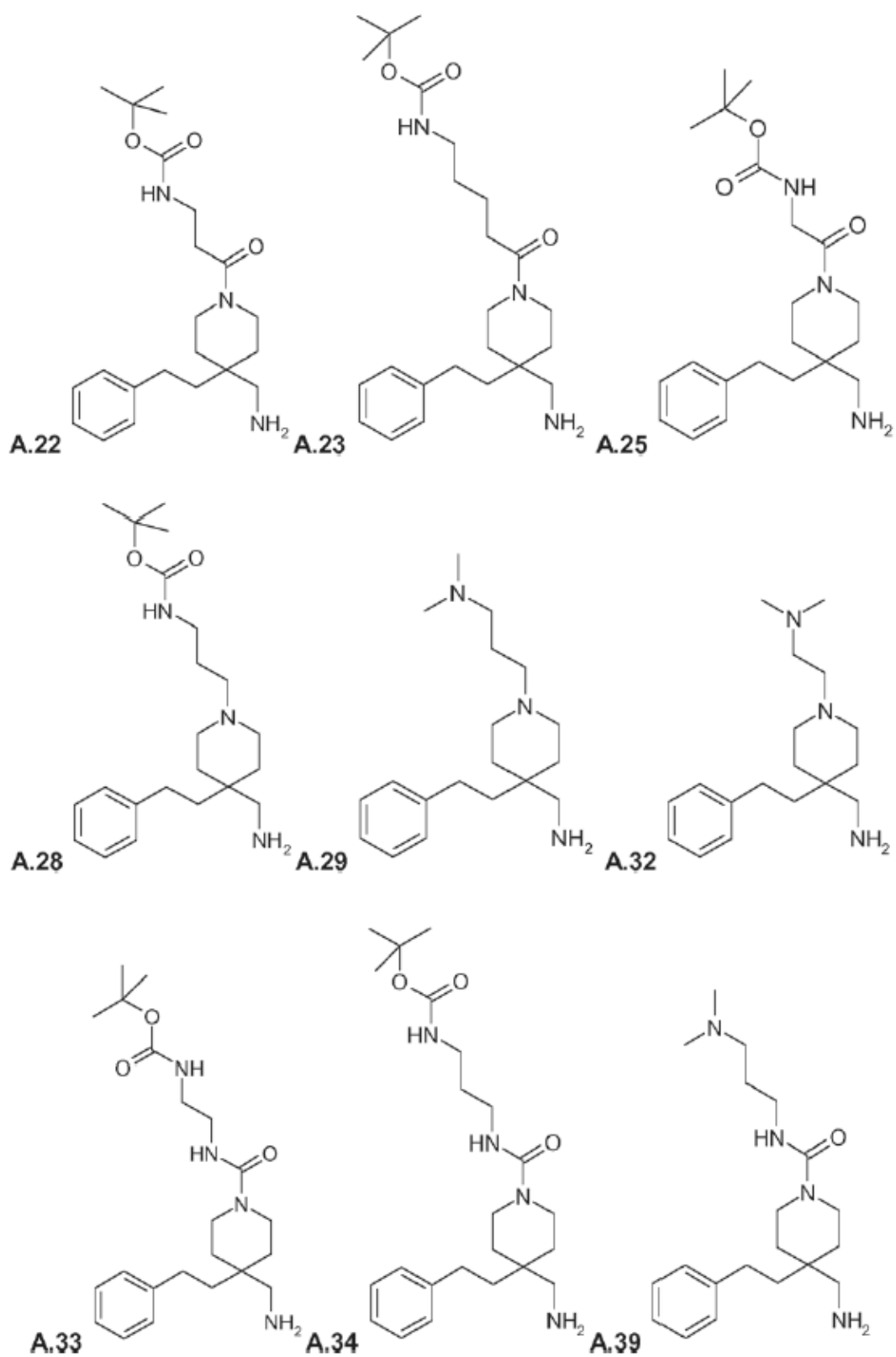
solvente y catalizador adicionales y se continúa la hidrogenación durante 5 horas a 50 °C. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora dando lugar a 1.95 g del intermedio A.2. ESI-MS m/z: 304

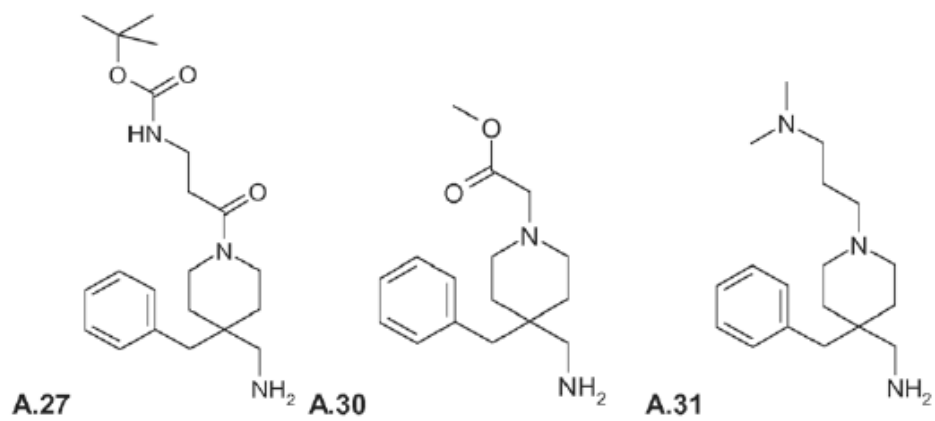
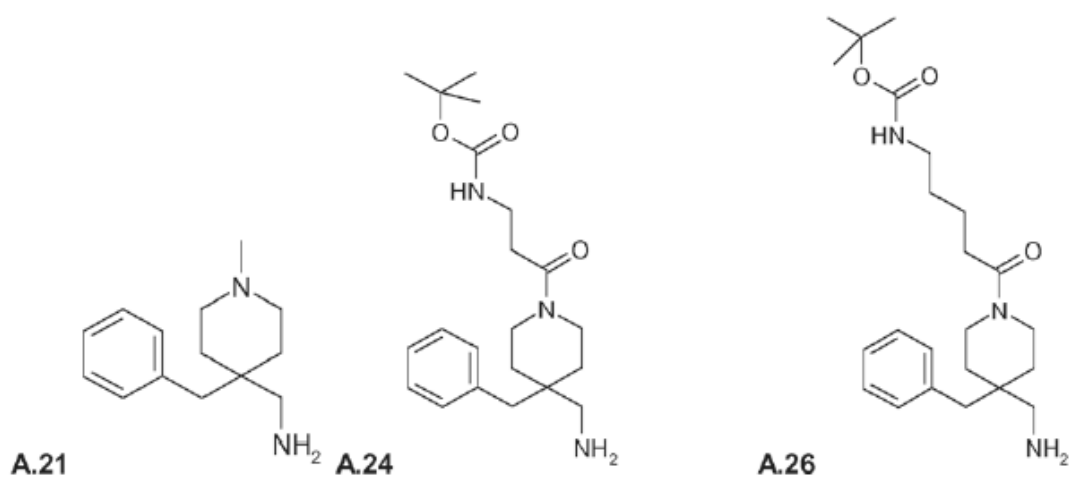
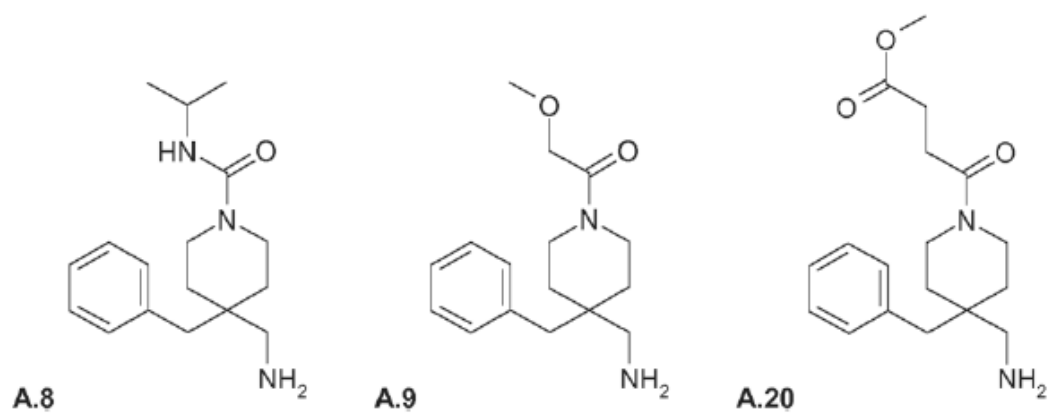
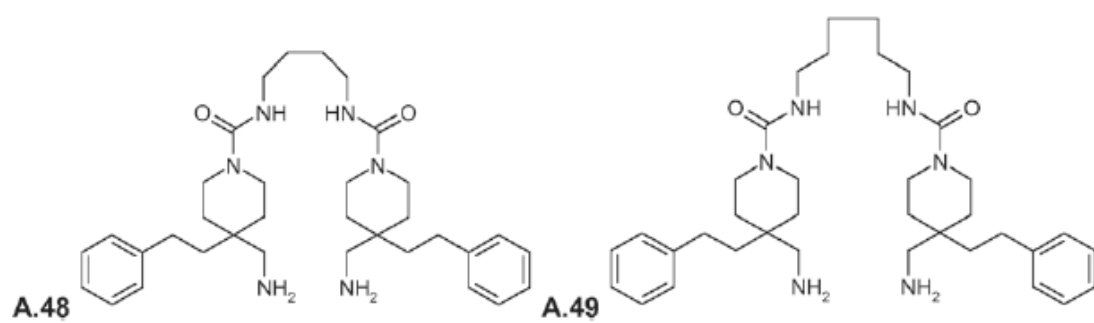
A.1, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, A.10, A.11, A.12, A.13, A.14, A.15, A.16, A.17, A.18, A.19, A.22, A.23, A.25, A.28, A.29, A.32, A.33, A.34, A.39, A.48, A.51, A.52, A.53, A.54, A.55, A.56 y A.57

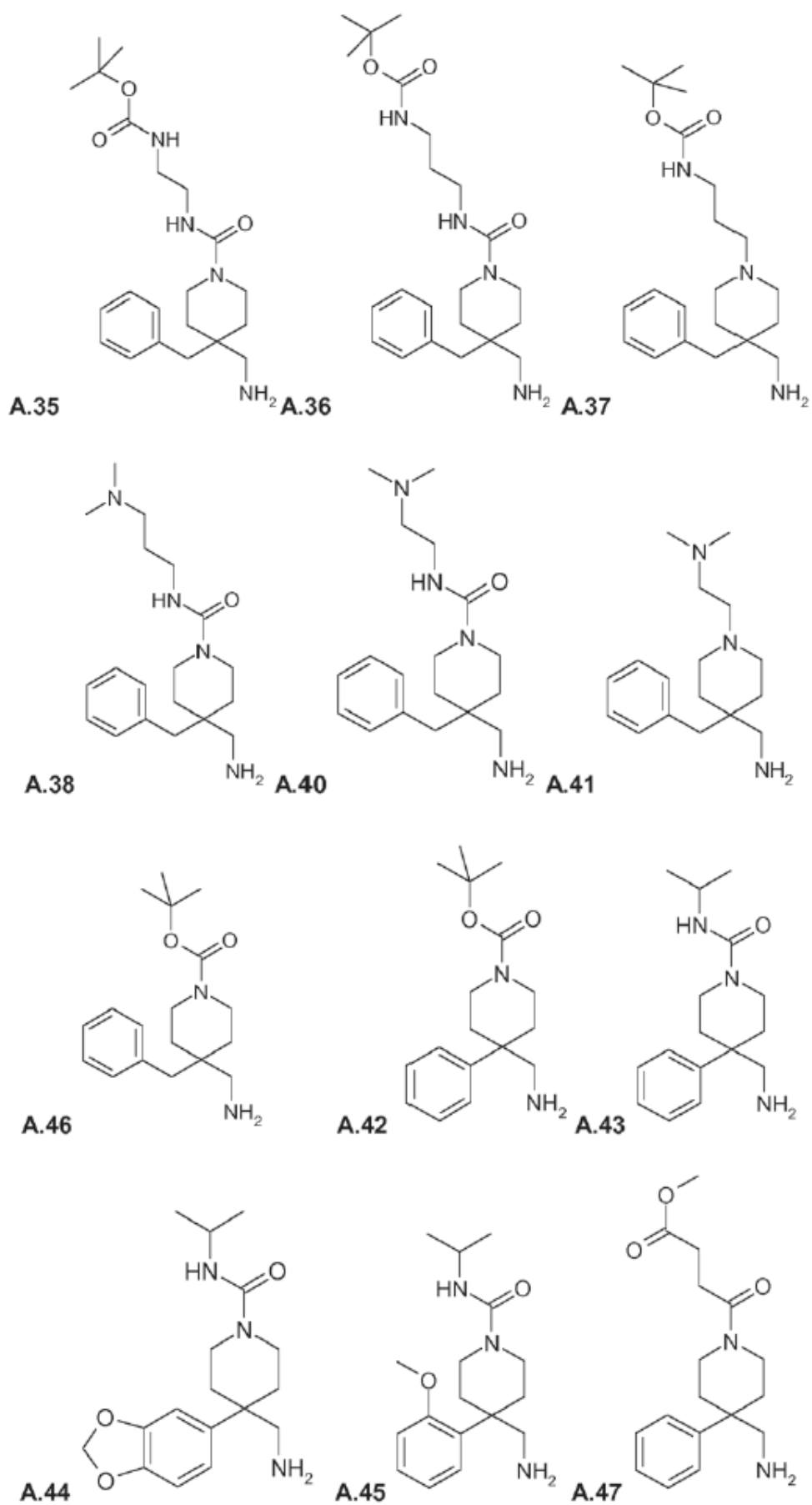
Los siguientes intermedios se obtienen a partir de los nitrilos correspondientes usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio A.2.

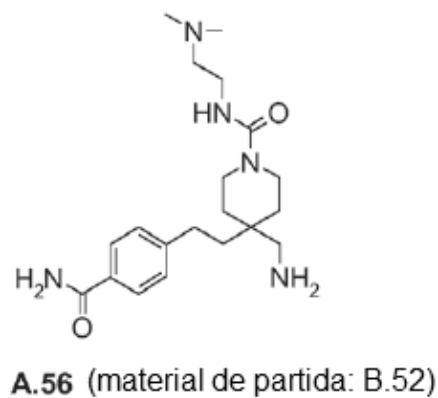
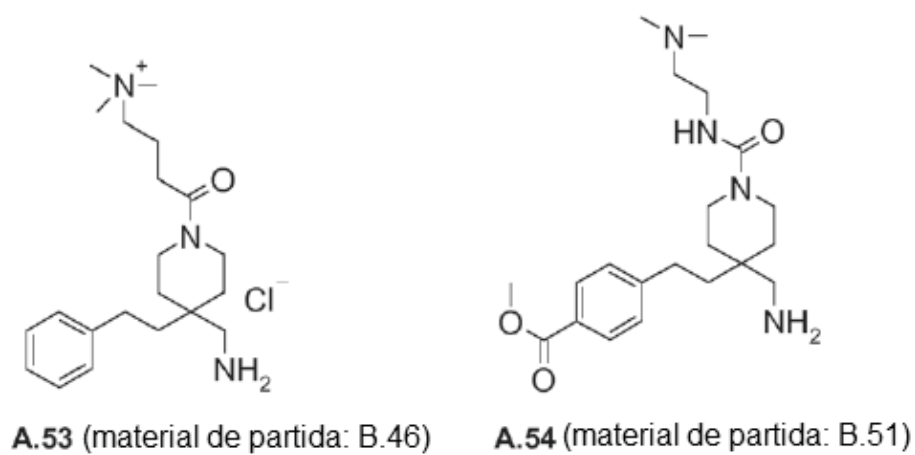
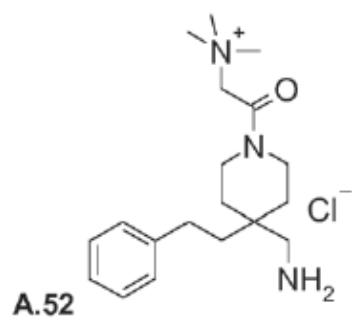
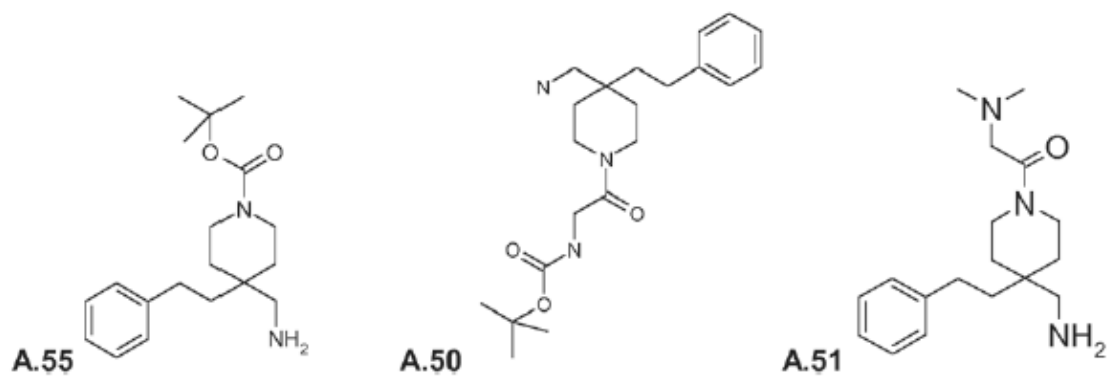


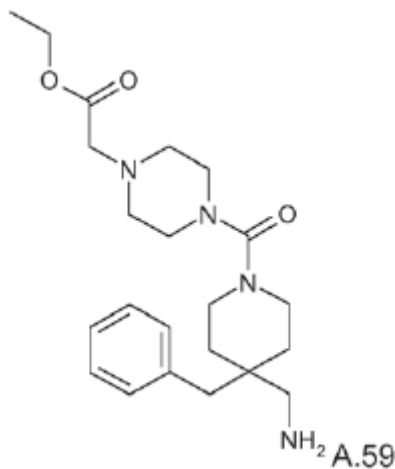




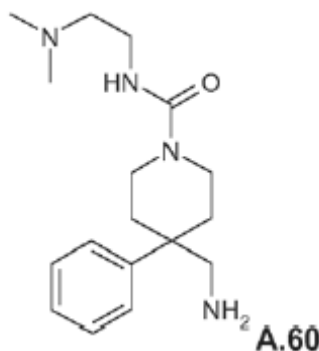






A.59

A una solución de 50 mg del intermedio B.55 en 3 ml de THF, se adicionan gota a gota 0.1 ml de complejo de borano tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos, luego a 40°C, durante 3 horas. Se adicionan de nuevo 0.1 ml de complejo de borano tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita a 50 °C, durante la noche. La mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca sobre un separador de fases y se concentra a vacío para dar 42 mg del intermedio A.59.

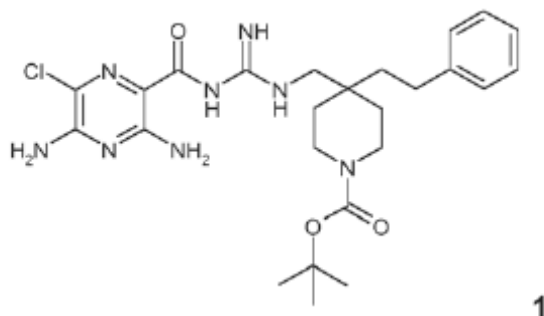
A.60

A una solución de 1 g del intermedio B.56 en 20 ml de THF agitado a -78°C, se le adicionan gota a gota 1.2 ml de una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en THF. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante la noche. El solvente se concentra, la mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y agua y la fase orgánica se seca sobre un separador de fases y se concentra a vacío para dar 500 mg de producto en bruto. 200 mg de este producto en bruto se purifican por LC-MS preparativa (fase reversa; NH₄COOH). Se obtienen 60 mg del intermedio A.60 puro.

7.2 SÍNTESIS DE EJEMPLOS

Ejemplo 1

Éster tert-butílico del ácido 4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenetil-piperidina-1-carboxílico



- 5 Una mezcla de 80 mg (0.3 mmol) de éster tert-butílico del ácido 4-aminometil-4-fenil-piperidina-1-carboxílico (A.55) y 104 mg (0.3 mmol) de 1- (3, 5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil) -2-metil-isotiurea (intermedio C.61) en 2 ml de acetonitrilo se agita a 70 °C, durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + ácido trifluoroacético al 0.2%, 25 °C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presión reducida.

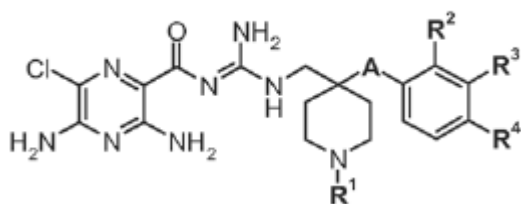
Rendimiento: 116 mg.

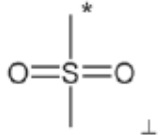
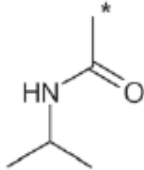
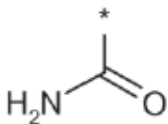
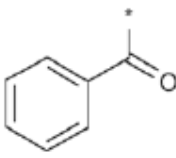
Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 531$

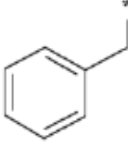
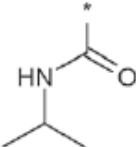
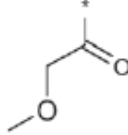
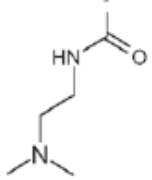
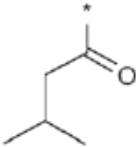
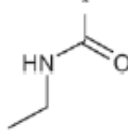
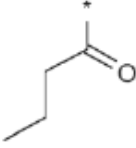
Tiempo de retención HPLC: 2.51 min (método M1).

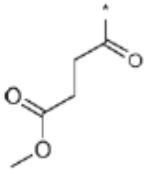
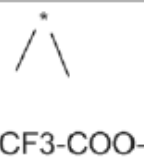
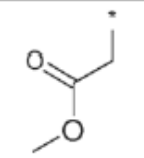
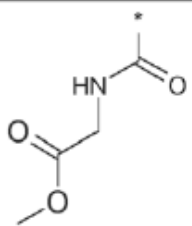
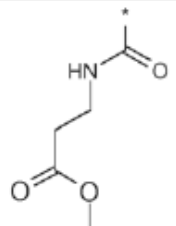
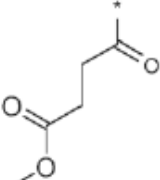
- 10 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

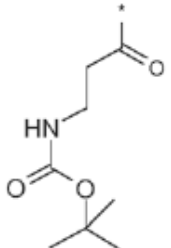
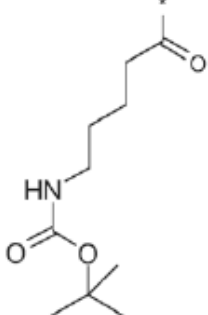
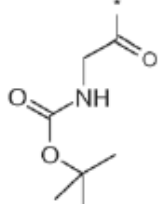
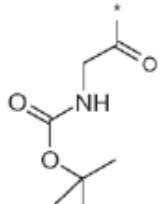
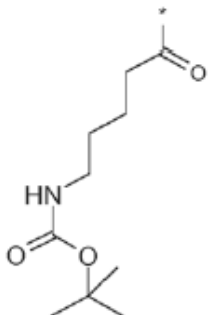
Tabla 1:

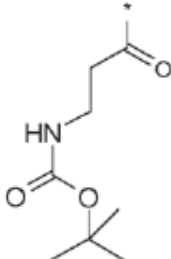
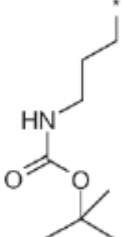
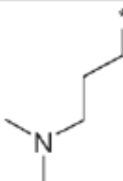
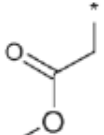
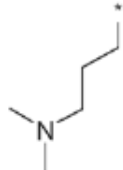
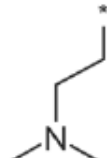


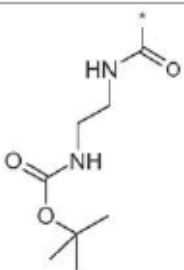
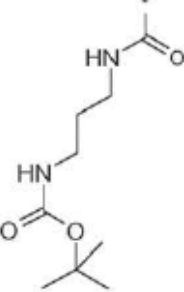
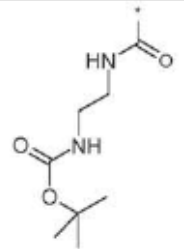
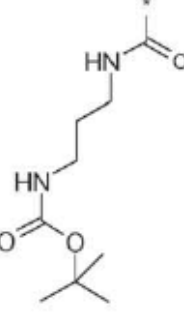
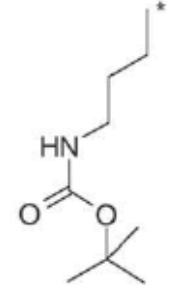
Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
1.1	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.1	0,034	509	1,21	M2
1.2	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.2	0,008	516	1,28	M2
1.3	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.3	0,033	445	1,67	M1
1.4	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.4	0,027	474	1,21	M2
1.5	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.5	0,034	535	2,23	M1

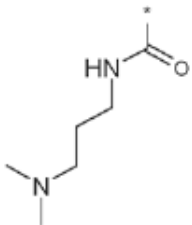
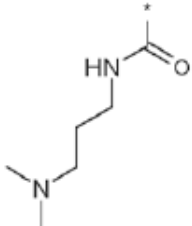
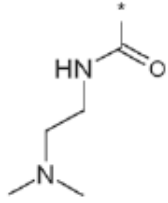
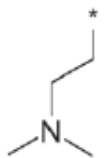
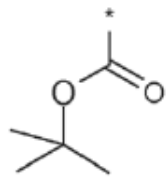
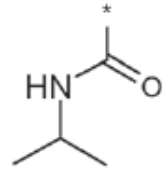
Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
1.6	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.6	0,040	521	1,90	M2
1.7	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.7	0,063	473	0,95	M2
1.8	CH ₂		H	H	H	A.8	0,017	502	1,25	M2
1.9	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.9	0,011	503	1,41	M2
1.10	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.10	0,036	545	1,42	M4
1.11	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.11	0,017	515	1,49	M2
1.12	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.12	0,012	502	1,30	M2
1.13	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.13	0,013	501	1,36	M2

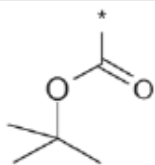
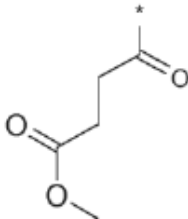
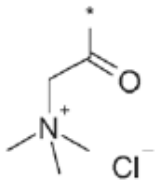
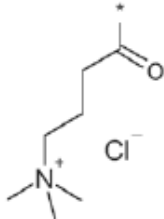
Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
1.14	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.14	0,020	545	1,23	M2
1.15	-CH ₂ -CH ₂ -	 CF ₃ -COO-	H	H	H	A.15	0,091	459 (M+)	1,05	M2
1.16	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.16	0,002	503	1,07	M2
1.18	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.18	0,028	546	1,30	M2
1.19	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.19	0,024	560	1,33	M2
1.20	-CH ₂ -		H	H	H	A.20	0,075	531	1,04	M6
1.21	-CH ₂ -		H	H	H	A.21	0,089	431		

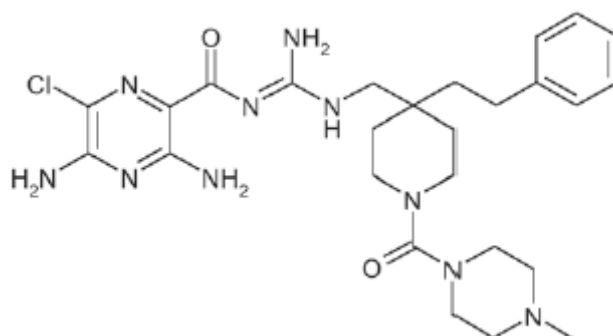
Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Starting material	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	HPLC Method
1.22	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.22	0,037	602	1,26	M7
1.23	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.23	0,026	502	1,19	M6
1.24	-CH ₂ -		H	H	H	A.24	0,027	574	1.19	M8
1.25	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.25	0,018	588	1.27	M7
1.26	-CH ₂ -		H	H	H	A.26	0,019	616	1.27	M7

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
1.27	-CH ₂ -		H	H	H	A.27	0,033	588	1.24	M7
1.28	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.28	0,036	588	1.08	M7
1.29	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.29	0,086	516	0.90	M7
1.30	-CH ₂ -		H	H	H	A.30	0,070	489	1.13	M8
1.31	-CH ₂ -		H	H	H	A.31	0,287	502	0.87	M7
1.32	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.32	0,046	502	0.90	M7

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI ⁺ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
1.33	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.33	0,007	617	1.14	M6
1.34	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.34	0,010	631	1.18	M6
1.35	-CH ₂ -		H	H	H	A.35	0,011	603	1.65	M5
1.36	-CH ₂ -		H	H	H	A.36	0,018	617	1.68	M5
1.37	-CH ₂ -		H	H	H	A.37	0,064	574	1.42	M5

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
1.38	-CH ₂ -		H	H	H	A.38	0,042	545	1.38	M4
1.39	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.39	0,023	559	1.44	M4
1.40	-CH ₂ -		H	H	H	A.40	0,029	531	1.35	M5
1.41	-CH ₂ -		H	H	H	A.41	0,091	488	1.20	M5
1.42	enlace		H	H	H	A.42	0,025	503	2,28	M1
1.43	enlace		H	H	H	A.43	0,041	488	1,52	M3

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI ⁺ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
1.46	-CH ₂ -		H	H	H	A.46	0,061	517	1,83	M3
1.47	enlace		H	H	H	A.47	0,029	517	1,000	M6
1.49	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.52	0,022	530	1,01	M7
1.50	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.53	0,015	558	1,50	M5

Ejemplo 1.53

- 5 A una solución de 140 mg (0.36 mmol) del intermedio A.57 en 2.5 ml de DMF, se adicionan 0.13 ml de N, N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos, a continuación, se adicionan 85 mg (0.33 mmol) de 1- (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil) -2-metilisotiurea. La mezcla de reacción se calienta a 70 °C, durante 3 horas.
- 10 El solvente se elimina y el producto en bruto obtenido se purifica por cromatografía instantánea (primer eluyente: AcOEt/MeOH = 90/10 con el fin de eliminar impurezas; segundo eluyente diclorometano/MeOH/NH₃ de 90/10/0.1 a 50/50/0.1 para dar el producto deseado).

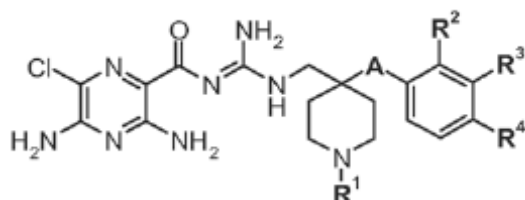
Rendimiento: 55 mg.

 IC_{50} [μ M] = 0.014Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 557$

Tiempo de retención HPLC: 5.60 min (método M9).

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

Tabla 1.1:

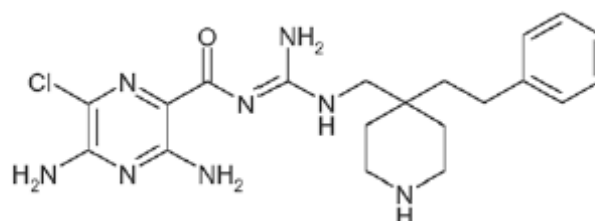


5

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC ₅₀ [μ M]	ESI ⁺ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
1.54	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.58	0.046	571	5.38	M10
1.55	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	A.59	n.a.	629	3.52	M11
1.56	enlace		H	H	H	A.60	n.a.	517	3.08	M11

Ejemplo 2

N-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-N'-(4-fenil-piperidin-4-ilmetil-guanidina

**2**

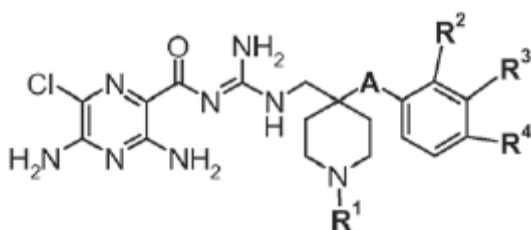
Una mezcla de 50 mg (0.3 mmol) de éster tert-butilico del ácido 4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenilpiperidina-1-carboxílico (Ejemplo 1) en 1 ml de diclorometano se agita con 250 μ l de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, durante 2 h.

- 5 A continuación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida.

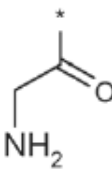
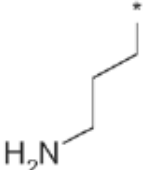
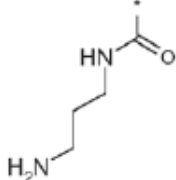
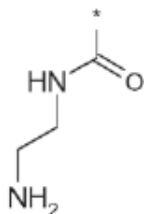
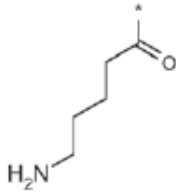
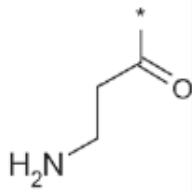
Rendimiento: 40 mg.
 Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 431$
 Tiempo de retención HPLC: 1.78 min (método M1).

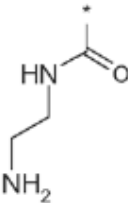
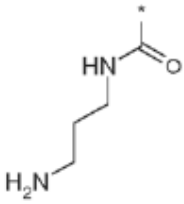
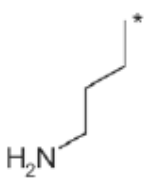
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

- 10 Tabla 2:



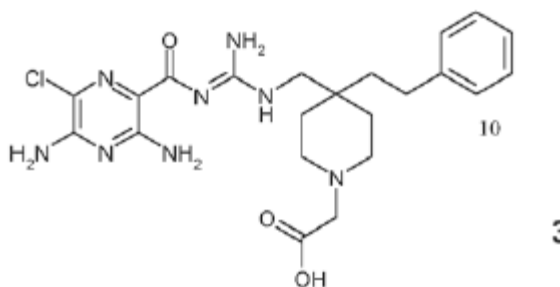
Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC ₅₀ [μ M]	ESI ⁺ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
2.2	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.22	0,019	502		
2.3	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.23	0,023	530	1.03	M7

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC ₅₀ [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
2.4	-CH ₂ -		H	H	H	1.24	0,059	508 (M+ CL)-	0.90	M6
2.5	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.28	0,065	488	0.89	M6
2.6	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.34	0,028	531	1.57	M4
2.7	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.33	0,016	517	1.56	M4
2.8	-CH ₂ -		H	H	H	1.26	0,061	516	0.97	M7
2.9	-CH ₂ -		H	H	H	1.27	0,093	488	0.96	M7
2.11	-CH ₂ -	H	H	H	H	1.46	0,055	417	1,31	M3

Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
2.12	-CH ₂ -		H	H	H	1.35	0,017	503	0,93	M6
2.13	-CH ₂ -		H	H	H	1.36	0,025	517	0,93	M6
2.14	-CH ₂ -		H	H	H	1.37	0,12	474	0,85	M6

Ejemplo 3

Ácido (4-(N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]4-fenetil-piperidin-1-il) acético



5

Una mezcla de 145 mg (0.23 mmol) del éster metílico del ácido {4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]4-fenetil-piperidin-1-il}-acético (Ejemplo 1.16) en 5 ml de metanol y 235 μl de NaOH 4N se agita a 50 °C, durante 1 hora. A continuación, la solución se acidifica con 470 μl de HCl 4 N y se concentra a presión reducida.

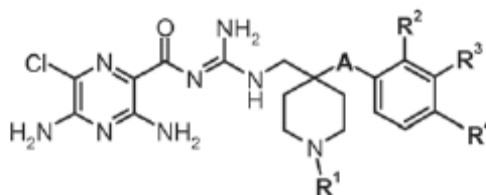
10

El residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + ácido trifluoroacético al 0.2%, 25 °C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presión reducida.

Rendimiento: 35 mg.
Espectro de masa ESI: [M+H]⁺ = 489
Tiempo de retención HPLC: 1.33 min (método M2).

15 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de los materiales de partida como se indica:

Tabla 3

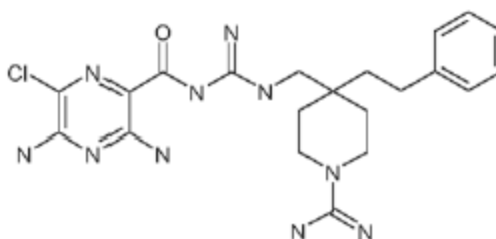


Ejemplo	A	R1	R2	R3	R4	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
3.1	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.14	0,040	531	1,21	M2
3.2	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.19	0,149	546	1,43	M2
3.3	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.18	0,010 1	532	1,27	M2

Ejemplo 4

5

4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenetil-piperidina-1-carboxamida



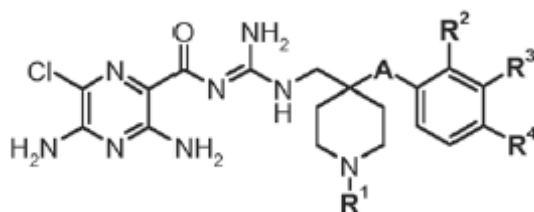
10

Una mezcla de 70 mg (0.15 mmol) de N- (3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil) -N '- (4-fenetil-piperidin-4-ilmetil-guanidina (Ejemplo 2), 124 μl de trietilamina y 28 mg (0.19 mmol) de monoclóridato de 1H-1.2.4-triazol-1-carboxamida en 5 ml de DMF se agitan a 70 °C, durante 2 horas. A continuación, se adiciona 1 ml de metanol y la mezcla se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + ácido trifluoroacético al 0.2%, 25 °C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentran a presión reducida.

Rendimiento: 15 mg.
 Espectro de masa ESI: [M+H]⁺ = 473
 Tiempo de retención HPLC: 0.93 min (método M7).

15 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

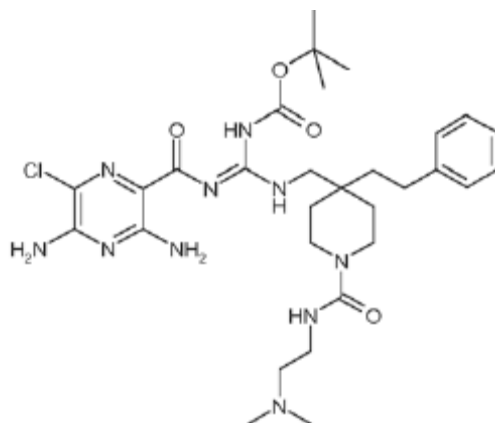
Tabla 4:



Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
4.1	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	2.2	0,012	544	1.01	M7
4.2	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	2.3	0,018	570 (M-H)-	1.51	M4

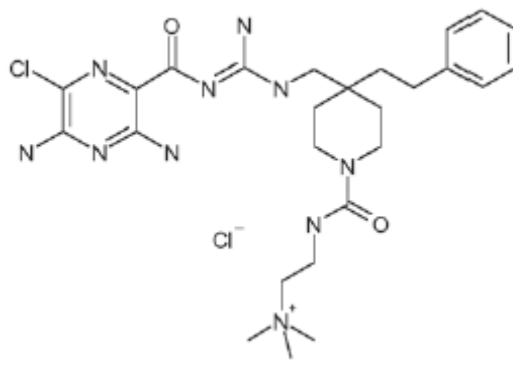
Ejemplo 5

5 Cloruro de (2-((4-[N'-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenetil-piperidina-1-carbonil)-amino)-etil)-trimetil-amonio

**Ex. 5.A**

10 1.55 g de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenetil-piperidina-1-carboxílico (ejemplo 1.40), 0.9 ml de trietilamina y 1.1 g de anhídrido de BOC se disolvieron en 50 ml de THF y se agitaron durante la noche. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida.

Rendimiento: 1.3 g

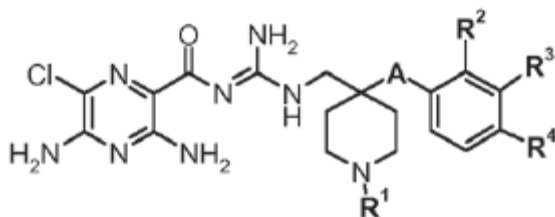


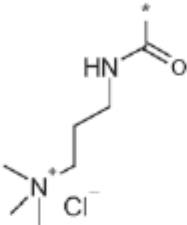
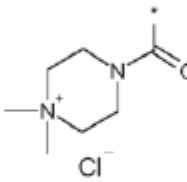
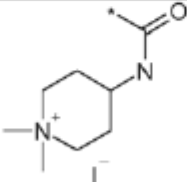
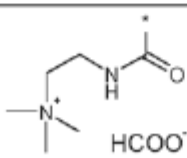
Una mezcla de 1.3 g Ej. 5.A y 200 μ l de yoduro de metilo en 10 ml de acetona se agitan durante la noche a temperatura ambiente. A continuaci3n, la mezcla de reacci3n se concentra a presi3n reducida y se adicionan 5 ml de una soluci3n al 50% de 3cido trifluoroac3tico en diclorometano y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuaci3n, la mezcla se coevapora con 3cido clorh3drico metan3lico. El residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + 3cido trifluoroac3tico al 0.2%, 25 $^{\circ}$ C). Las fracciones que conten3an el compuesto base se concentraron a presi3n reducida y finalmente se coevaporizaron con 3cido clorh3drico metan3lico.

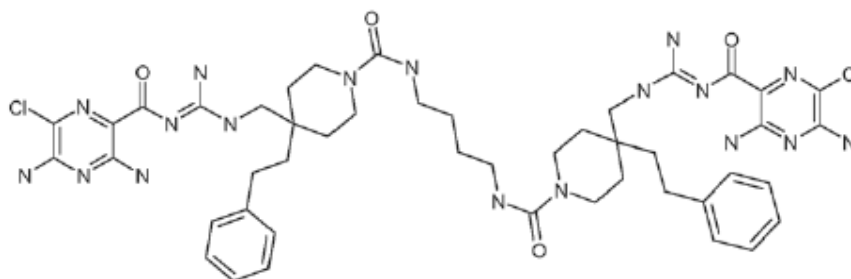
Rendimiento: 820 mg.
 Espectro de masa ESI: $[M]^+ = 559$
 Tiempo de retenci3n HPLC: 0.97 min (m3todo M7).

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

Tabla 5:



Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H) ⁺	Ret. [min]	Método HPLC
5.1	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.39	0,027	573 (M+)	1,013	M7
5.4	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.53	0.051	571	2.80	M9
5.5	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	1.54	0.052	585	3.47	M1 1
5.6	-		H	H	H	1.56	n.a.	531	4.88	M1 1

Ejemplo 6

- 5 Una mezcla de 115 mg de A.48 y 104 mg (0.3 mmol) de 1- (3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil) -2-metilisotiurea en 25 ml de THF se agita a 70 °C por 80 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía (sílica, diclorometano/metanol más 10% de amoníaco, 9:1 a 6/4). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presión reducida.

10

Rendimiento: 27 mg.
 Espectro de masa ESI: [M+H]⁺ = 1001
 Tiempo de retención HPLC: 1.41 min (método M2).

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con lo anterior a partir de materiales de partida como se indica:

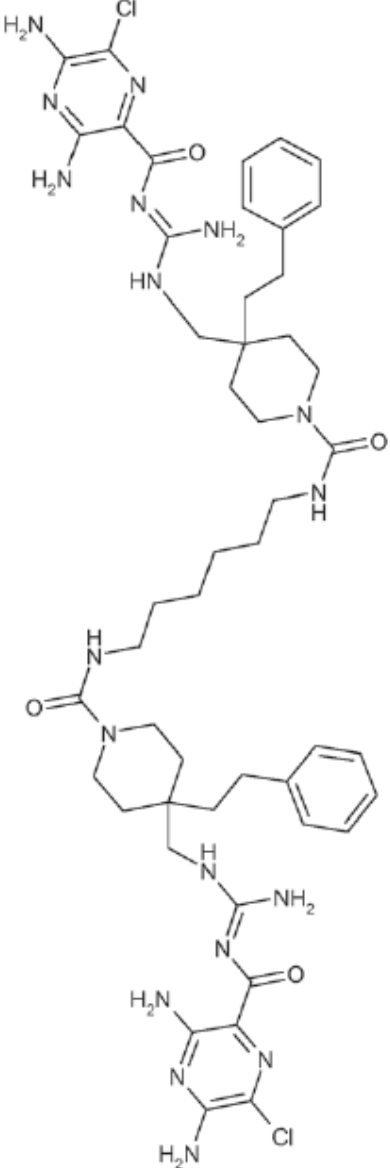
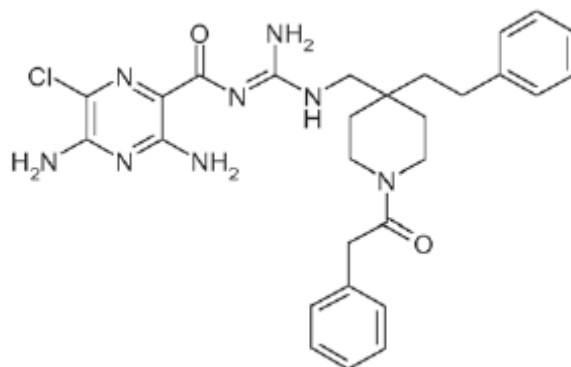
Ejemplo	Estructura	material de partida	IC50 [μM]	ESI+ (M+H)+	Ret. [min]	Método HPLC
6.1		A.49	0,097	(M+H)/2 + 515	1,52	M2

Tabla 6

5

Ejemplo 7

N-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-N'-(4-fenetil-1-fenilacetil-piperidin-4-ilmetil)-guanidina



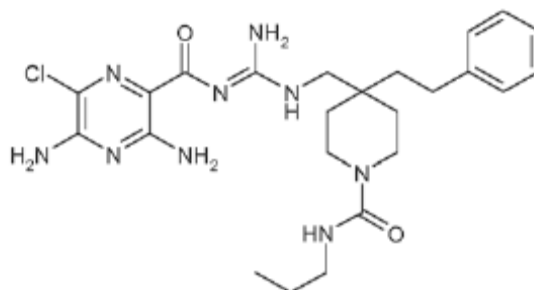
7

A una mezcla de 70 mg (0.14 mmol) de N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-N'-(4-fenetil-piperidin-4-ilmetil)-guanidina (ejemplo 2) y 118 μ l de base de Hunig en 5 ml de cloruro de diclorometano, se le adicionan gota a gota 27 μ M (0.21 mmol) de cloruro de fenacetilo y se agitan a temperatura ambiente, durante la noche. A continuaci3n, la mezcla se concentr3 a presi3n reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + 3cido trifluoroac3tico al 0.2%, 25 $^{\circ}$ C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presi3n reducida.

Rendimiento: 9 mg.
Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 549$
Tiempo de retenci3n HPLC: 1.42 min (m3todo M2).

Ejemplo 8

Propilamida del 3cido 4-[N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidinometil]-4-fenetil-piperidina-1-carboxilico



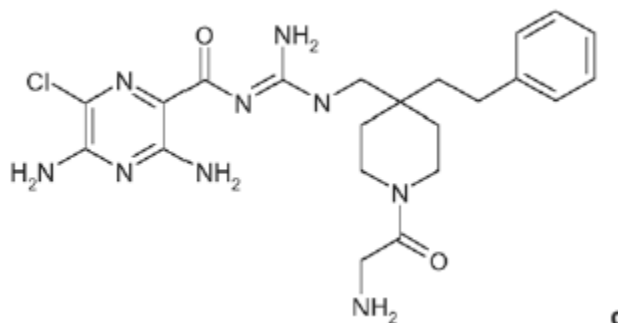
8

A una mezcla de 100 mg (0.198 mmol) de N-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-N'-(4-fenetil-piperidin-4-ilmetil)-guanidina (ejemplo 2) y 29 μ l de DBU en 5 ml de THF, se le adiciona gota a gota 12 μ M (0.2 mmol) de N-propilisocianato y se agita a temperatura ambiente, durante 2 h. A continuaci3n, la mezcla se concentra a presi3n reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + 3cido trifluoroac3tico al 0.2%, 25 $^{\circ}$ C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presi3n reducida.

Rendimiento: 10 mg.
Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 516$
Tiempo de retenci3n HPLC: 2.2 min (m3todo M1).

Ejemplo 9

N-[1-(2-Amino-acetil)-4-fenetil-piperidin-4-ilmetil]-N'-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-guanidina



9

Una mezcla de 130 mg (0.35 mmol) de éster tertbutilico del ácido [2-(4-aminometil-4-fenetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (A.50) y 80 mg (0.3 mmol) de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-2-metil-isotiourea en 5 ml de tetrahidrofurano se agitan a 70 °C, durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC de fase reversa preparativa (gradiente de acetonitrilo y agua + ácido trifluoroacético al 0.2%, 25°C). Las fracciones que contienen el compuesto base se concentraron a presión reducida. A continuación, el residuo se coevapora con ácido clorhídrico metanólico con el fin de eliminar el grupo protector.

Rendimiento: 37 mg.
Espectro de masa ESI: $[M+H]^+ = 488$
Tiempo de retención HPLC: 1.08 min (método M7).

8. MÉTODOS ANALÍTICOS

Métodos de HPLC/MS

Método: M1

Waters ZQ2000; Bomba Waters 1515, Detector Waters PDA 996, Inyector Waters 2747

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1%
B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.00	95.0	5.0	1.00
0.10	95.0	5.0	1.00
3.10	2.00	98.00	1.00
4.50	2.00	98.00	1.00
5.00	95.0	5.0	1.00

Fase estacionaria: X-terra™ MS C18 2.5 µm 4.6 mm x 30 mm

Temperatura de la columna aproximadamente 25 °C

Intervalo de longitud de onda de detección de conjunto de diodos 210 - 420 nm

intervalo de masa m/z 80 a 800

Ionización: ESI positiva

Método: M2

Waters ZQ2000; Bomba Waters 1515, Detector Waters PDA 996, Inyector Waters 2747

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1%
B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%

Gradiente:

ES 2 645 744 T3

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.00	95.0	5.0	1.5
2.00	0.0	100	1.5
2.50	0.0	100	1.5
2.60	95.0	5.0	1.5

Fase estacionaria: X-terra™ MS C18 2.5 µm 4.6 mm x 30 mm

Temperatura de la columna aproximadamente. 25 °C

Intervalo de detección del conjunto de diodos 210 - 420 nm

Intervalo de masa m/z 80 a 800

Ionización: ESI positivo/negativo

Método: Columna analítica M3: XBridge C18 (Waters technologies)

XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 µm temperatura de columna de 60 °C

Fase móvil A: H₂O: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1

Fase móvil B: Metanol: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4
2.35	0	100	4

Método: M4

Columna analítica: XBridge C18 (Waters technologies)

XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 µm temperatura de columna 60 °C

Fase móvil A: H₂O: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1

Fase móvil B: Metanol: 100

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4.5
2.40	0	100	4.5

Método: M5

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters technologies)

Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 µm temperatura de columna 60 °C

Fase móvil A: H₂O: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1

Fase móvil B: Metanol: 100

Gradiente:

ES 2 645 744 T3

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4.5
2.40	0	100	4.5

Método: M6

- 5 Columna analítica: XBridge C18 (Waters technologies)

XBridge C18, 3.0x 30 mm, 2.5 µm temperatura de columna 60 °C

Fase móvil A: H2O: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1
Fase móvil B: Metanol: 100

- 10 Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	2.2
0.30	95	5	2.2
1.50	0	100	2.2
1.55	0	100	2.9
1.65	0	100	2.9

Método: M7

- 15 Columna analítica: Sunfire C18 (Waters technologies)

Sunfire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 µm de temperatura de columna 60 °C

Fase móvil A: H2O: ácido trifluoroacético 99.9: 0.1
Fase móvil B: Metanol: 100

- 20 Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	1.8
0.25	95	5	1.8
1.70	0	100	1.8
1.75	0	100	2.5
1.90	0	100	2.5

Método: M8

- 25 Columna analítica: XBridge C18 (Waters technologies)

XBridge C18, 3.0x 30 mm, 2.5 µm temperatura de columna 60 °C

Fase móvil A: H2O: amoníaco 99.9: 0.1
Fase móvil B: Metanol: 100

- 30 Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	95	5	2.2
0.30	95	5	2.2
1.50	0	100	2.2
1.55	0	100	2.9
1.70	0	100	2.9

Método: M9

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ cuadrupolo simple
 Columna: Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 x 50 mm
 Fase móvil: A = 90% H₂O + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 mM
 B = 90% de CH₃CN + 10% de H₂O

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	100	0	1.2
4.00	0	100	1.2
5.30	0	100	1.2
5.50	100	0	1.2
6.00	100	0	1.2

5

Detección: UV 254 nm
 Detección: Finnigan MSQ, cuadrupolo simple
 Fuente de iones: APCI +/APCI
 Intervalo de barrido: 100-900 amu

Método: M10

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ cuadrupolo simple
 Columna: Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 x 50 mm
 Fase móvil: A = 90% H₂O + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 mM
 B = 90% de CH₃CN + 10% de H₂O

10

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	100	0	1.2
1.5	100	0	1.2
9.00	0	100	1.2
10.50	0	100	1.2
11.00	100	0	1.2
12.00	100	0	1.2

Detección: UV 254 nm
 Detección: Finnigan MSQ, cuadrupolo simple
 Fuente de iones: APCI+/APCI
 Intervalo de barrido: 100-900 amu

15 Método: M11

Instrumento: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple cuadrupolo
 Columna: Atlantis dC18 5 μ m 4.6 x 50 mm, Temp 35°C
 Fase móvil: A = 90% de H₂O + 10% de CH₃CN + CF₃COOH al 5%
 B = 90% de CH₃CN + 10% de H₂O

Gradiente:

tiempo en min	% A	% B	velocidad de flujo en ml/min
0.0	100	0	1.3
0.70	100	0	1.3
4.5	0	100	1.3
5.8	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

20

Detección: UV 254 nm
 Detección: Quattro Micro, triple cuadrupolo
 Fuente de iones: ES+
 Intervalo de barrido: 90-1000 amu

Método: M12

Columna:			Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 µm (Waters)	
Tiempo gradiente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0.1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Método: M13

5

Columna:			Sunfire C18, 2.1 x 30 mm, 2.5 µm (Waters)	
Tiempo gradiente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0.1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
0.00	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

9. MÉTODO DE PRUEBA FARMACOLÓGICA

- 10 Cámara Ussing: células M-1 de riñón de ratón se cultivaron en DMEM que contenía FCS al 5% y dexametasona 5 µM durante 10 a 12 días en filtros Transwell de poliéster. Los filtros se insertaron en una placa de pozo revestida de teflón que encajaba en el sistema de cámara Ussing interna. Antes de la medición, el medio de las células M-1 se reemplazó por la solución reguladora de transporte Caco-2 (Invitrogen, Alemania). Durante las mediciones, la temperatura de la cámara Ussing se mantuvo a 37 °C. Las corrientes de cortocircuito (I_{sc}) se midieron en el modo de fijación de voltaje usando un amplificador interno incorporado (Boehringer Ingelheim, Biberach) con el paquete de software Lab View para adquisición y análisis de datos. La resistencia eléctrica transepitelial (TEER) se determinó mediante la aplicación de los pasos de voltaje de ± 5 mV cada 5 segundos. Los compuestos se administraron a una concentración final de 3 µM o a concentraciones crecientes (1-3-10 µM) a la solución apical. Al final de cada experimento, se midió la I_{sc} sensible a la amilorida adicionando amilorida 3 µM al compartimento apical. Los resultados se expresan como inhibición en porcentaje del efecto de amilorida o como IC₅₀. Los resultados se enumeran en las tablas 1 a 5 y otros ejemplos enumerados anteriormente.

10. INDICACIONES

- 25 Como se ha encontrado, los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) se caracterizan por su amplia gama de aplicaciones en el campo terapéutico. Se debe hacer mención particular de aquellas aplicaciones para las cuales los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) son preferiblemente apropiados debido a su eficacia farmacéutica como inhibidores de ENaC. Los ejemplos incluyen enfermedades o dolencias respiratorias, o enfermedades alérgicas de las vías respiratorias,

- 30 Se debe hacer una mención particular a la prevención y al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón que están acompañadas por una producción incrementada de moco, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Los ejemplos incluyen bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (COPD), tos, enfisema pulmonar, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del granjero, vías aéreas hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrica, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por diversas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial como resultado de insuficiencia cardíaca, irradiación, quimio-quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis o deficiencia de alfa1-antitripsina.

- 45 En particular preferiblemente la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias superior e inferior que incluyen los pulmones, tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, rinitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, COPD, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, particularmente COPD, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma.

- 50 Es más preferible usar los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas tales como COPD, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, fibrosis quística, particularmente COPD, bronquitis crónica y fibrosis quística.

La cantidad farmacéuticamente efectiva real o la dosificación terapéutica dependerán, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en el arte, tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, la combinación se administrará en dosificaciones y de una manera que permita que se administre una cantidad farmacéuticamente eficaz basándose en la condición única del paciente.

11. COMBINACIONES

Los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) se pueden usar solos o junto con otras sustancias activas de (IA), (IB) o (IC.1) de acuerdo con la invención. Si se desea, los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) también se pueden usar en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Por lo tanto, la invención se refiere además a combinaciones de medicamentos que preferiblemente contienen, además de uno o más compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1), como sustancias activas adicionales, uno o más compuestos seleccionados entre las categorías de otros inhibidores de ENaC, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de MAP-quinasa, inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS, inhibidores de SYK, correcciones del regulador de transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y potenciadores de CFTR, o combinaciones dobles o triples de los mismos.

Los ejemplos de betamiméticos preferidos que se pueden mencionar incluyen albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfoneterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, nolomirol, y

- 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-t-butilaminoetanol,
- clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetiacetamida monohidrato,
- 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida
- 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolina-2-ona
- 4-Hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-aminoetil]-2(3H)-benzotiazolona
- 1-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[3-(4-Metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-{3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino} etanol
- 5-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona
- 1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-tert.-butilamino]etanol
- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi- acético etilester)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi- acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[1,1-Dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-Etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 8-{2-[2-(4-Etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- Ácido 4-(4-{2-[2-Hidroxi-2-(6-idroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico
- 5 • 8-{2-[2-(3,4-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-idroxi-etil}-6-idroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 1-(4-Etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(tert.-butilamino)etanol
- 10 • N-[2-Hidroxi-5-(1-idroxi-2-{2-[4-(2-idroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida
- 8-Hidroxi-5-(1-idroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1 H-quinolin-2-ona
- 8-Hidroxi-5-[1-idroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
- 15 • 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-idroxi-etil]-8-idroxi-1 H-quinolin-2-ona
- [3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-idroxi-3-idroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
- 20 • 4-(2-{6-[2-(2,6-Dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-idroxi-etil)-2-idroximetil-fenol
- 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-idroxi-3-idroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida
- 3-(3-{7-[2-Hidroxi-2-(4-idroxi-3-idroximetil-fenil)-etilamino]-heptyloxi}-propil)-bencenosulfonamida
- 25 • 4-(2-{6-[4-(3-Ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-idroxi-etil)-2-idroximetil-fenol
- N-Adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-idroxi-2-(4-idroxi-3-idroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida
- 30 • (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- 35 • (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-8-idroxiquinolin-2(1 H)-ona
- 40 • (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-idroxietil]-2-(idroximetil)fenol
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-idroxietil)-2-(idroximetil)fenol
- (R,S)-2-(Idroximetil)-4-(1-idroxi-2-{[4,4,5I5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)-hexil]amino}etil)fenol
- 45 • (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-idroxifenil]formamida
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino)-1-idroxietil]-2-(idroximetil)fenol
- 50 • (R, S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-{[6-({2-idroxi-2-[4-idroxi-3-(idroximetil)fenil]-etil}amino) hexil]oxi}etil)fenil]urea
- 3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-idroxi-2-[4-idroxi-3-(idroximetil) fenil]etil)-amino]hexil]oxi}etil)fenil] imidazolidina-2,4-diona
- 55 • (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil]amino)-1-idroxietil]-2-(idroximetil)fenol
- 5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-idroxietil)-8-idroxiquinolin-2(1 H)-ona
- 4-((1R)-2-{[4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- 60 • (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-idroxi-etil)-2-(idroximetil)fenol
- (R,S)-[2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexil]amino)-1-idroxietil]-2-(idroximetil)fenol
- 65 • (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-idroxi etil)-2-(idroximetil)fenol

- 3-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida
- 5 • N-(2-Dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona y 7-[(1R)-2-(2-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona
- 10 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.
- Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 15 Ejemplos de anticolinérgicos preferidos que se pueden mencionar incluyen sales de tiotropio, la sal de bromuro preferida, sales de oxitropio, la sal de bromuro preferida, sales de flutropio, la sal de bromuro preferida, sales de ipratropio, la sal de bromuro preferida, las sales de aclidinio, el bromuro preferido sal, sales de glicopirronio, se prefiere la sal de bromuro, sales de tropio, se prefiere la sal de cloruro, tolterodina. A partir de las sales mencionadas anteriormente, la parte farmacológicamente activa es el catión, los posibles aniones son cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato. Se seleccionan otros ejemplos de anticolinérgicos preferidos de entre
- 20 • éster-metobromuro del ácido 2,2-difenilpropionico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 2,2-difenilpropionico escopina
- éster-metobromuro del ácido 2-fluor-2,2-difenil acético escopina
- 30 • éster-metobromuro del ácido 2-fluor-2,2-difenil acético tropenole
- éster-metobromuro del ácido 3,3',4,4'-Tetrafluorbencílico tropenole
- 35 • éster-metobromuro del ácido 3,3',4,4'-Tetrafluorbencílico escopina
- éster-metobromuro del ácido 4,4'-Difluorbencílico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 4,4'-Difluorbencílico escopina
- 40 • éster-metobromuro del ácido 3,3'-Difluorbencílico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 3,3'-Difluorbencílico escopina
- 45 • éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-fluoreno-9-carbónico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 9-Fluor-fluoreno-9-carbon tropenole
- éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-fluoreno-9-carbónico escopina
- 50 • éster-metobromuro del ácido 9-Fluor-fluoreno-9-carbonico escopina
- éster-metobromuro del ácido 9-Metil-fluoreno-9-carbonico tropenole
- 55 • éster-metobromuro del ácido 9-Metil-fluoreno-9-carbonico escopina
- éster-metobromuro del ácido bencílico ciclopropil tropina
- éster-metobromuro del ácido 2,2-difenilpropionico ciclopropil tropina
- 60 • éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-xanteno-9-carbonico ciclopropil tropina
- éster-metobromuro del ácido 9-Metil-fluoreno-9-carbonico ciclopropil tropina
- 65 • éster-metobromuro del ácido 9-Metil-xanteno-9-carbonico ciclopropil tropina

- éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-fluoreno-9-carbónico ciclopropil tropina
- éster-metobromuro del ácido 4,4'-Difluorobencílico metilester ciclopropil tropina
- 5 • éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-xanteno-9-carbonico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 9-Hidroxi-xanteno-9-carbonico escopina
- 10 • éster-metobromuro del ácido 9-Metil-xanteno-9-carbonico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 9-Metil-xanteno-9-carbonico escopina
- éster-metobromuro del ácido 9-Etil-xanteno-9-carbonico tropenole
- 15 • éster-metobromuro del ácido 9-Difluorometil-xanteno-9-carbonico tropenole
- éster-metobromuro del ácido 9-Hidroximetil-xanteno-9-carbonico escopina.
- 20 Los ejemplos de corticosteroides preferidos que se pueden mencionar incluyen Beclometasona, Betametasona, Budesonida, Butixocorte, Ciclesonida, Deflazacorte, Dexametasona, Etiprednole, Flunisolida, Fluticasona, Loteprednole, Mometasona, Prednisolona, Prednisona, Rofleponida, Triamcinolona, Tipredano, y
- {20R-16alfa,17alfa-[butilidenobis(oxi)]-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-17beta-(metiltio)androsta-4-en-3-ona},
- 25 • 9-fluoro-11beta,17,21-trihidroxi-16alfa-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 21-ciclohexanocarboxilato 17-ciclopropanocarboxilato,
- 16,17-butilideno dioxo-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona
- 30 • Flunisolida-21-[4'-(nitrooximetil) benzoato]
- (S)-fluorometilester del ácido 6,9-Difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotion,
- 35 • (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-Difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotion, y
- cianometil éster del ácido 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-(2,2,3,3-tertametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17beta-carboxílico
- 40 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de sales y derivados preferidos son sales alcalinas, esto es sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.
- 45 Los ejemplos de inhibidores de PDE4 preferidos que se pueden mencionar incluyen Enprofilina, Teofilina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilaste), Tofimilast, Pumafentrina, Lirimilaste, Apremilast, Arofilina, Atizorame, Oglemilastum, Tetomilast y
- 50 • 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina
- 5-[N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina
- N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxil ácido amida), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-amina 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]- piridina,
- 55 • N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-Piridinacarboxamida,
- 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona,
- 60 • 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-Ftalazinona,
- (3-(3-ciclofeniloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina,
- 65 • beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida,

- 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona
- 5-[3-(ciclopentiloxy)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil] (3S,5S)-2-piperidinona,
- 5 • 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-Bencenometanol
- N-(3,5-Dicloro-1-oxo-piridina-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
- 10 • (-)-p-[(4aR*, 10bS*)-9-Etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
- (R)-(+)-1-(4-Bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxy)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
- 15 • 3-(Ciclopentiloxy-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona
- cis[ácido 4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carbonico]
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona
- 20 • cis[4-Ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-Etil[4-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato
- 25 • (S)-(-)-Etil[4-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato
- 9-Ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
- 9-Ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*tert*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
- 30 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 35 • Ejemplos de antagonistas de LTD4 preferidos que se pueden mencionar incluyen Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Masikulast, L-733321 (véase el compuesto 2ab de D. Guay et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 453-458) y (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507)
- 40 • ácido 4-[6-Acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)tiol]propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001)
- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano acético,
- 45 • ácido 1-(((R)-3-(2-(2,3-Diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metilciclopropano acético
- ácido [2-[2-(4-*tert*-Butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil] acético
- 50 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Otros ejemplos de sales y derivados opcionalmente preferidos son sales alcalinas, esto es sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.
- 55 Los ejemplos de inhibidores de EGFR preferidos que se pueden mencionar incluyen Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab Gefitinib, Canertinib, Erlotinib, Mab ICR-62 y
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 60 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
- 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxy-quinazolina
- 65

- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 5 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 10 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 20 • 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 25 • 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
- 30 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
- 35 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 40 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 45 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-Etil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolina-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 50 • 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
- 3-Ciano-4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina
- 55 • 4-[(3-Clor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil)amino]-6-5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil-furan-2-il]quinazolina
- 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 60 • 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 65 • 4-[(3-Etil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina

- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolina-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(tert.-butiloxicarbonil)-piperidina-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(piperidina-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidina-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-7-hidroxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexano-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolina-4-il)carbonilamino]-ciclohexano-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolina-4-il)sulfonilamino]-ciclohexano-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(piperidina-1-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolina-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolina-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidina-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidina-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidina-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(tert-butiloxicarbonil)-piperidina-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 5 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidina-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 10 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazina-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolina-4-il)carbonilamino]-ciclohexano-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 15 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidina-1-il)etil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 20 • 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 25 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidina-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 30 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexano-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 35 • 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidina-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 40 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolina-4-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 45 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 50 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidina-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexano-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina
- 55 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexano-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexano-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 60 • 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolina-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 65

• 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

• 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

• 4-[(3-Clor-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidina-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de antagonistas de dopamina preferidos que se pueden mencionar incluyen Bromocriptina, Cabergolina, Alfa-Dihidroergocriptina, Lisurida, Pergolida, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurida y Viozane, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de agentes antialérgicos preferidos que se pueden mencionar incluyen Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Ketotifeno, Emedastina, Dimetindeno, Clemastina, Bamipina, Cexclorfeniramina, Feniramina, Doxilamina, Clorfenoxamina, Dimenhidrinato, Difenhidramina, Prometazina, Ebastina, Olopatadina, Desloratidina y Meclozina, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Ejemplos de antagonistas de PAF preferidos que se pueden mencionar incluyen Lexipafante y

• 4-(2-Clorfenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanona-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

• 6-(2-Clorfenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Ejemplos de inhibidores de MAP quinasas preferidos que se pueden mencionar incluyen

• Bentamapimod (AS-602801)

• Doramapimod (BIRB-796),

• 5-carbamoilindol (SD-169),

• 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridina carboxamida (VX-702),

• alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazol acetonitrilo (AS-601245),

• Ácido 9,12-Epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico (CEP-1347),

• 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1 H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de inhibidores de MRP4 preferidos que se pueden mencionar incluyen N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenaco, deshidroepiandrosterona 3-glucurónido, dehidroepiandrosterona 3-sulfato, Dilazep,

dinitrofenil-S-glutación, estradiol 17-beta-glucurónido, estradiol 3,17-disulfato, estradiol 3-glucurónido, estradiol 3-sulfato, estrona 3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, sulfato de ácido litocólico, metotrexato, alfa-Naftil-beta-D-glucuronido del ácido (E)-3-[[[3-[2-(7-Cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico, nitrobenilo mercaptopurina ribósido, probenecid, valsopodar, sildenafil, sulfinpirazona, tauroquenoodeoxicolato, taurocolato, taurodeoxicolato, taurolitocolato, sulfato del ácido taurolitocólico, topotecan, trequinsina, Zaprinast y dipiridamol, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de inhibidores de iNOS preferidos que se pueden mencionar incluyen S-(2-aminoetil) isotio-urea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazina-2-amina (AMT), L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotio-urea, S-metilisotio-urea, S-etilisotio-urea, S-metiltiocitulina, S-etiltiocitulina, L-NA (N^o-nitro-L-arginina), L-NAME (N^o-nitro-L-argininmetilester), L-NMMA (N^o-Monometil-L-arginina), L-NIO (N^o-iminoetil-L-orntina), L-NIL (N^o-iminoetil-lisina), ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (1H-tetrazol-5-il)-amida N-[[3-(aminometil) fenil] metil] -etanimidamida, ácido (S) -4- (2-acetimidoilamino -etilsulfanil) -2-amino-butúrico, 2-[2-(4-metoxi-piridina-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 2-((1R,3S)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-clor-5-fluorbenzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-clor-benzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-clor-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-(2-clor-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butano-1-ol, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-clor-nicotinonitrilo, 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo y 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida como por ejemplo 1S,5S,6R)-7-Clor-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-eno-3-ilamin, (4R,5R)-5-Etil-4-metil-tiazolidina-2-ilidenoamina, (1 S,5S,6R)-7-Clor-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-eno-3-ilamin, (4R,5R)-5-Etil-4-metil-tiazolidina-2-ilidenoamina, (4R,5R)-5-Etil-4-metil-selenazolidina-2-ilidenoamina, 4-Aminotetrahidrobiopterina, (E)-3-(4-Clor-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluormetil-pirimidina-4-iloxi)-piperidina-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridina-2-il-etil)-acrilamida, 3-(2,4-Difluor-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina, éster metílico del ácido 3-[[[Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidina-4-il)-piperazina-1-carbonico, (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidina-4-il)-pirrolidina-2-carbonico, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e hidro-p-toluenosulfonato.

Otros ejemplos de inhibidores de iNOS preferidos que se pueden mencionar incluyen oligonucleótido antisentido, especialmente aquellos ácidos nucleicos que codifican iNOS de unión a oligonucleótido antisentido, por lo tanto se describen ejemplos en el documento WO 01/52902.

Los ejemplos de inhibidores de SYK preferidos que se pueden mencionar incluyen

- 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarboxamida;
- 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-il]amino]-3-piridinacarboxamida;
- 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona;
- N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridina-5-amina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-etanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-(7-fenil-1,6-naftiridina-5-il)-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;

- N-[7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 5 • N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 10 • N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 15 • N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 20 • N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 25 • N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridina-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridina-5-amina;
- 30 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,5-pentanodiamina;
- 35 • 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]oxi]-1-propanol;
- 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-naftiridina-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;
- 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-1-butanol;
- 40 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N-metil-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N'-metil-1,3-propanodiamina;
- 45 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 50 • 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridina-5-amina;
- N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-amina;
- 55 • N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 60 • N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-etanodiamina,
- 65 • N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;

- N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetoxi)-1,6-naftiridina-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;
- 5 • N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;
- N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 10 • N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 15 • 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 20 • 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 25 • N-[7-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]-2-propanol;
- 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]etil]tio]-etanol;
- 30 • 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridina-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridina-5-amina;
- 35 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-ciclohexano diamina;
- N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridina-7-il]-bencenamina;
- 4-[5-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridina-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;
- 40 • 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-4-piperidinol;
- 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-3-pirrolidinol;
- 45 • 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridina-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridina-5-amina;
- 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-4-piperidina carboxamida;
- 50 • 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;
- N-[3'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridina-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- 55 • N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[4'-[5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridina-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 60 • N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 65 • N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;

- N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - N-[7-(6-metoxi-2-naftalenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - 5 • 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridina-5-amina;
 - 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]metilamino]-propanonitrilo;
 - 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridina-5-amina;
 - 10 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina,
 - N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina, (1R,2S)-rel-.
 - 15 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,2-benceno dimetanamina;
 - N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiamina;
 - N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridina-5-il]-,3-propanodiamina;
 - 20 • N-[7-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - 25 • 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]oxi]-1-butanol;
 - N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridina-5-amina;
 - 30 • N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - 35 • N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - 40 • N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - 45 • N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
 - 50 • 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]oxi]-ciclohexanol;
 - N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,3-propanodiamina;
 - 55 • N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridina-7-il]-bencenamina;
 - 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]oxi]-ciclohexanol;
 - N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridina-5-il]-1,4-butanodiamin;
 - 60 • Ácido [3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridina-2-il]amino]propil]-carbámico -1,1-dimetiletil éster,
- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren las sales seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los ejemplos de reguladores de transmembrana de fibrosis quística (CFTR) preferidos y potenciadores de CFTR que se pueden mencionar incluyen, preferiblemente VX-770 y VX-809.

5 12. FORMULACIONES

Las formas apropiadas para la administración son, por ejemplo, polvos o aerosoles inhalables. El contenido del(los) compuesto(s) farmacéuticamente eficaz en cada caso debe estar en el intervalo desde 0.2 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 25% en peso de la composición total, esto es, en cantidades suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación especificado en lo que sigue.

Administrado por inhalación, la combinación de principios activos se puede administrar como un polvo, como una solución acuosa o acuosa etanólica o usando una formulación de gas propelente.

Preferiblemente, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan porque contienen uno o más compuestos de (IA), (IB) o (IC.1) de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores. También se prefiere que los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) se administren por inhalación, en particular preferiblemente si se administran una o dos veces al día. Para este propósito, los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) tienen que estar disponibles en formas apropiadas para inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medidas que contienen propulsor propelente o soluciones inhalables sin propelente, que están opcionalmente presentes en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables convencionales.

Dentro del alcance de la presente invención, el término soluciones inhalables exentas de propelente también incluyen concentrados o soluciones inhalables listas para usar estériles. Las preparaciones que se pueden usar de acuerdo con la invención se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

Polvos inhalables

Si las sustancias activas de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) están presentes mezcladas con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes uno con el otro.

Preferiblemente, se usan mono o disacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, mientras que lactosa monohidrato es la más particularmente preferido. Los métodos de preparación de los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante trituración y micronización y mezclando finalmente los componentes entre sí son conocidos por la técnica anterior.

Aerosoles inhalables que contienen propelente

Los aerosoles inhalables que contienen propelente que se pueden usar de acuerdo con la invención pueden contener un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) disuelto en el gas propelente o en forma dispersa. Los gases propelentes que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención son conocidos de la técnica anterior. Los gases propulsores apropiados se seleccionan entre hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como preferiblemente derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes mencionados anteriormente se pueden usar solos o en mezclas de los mismos. Los gases propelentes particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados seleccionados entre TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación impulsados por propelente usados dentro del alcance del uso de acuerdo con la invención también pueden contener otros ingredientes tales como cosolventes, estabilizantes, surfactantes, antioxidantes, lubricantes y ajustadores de pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la técnica.

Soluciones inhalables sin propelente

Los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC.1) de acuerdo con la invención se usan preferiblemente para preparar soluciones inhalables sin propelente y suspensiones inhalables. Los solventes utilizados para este fin incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El solvente puede ser agua sola o una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, usando ácidos apropiados. El pH se puede ajustar usando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es

posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Si se desea, también se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo, como saborizantes, antioxidantes o agentes complejantes, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. De acuerdo con la invención, se prefiere particularmente usar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Se pueden adicionar cosolventes y/u otros excipientes a las soluciones inhalables sin propelente usadas para el propósito de acuerdo con la invención. Los cosolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, particularmente alcohol isopropílico, glicoles, particularmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos en este contexto indican cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa pero que se pueda formular con la sustancia o sustancias activas en el solvente farmacológicamente apropiado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen ningún efecto farmacológico o, en relación con la terapia deseada, ningún efecto farmacológico apreciable o al menos no indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, surfactantes tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica terminada, aromatizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos. Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, por ejemplo, con la condición de que no se haya usado ya para ajustar el pH, la vitamina A, la vitamina E, los tocoferoles y vit-vitaminas o provitaminas similares que se producen en el cuerpo humano. Los conservantes se pueden usar para proteger la formulación de la contaminación con patógenos. Los conservantes apropiados son aquellos que son conocidos en la técnica, particularmente cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida de la técnica anterior.

Para las formas de tratamiento descritas anteriormente, se proporcionan paquetes listos para usar de un medicamento para el tratamiento de molestias respiratorias, que contienen una descripción adjunta que incluye, por ejemplo, las frases enfermedad respiratoria, COPD o asma, un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más socios de combinación seleccionados entre los descritos anteriormente.

El siguiente ejemplo ilustra la presente invención sin restringir su alcance:

Cápsula para inhalación de polvo

1 cápsula contiene:

sustancia activa	0.5 mg
lactosa para inhalación	<u>5.0 mg</u>
	5.5 mg

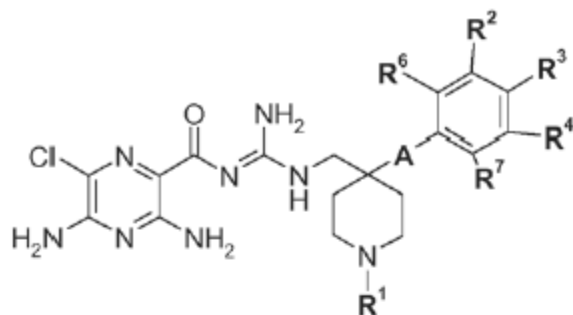
Preparación:

La sustancia activa se mezcla con lactosa para inhalación. La mezcla se empaqueta en cápsulas en una máquina de fabricación de cápsulas (peso de la cápsula vacía de aproximadamente 50 mg).

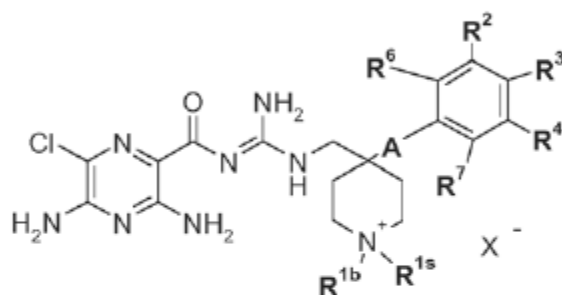
peso de la cápsula:	55 mg
tamaño de la cápsula	= 3

REIVINDICACIONES

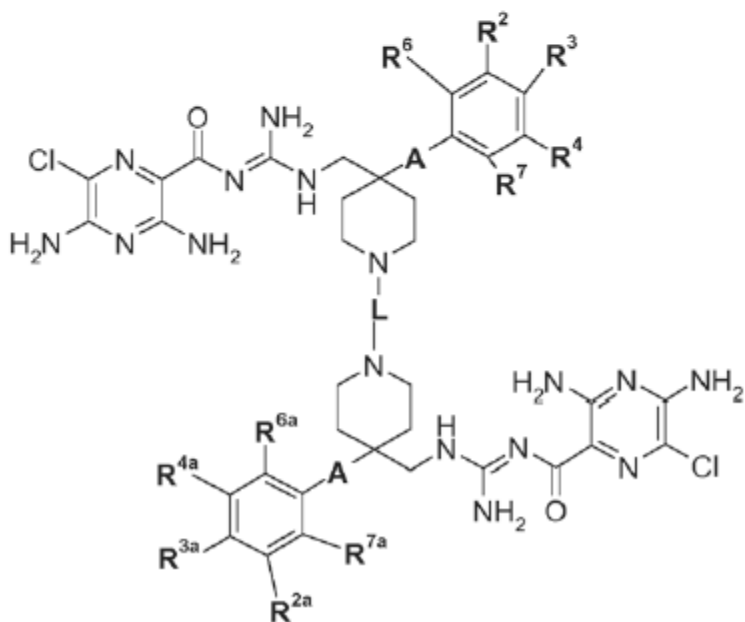
1. El compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC.1)



(IA)



(IB)



(IC.1)

5

en la que

A indica un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-O-,

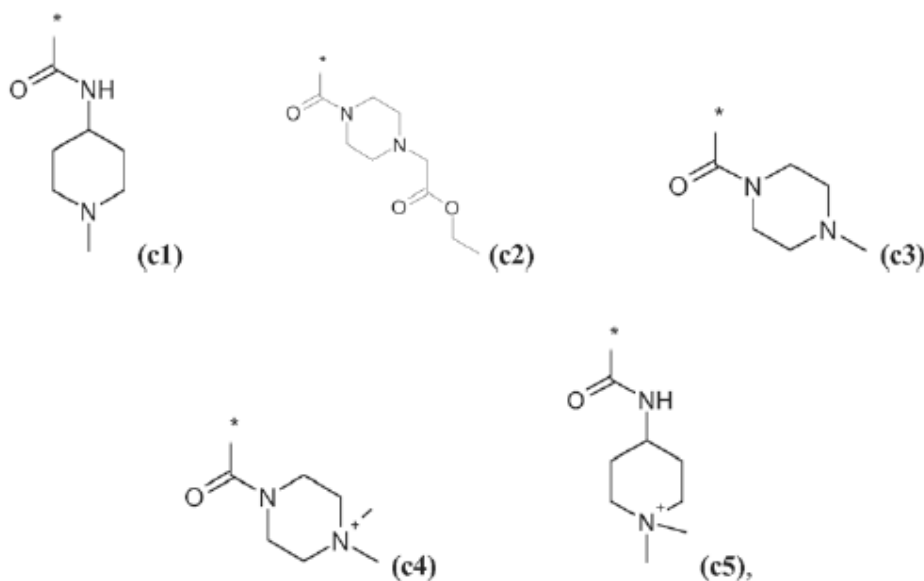
10

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-SO₂-, alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-, H₂N-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, Fenil-CO-, Fenil-CH₂-CO-, Fenil-CH₂-, alquilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆ -O- alquilo C₁₋₄-CO-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₂₋₄-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-C(NH)-NH-alquilo C₁₋₆-NH-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-NHCO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-NHCO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-, HOCO-alquilo C₁₋₄-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CN- y H₂NC(NH)NH-alquilo C₁₋₆-CO-,

o

R¹ se selecciona entre un grupo de fórmulas enumeradas a continuación, (c1) a (c5):



R^{1b} es alquilo C₁₋₄,

R^{1s} indica alquilo C₁₋₆,

X⁻ indica cualquier anión que forma una sal farmacéuticamente aceptable,

L indica un grupo en puente -CO-NH-alquilo C₂₋₆-NH-CO-, -CO-alquilo C₁₋₆-CO- o -alquilo C₂₋₆-, formando un compuesto de fórmula (IC.1), por lo que las entidades moleculares de fórmula (IC.1) conectadas por L pueden ser idénticas o diferentes, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{6a} y R^{7a} indican hidrógeno

y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1, caracterizado porque

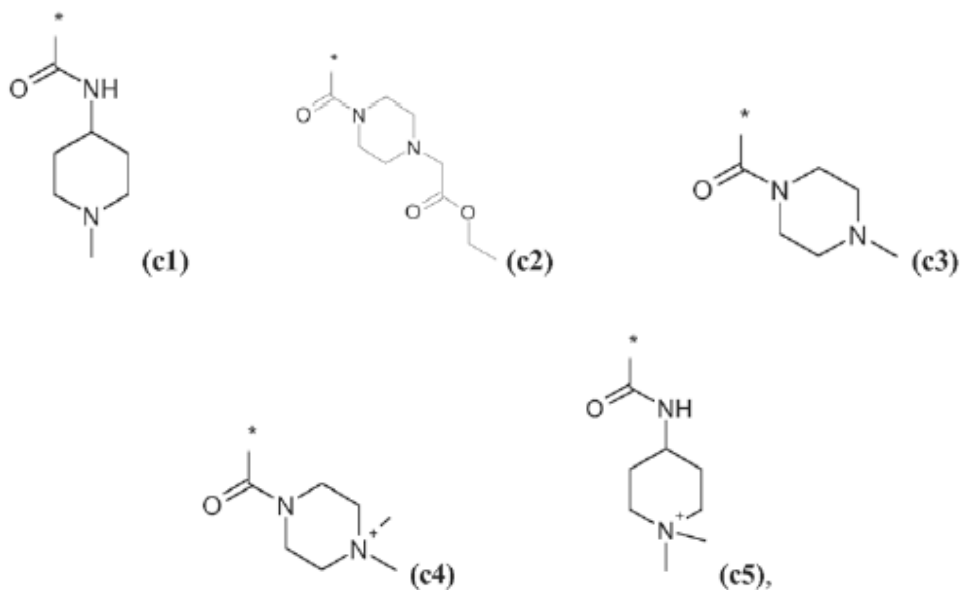
A indica un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-SO₂-, alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-, H₂N-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, Fenil-CO-, Fenil-CH₂-CO-, Fenil-CH₂-, alquilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆ -O- alquilo C₁₋₄-CO-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-, (CH₃)₂N-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)-CO-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₂₋₄-, (CH₃)₃N⁺-alquilo C₁₋₄-CO-, H₂N-C(NH)-NH-alquilo C₁₋₆-NH-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-alquilo C₁₋₄-NHCO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-CO-, alquilo C₁₋₆-O-CO-NH-alquilo C₁₋₄-NHCO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-, HOCO-alquilo C₁₋₄-CO-, HOCO-alquilo C₁₋₄-NH-CO-, H₂N-CN- y H₂NC(NH)NH-alquilo C₁₋₆-CO-,

o

R¹ se selecciona entre un grupo de fórmulas enumeradas a continuación, (c1) a (c5):



y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

5

3. El compuesto de fórmula (IC.1) según la reivindicación 1, caracterizado porque

A indica un enlace, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

10

L indica un grupo en puente $-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } \text{C}_{2-6}-\text{NH}-\text{CO}-$,

y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de fórmula (IB) según cualquiera de la reivindicación 1, caracterizado porque

15

R^{1b} indica alquilo C_{1-4} , y

R^{1s} indica alquilo C_{1-6} ,

20

y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

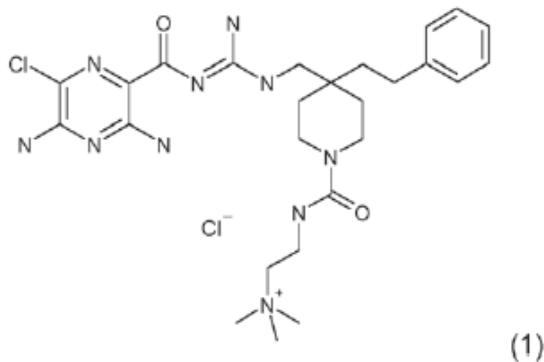
A indica $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

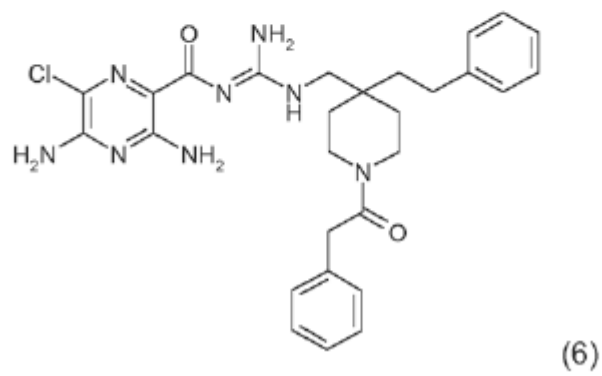
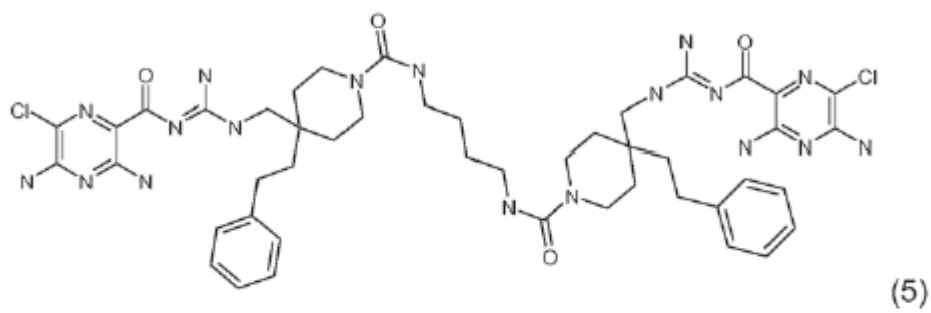
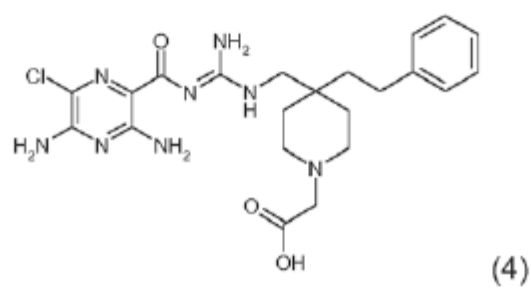
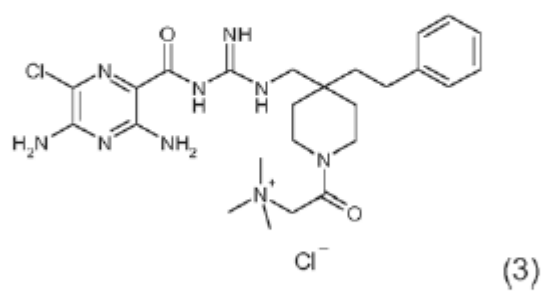
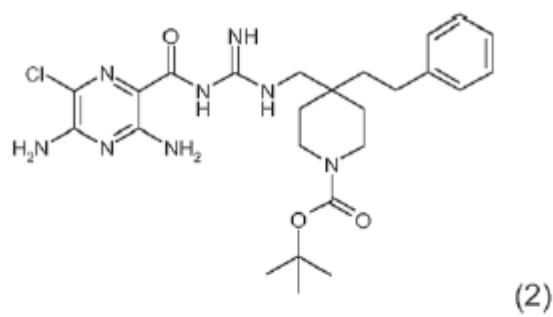
25

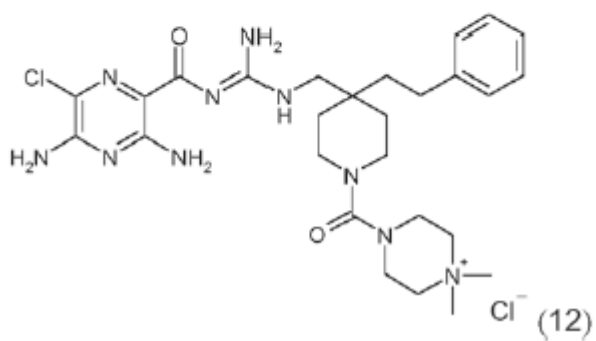
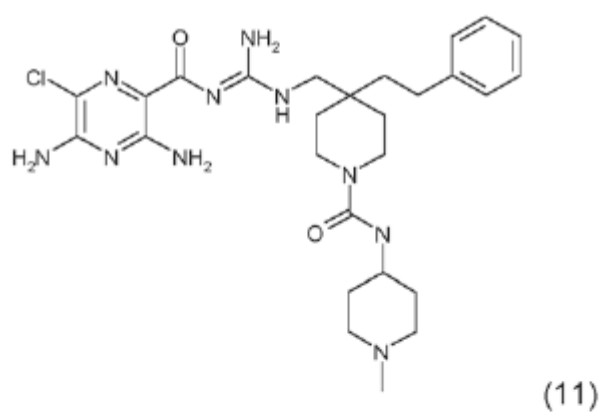
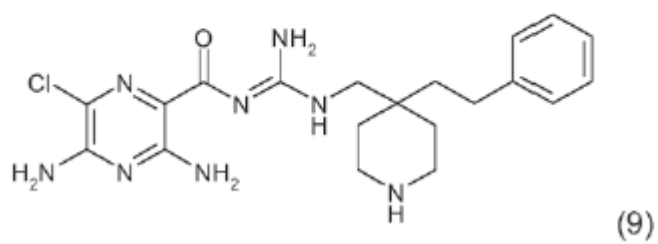
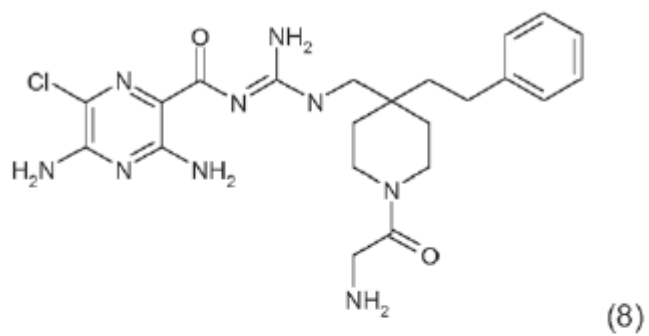
y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos (1) a (6), (8), (9), (11) y (12):

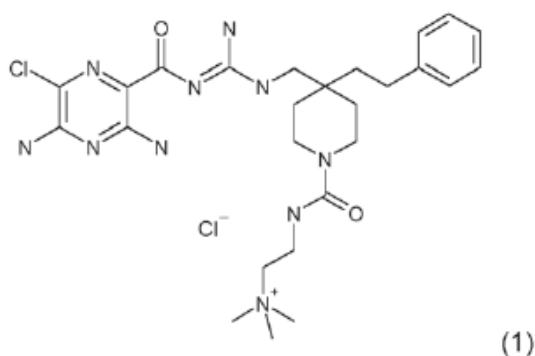
30





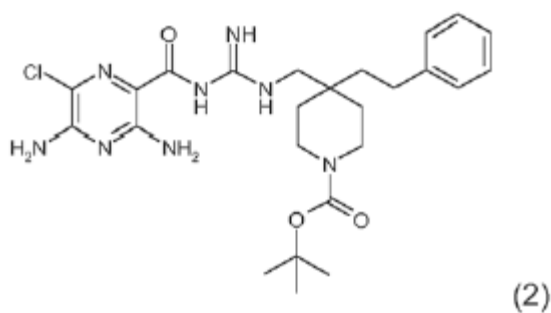


7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (1)



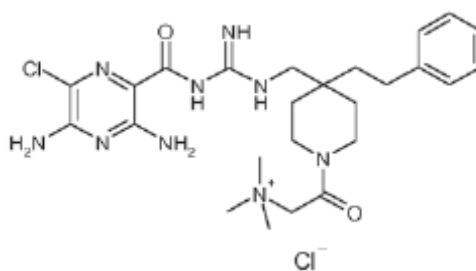
o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

- 5 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (2)



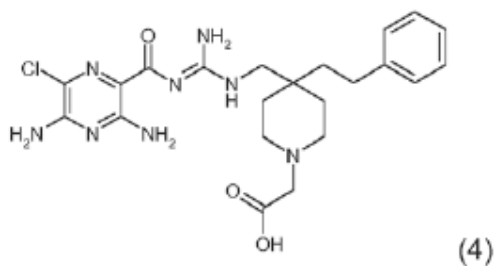
- 10 o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (3)



- 15 o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

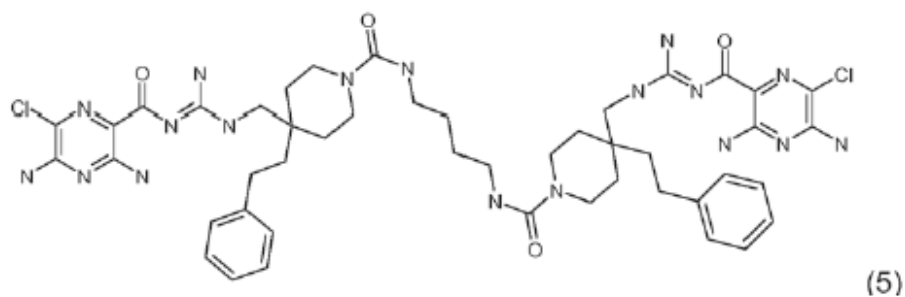
- 20 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (4)



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (5)

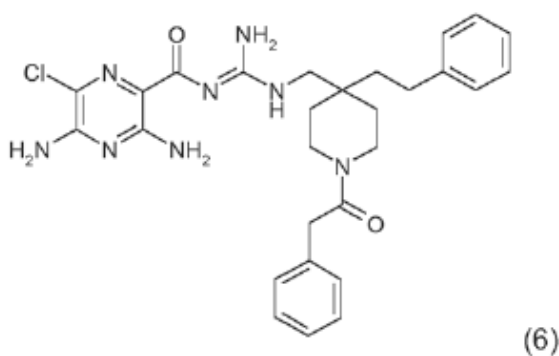
5



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (6)

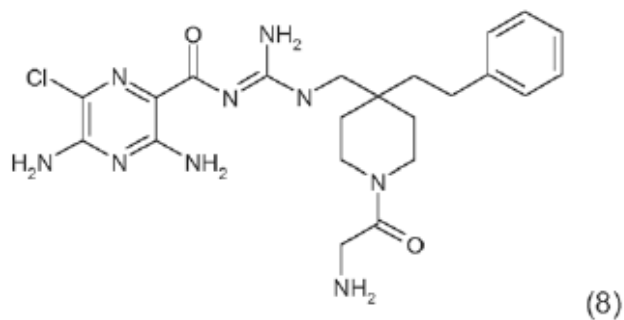
10



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (8)

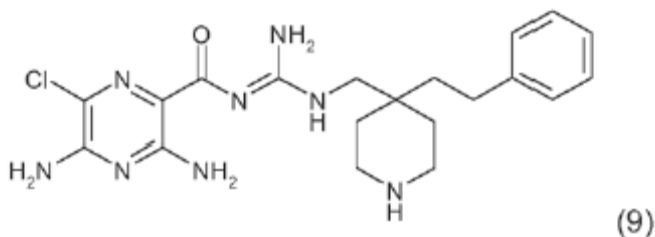
15



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

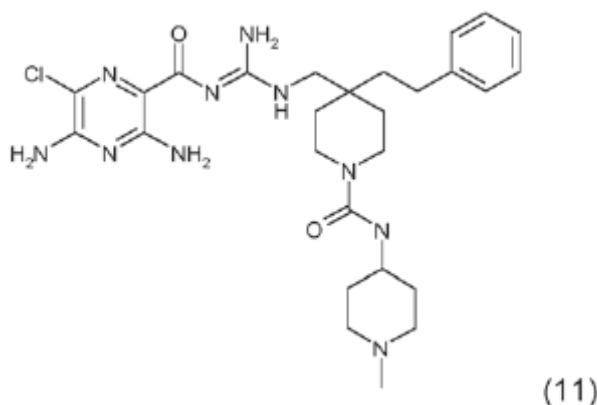
14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (9)

20



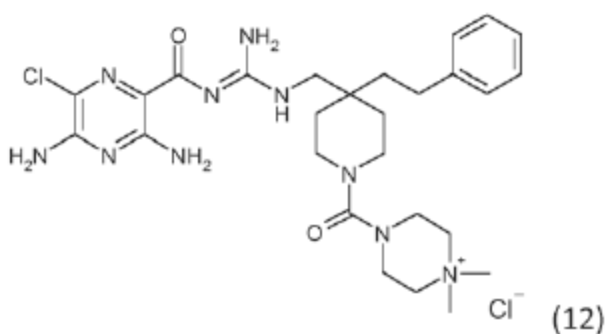
o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

- 5 15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (11)



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

- 10 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto es el compuesto (12)



o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables del mismo.

- 15 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso como un medicamento.
- 20 18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades o dolencias respiratorias y enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.
- 25 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis causada por infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (COPD), asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquiectasia, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edema pulmonar, neumonitis de diferentes orígenes.

30

20. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 21. Combinaciones de medicamentos que contienen, además de uno o más compuestos de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, como sustancias activas adicionales, uno o más compuestos seleccionados de entre las categorías de inhibidores adicionales de ENaC, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de MAP-quinasas, inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS, inhibidores de SYK, correcciones del regulador transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y potenciadores de
- 10 CFTR o combinaciones dobles o triples de los mismos.