

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 395**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008** **E 11184004 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2444120**

54 Título: **Análogos de amilorida espirocíclicos como bloqueantes de ENaC**

30 Prioridad:

10.12.2007 EP 07122739

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

13.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 395 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de amilorida espirocíclicos como bloqueantes de ENaC

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

El documento US 4.272.537 (D1) describe derivados de pirazinacarboxamida que están sustituidos en el nitrógeno de la carboxamida por una unidad estructural de triazina. Los compuestos en D1 serán efectivos como agentes eucalémicos/salureticos.

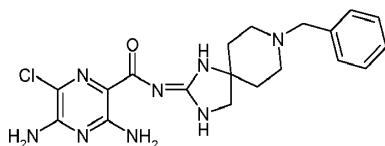
El documento WO2007/071396 (D2) describe derivados de pirazina-carbonil-guanidina que se enlazan unen mediante un enlazador multivalente a otra unidad estructural pirazina-carbonil-guanidino.

El documento US 3.577.418 (D3) describe compuestos de guanidina cíclicos con un motivo estructural similar a agentes diuréticos de sodio para tratar edema, hipertensión y otras enfermedades que sean susceptibles de terapia con diuréticos de sodio.

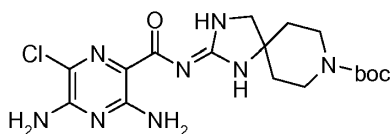
Andrew J. Hirsch, Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 54, 2002, págs. 1445-1462, (D4) describe el derivado de guanidina no cíclico, amilorida, como bloqueante de los canales ENaC para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como EPOC.

En una primera realización de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado de:

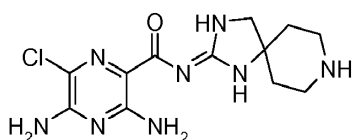
12



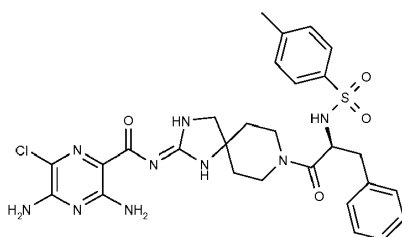
37



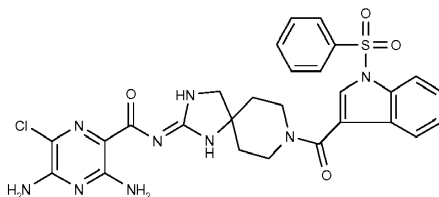
38



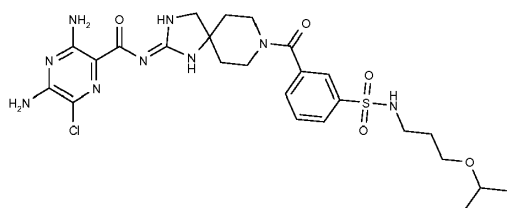
39



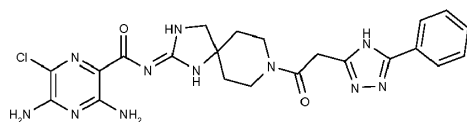
40



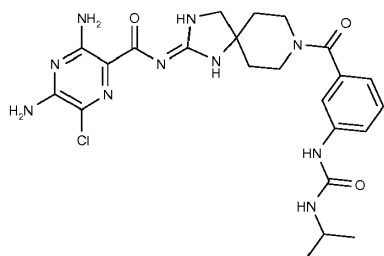
41



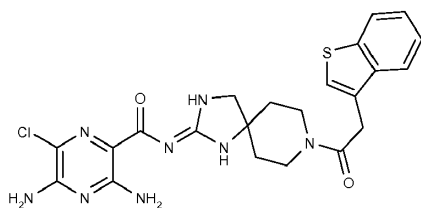
42



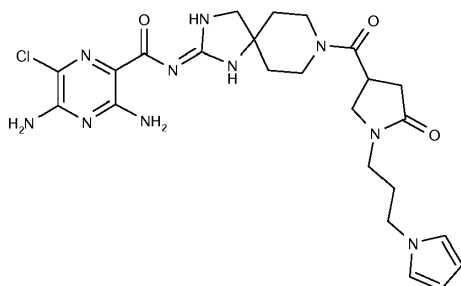
43



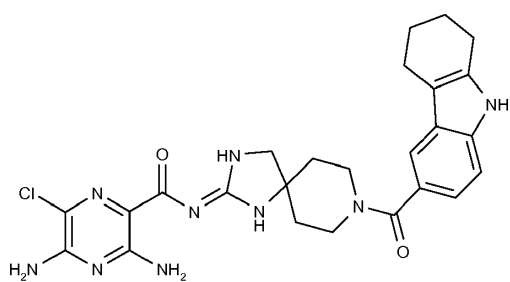
44



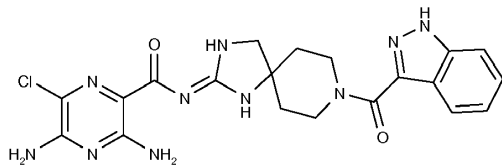
45



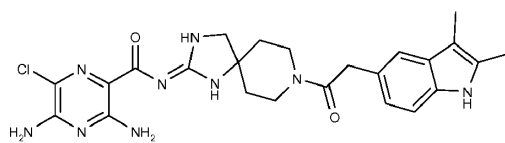
46



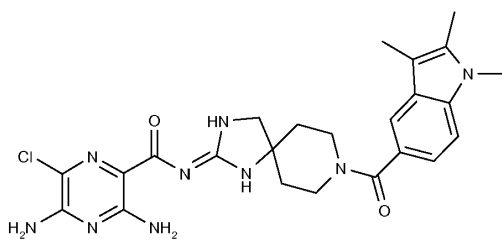
47



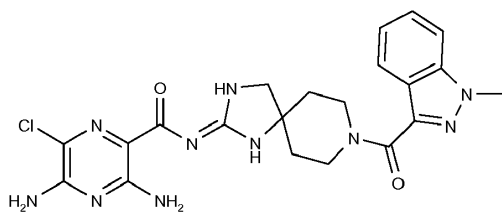
48



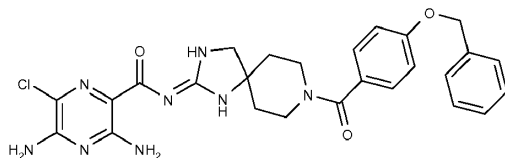
49



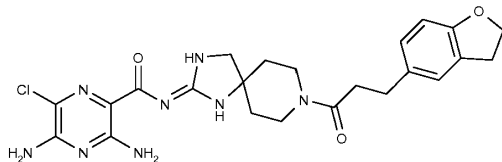
50



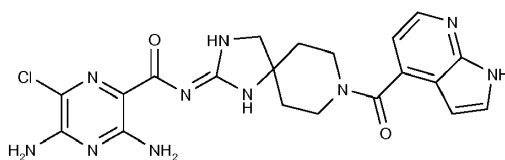
51



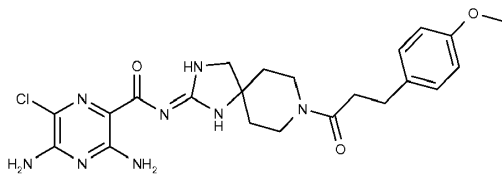
52



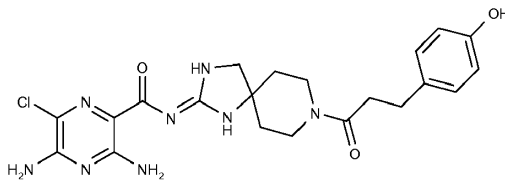
53



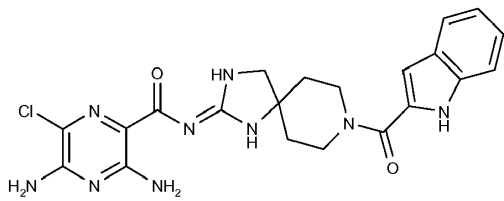
54



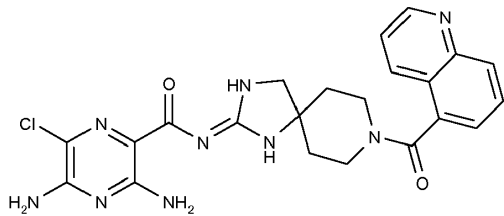
55



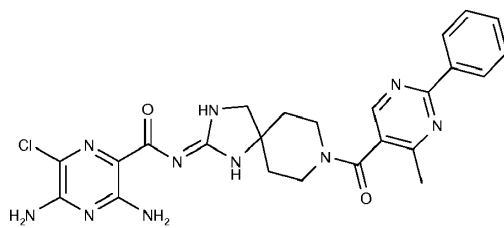
56



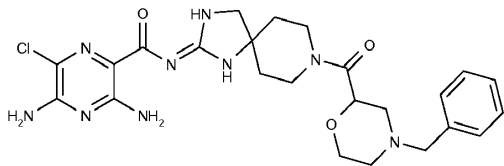
57



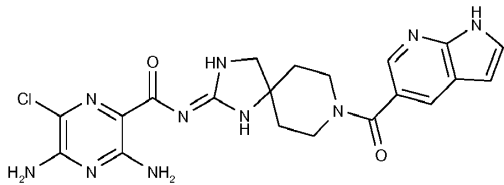
58



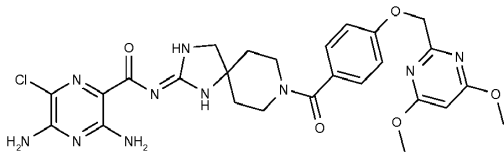
59



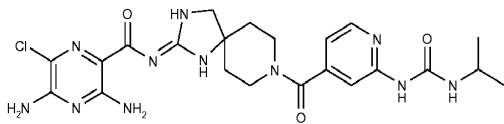
60



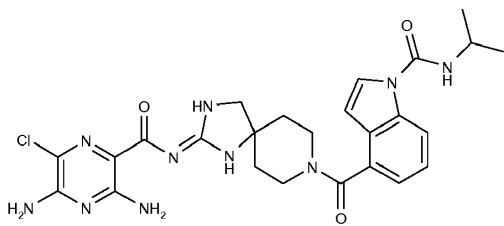
61



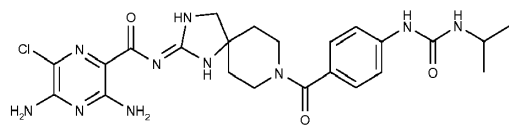
62



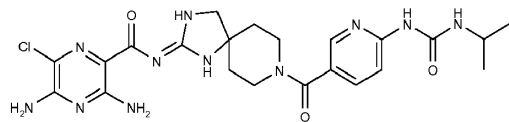
63



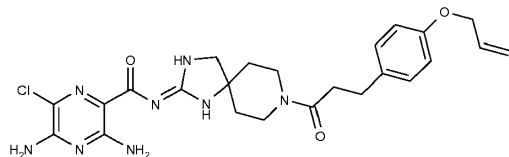
64



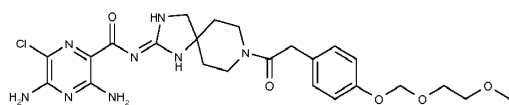
65



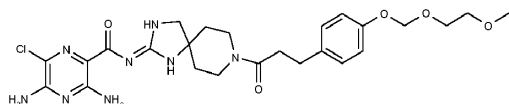
66



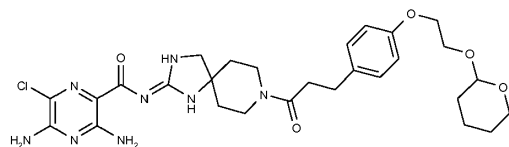
67



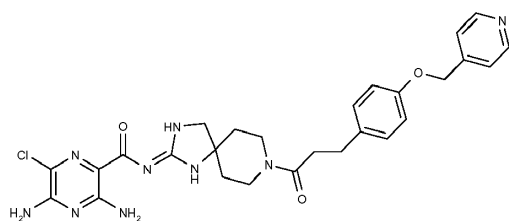
68



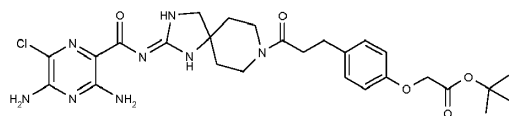
69



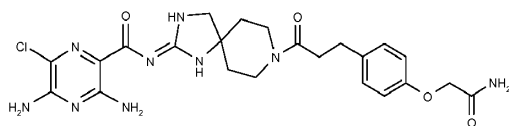
70



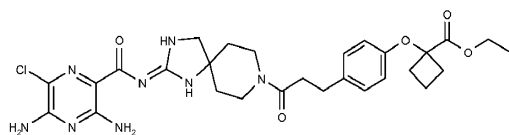
71



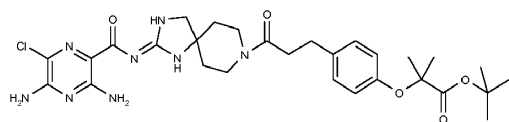
72



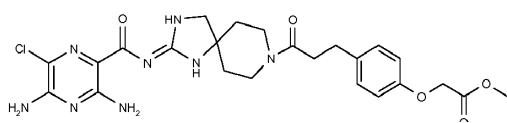
73



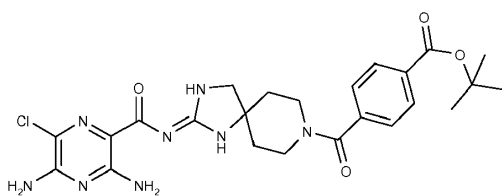
74



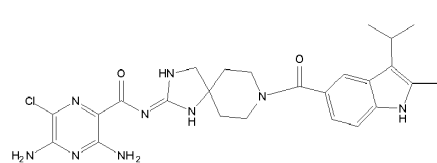
75



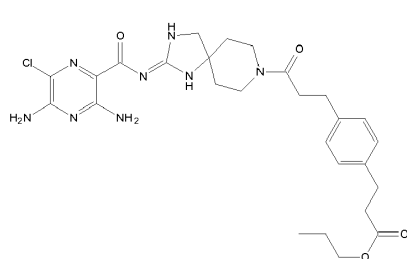
76



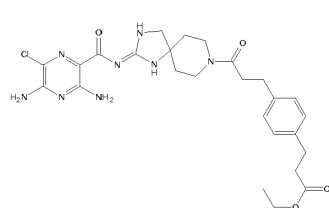
77



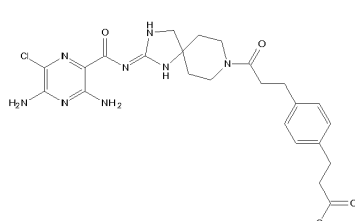
78



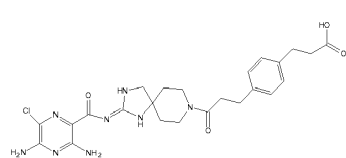
79



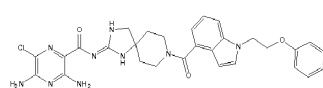
80



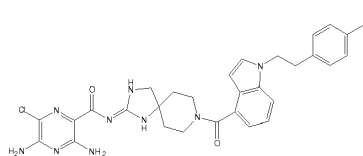
81



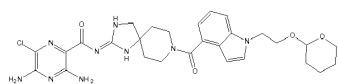
82



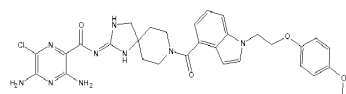
83



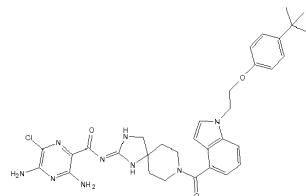
84



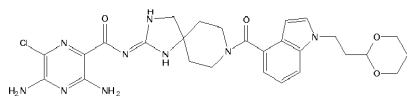
85



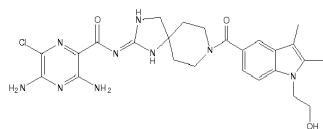
86



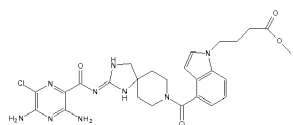
87



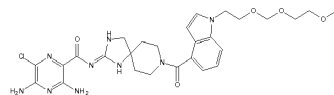
88



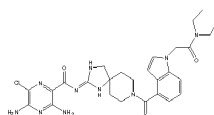
89



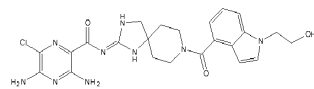
90



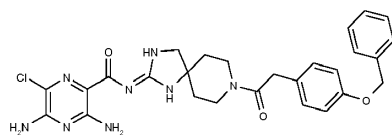
91



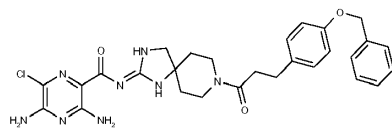
92



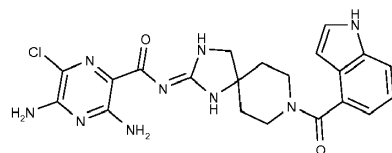
97



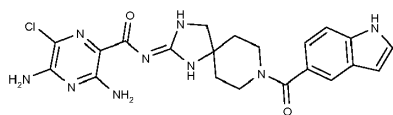
98



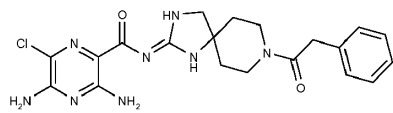
99



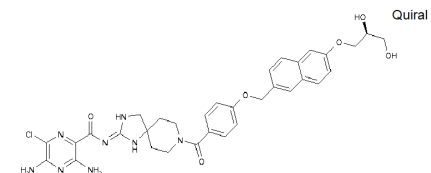
100



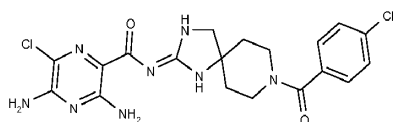
101



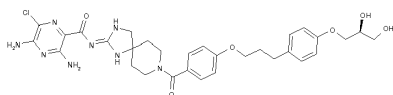
102



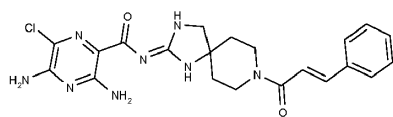
103



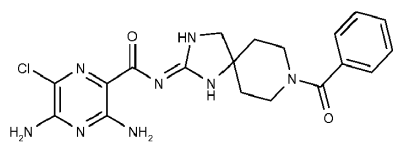
104



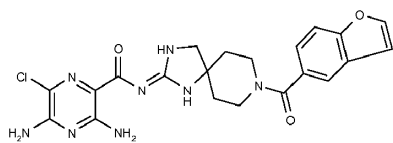
105



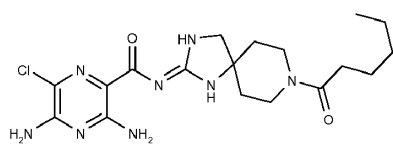
106



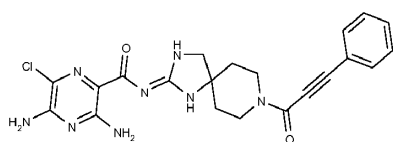
107



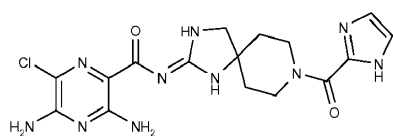
108



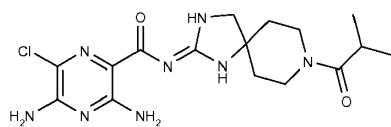
109



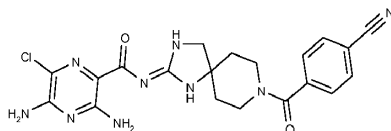
110



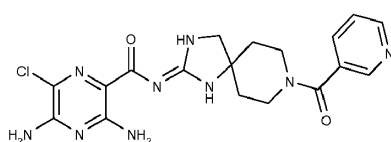
111



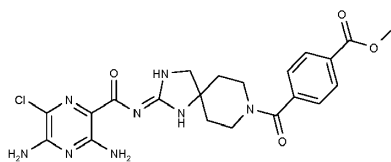
112



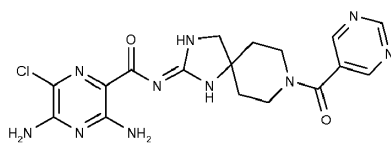
113



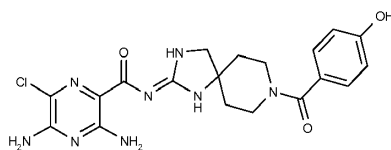
114



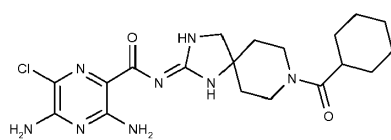
115



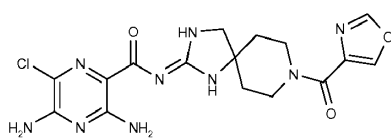
116



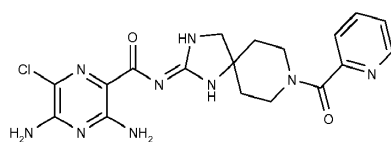
117



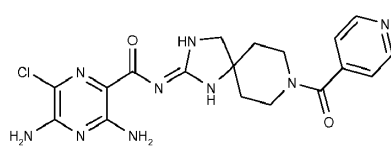
118



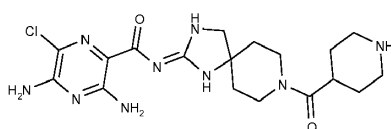
119



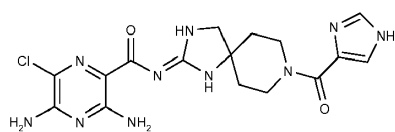
120



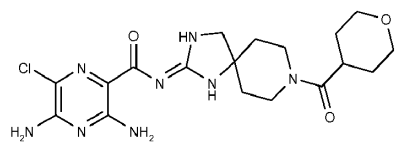
121



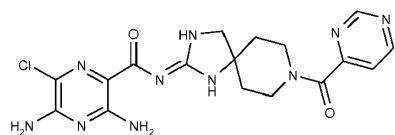
122



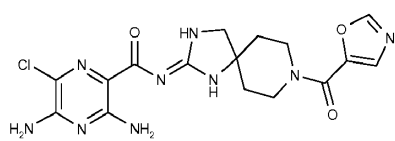
123



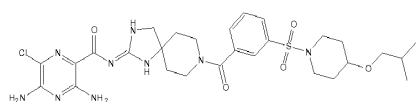
124



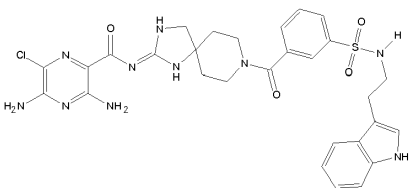
125



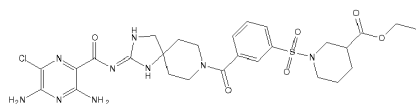
126



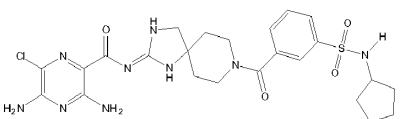
127



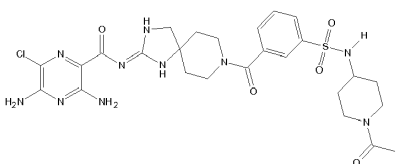
128



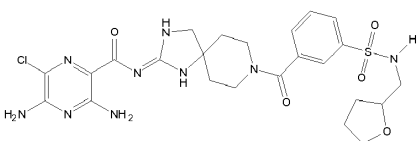
129

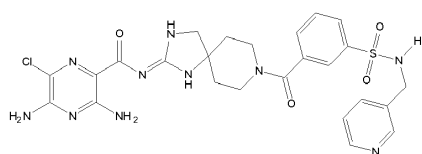


130

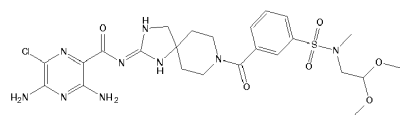


131

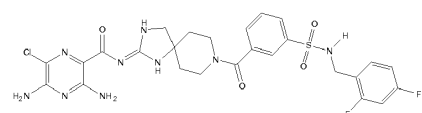




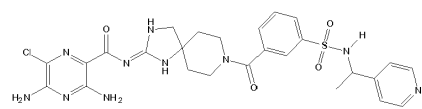
132



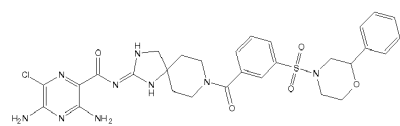
133



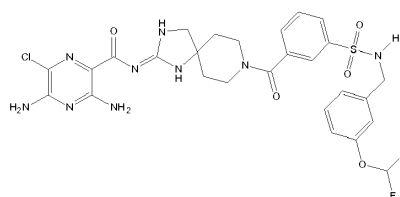
134



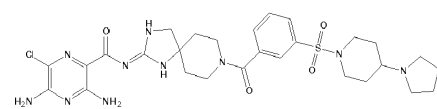
135



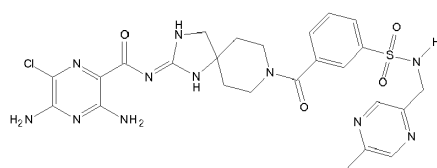
136



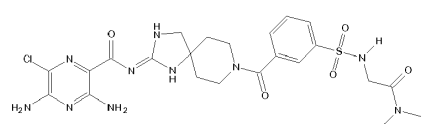
137



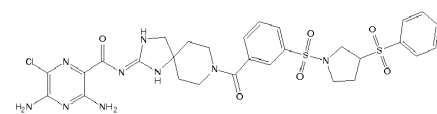
138



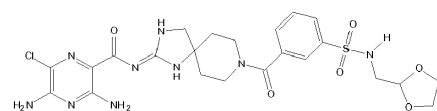
139



140

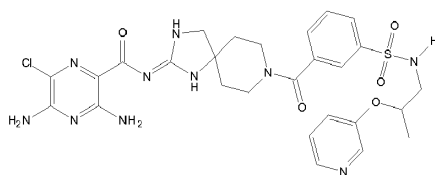


141

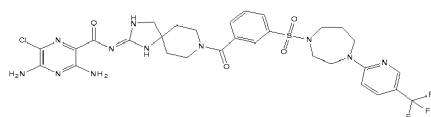


142

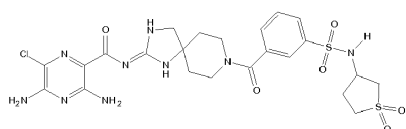
143



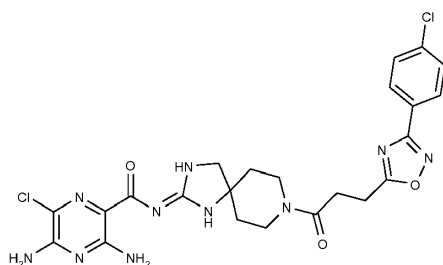
144



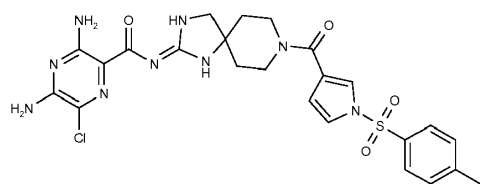
145



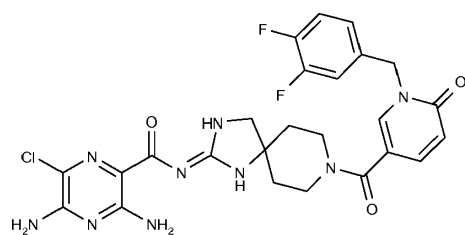
146



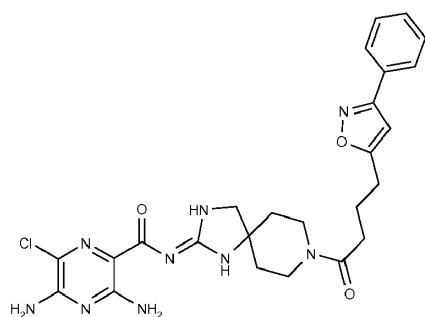
147



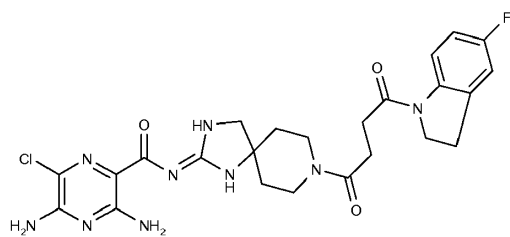
148



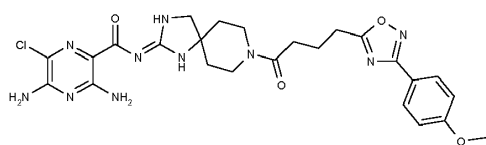
149



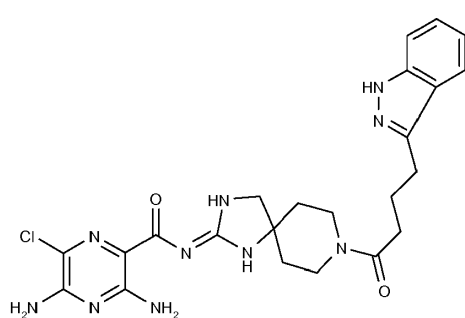
150



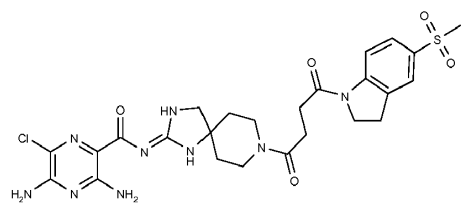
151



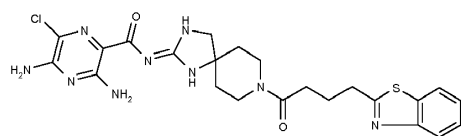
152



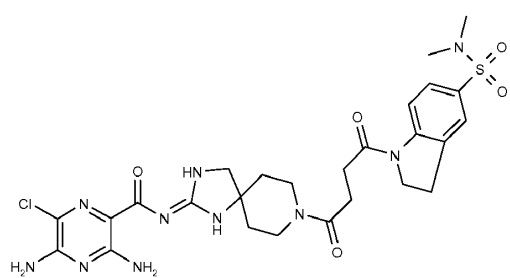
153



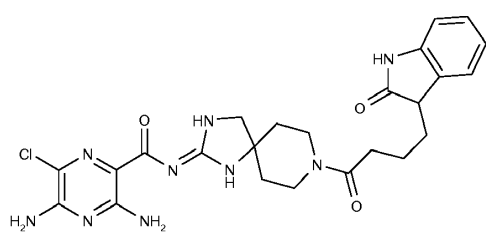
154



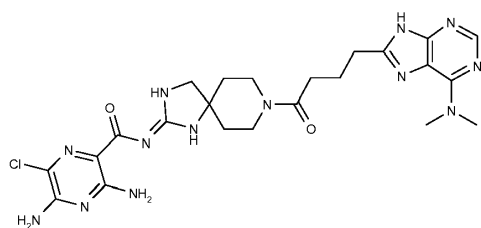
155



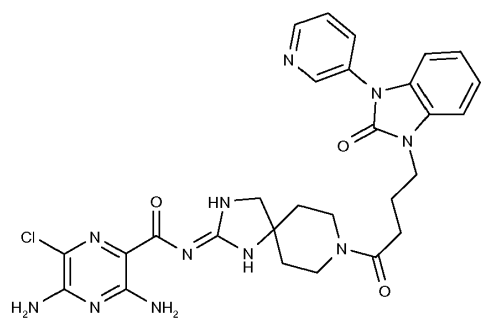
156



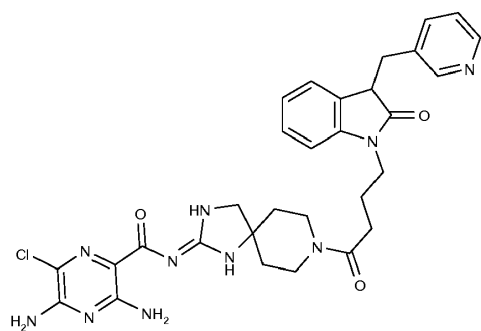
157



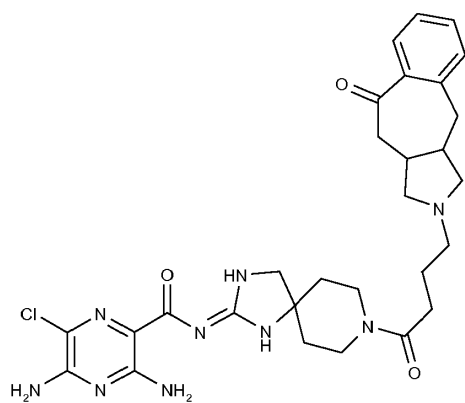
158



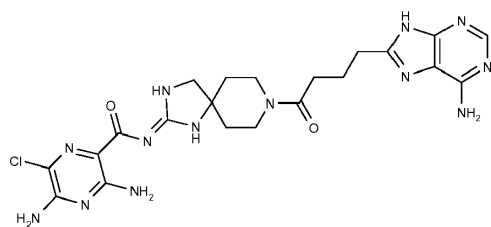
159



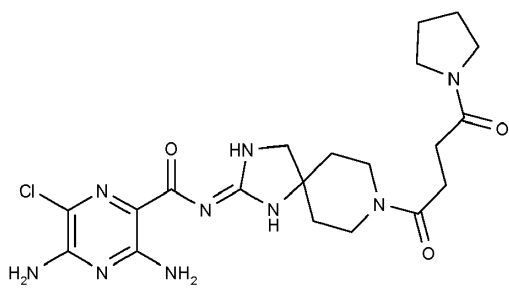
160



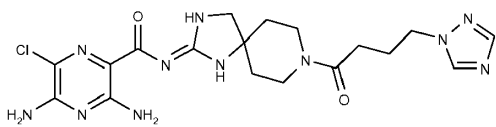
161



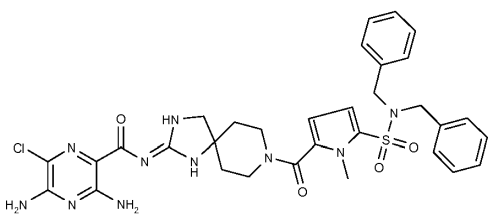
162



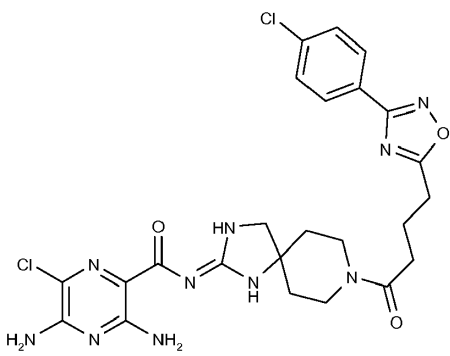
163



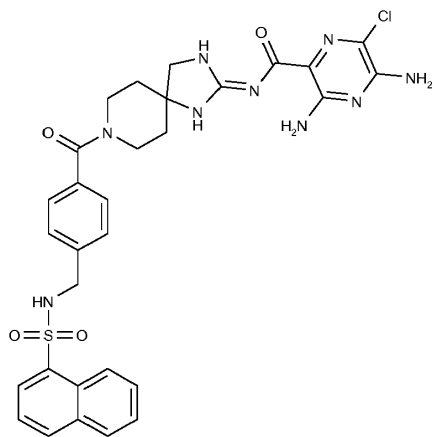
164



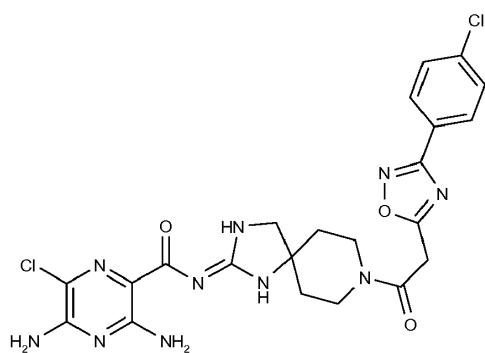
165



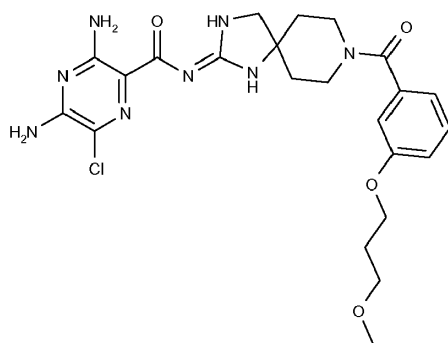
166



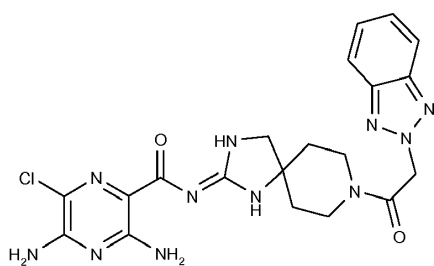
167



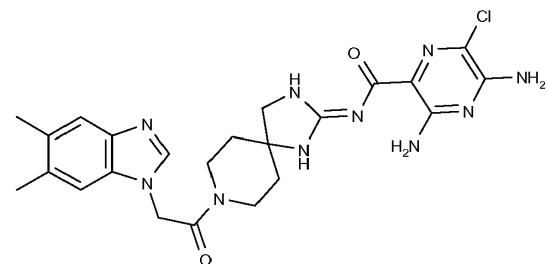
168



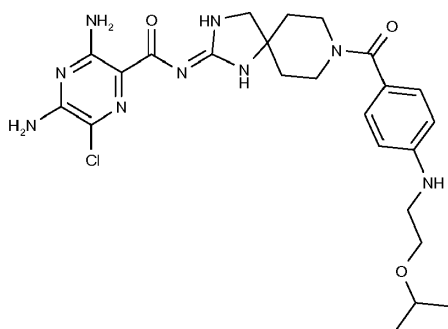
169



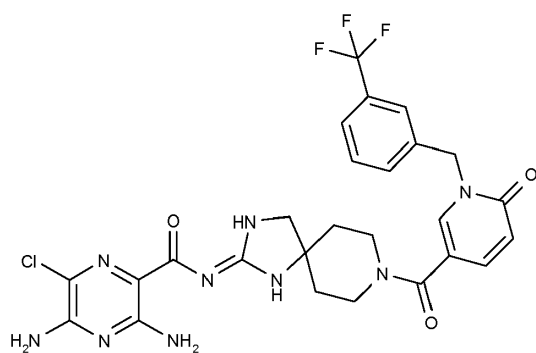
170



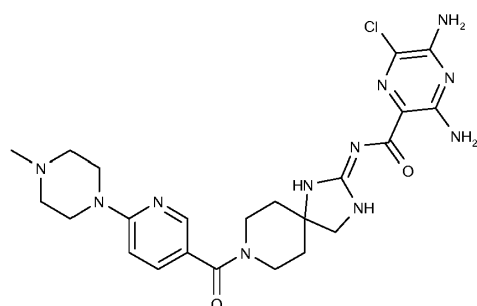
171



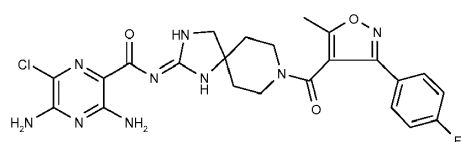
172



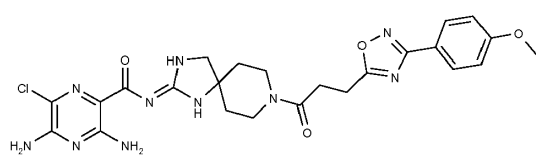
173



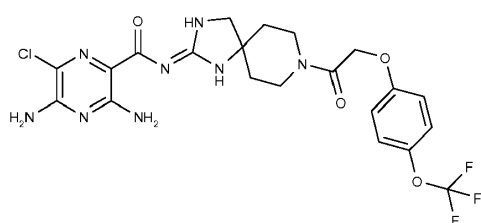
174



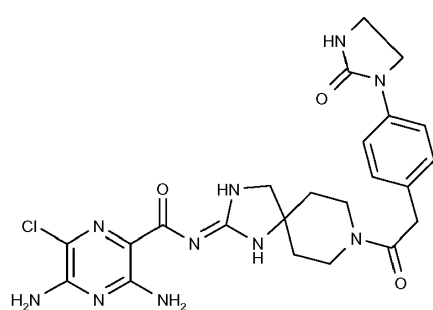
175



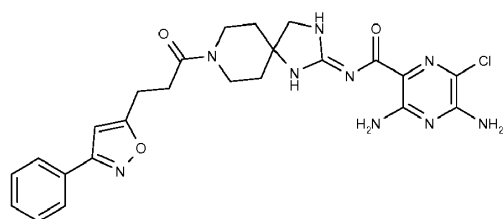
176



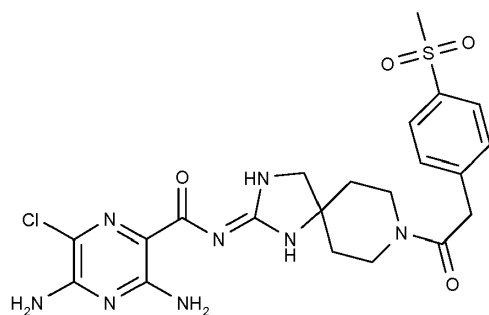
177



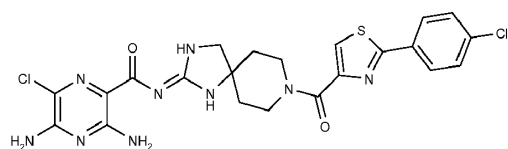
178



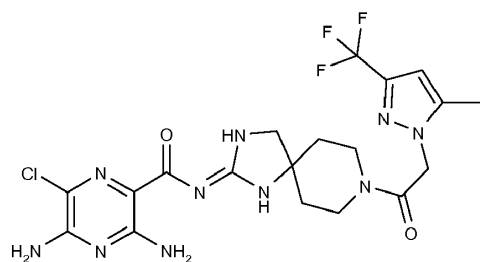
179



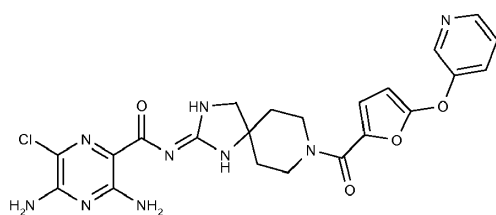
180



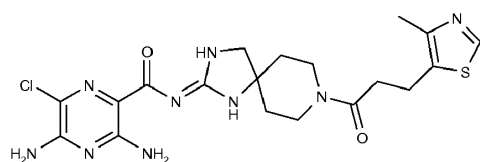
181



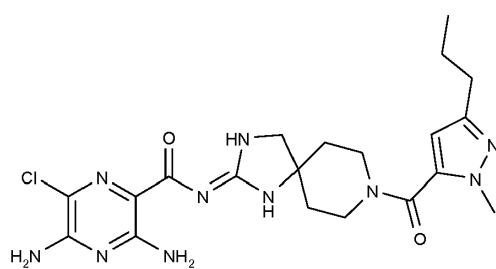
182



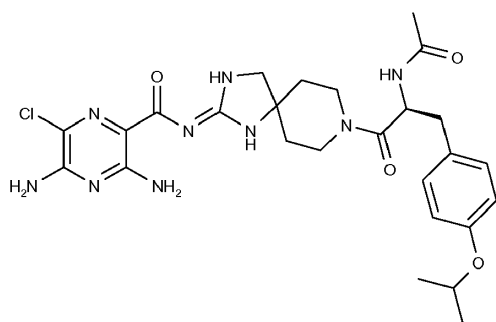
183



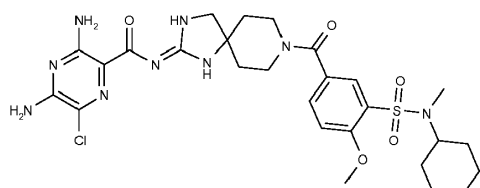
184



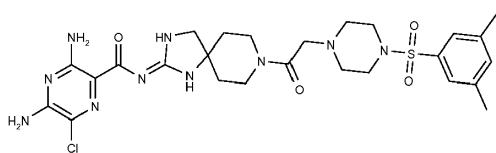
185



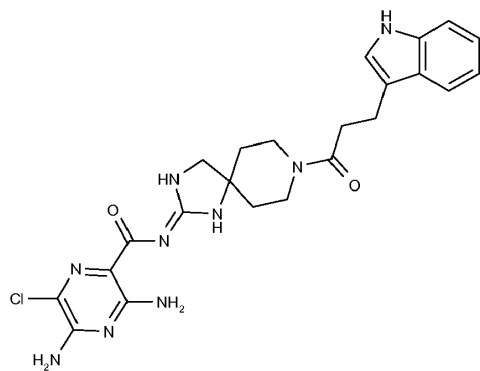
186



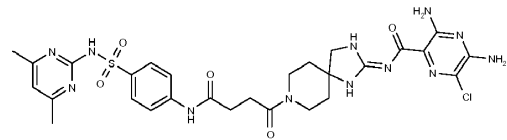
187



188

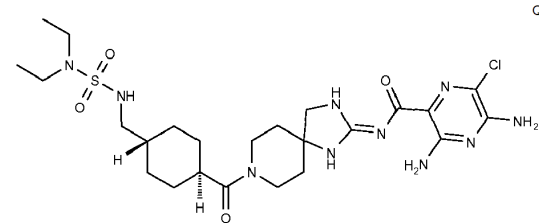


189

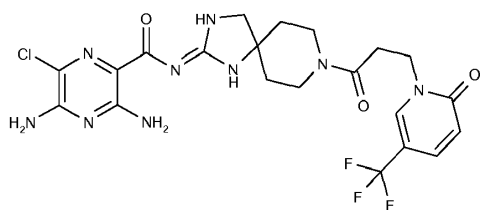


190

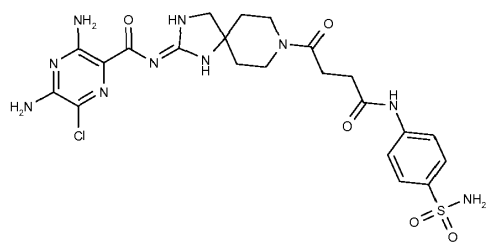
Quiral



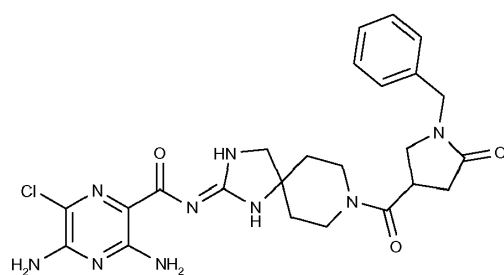
191



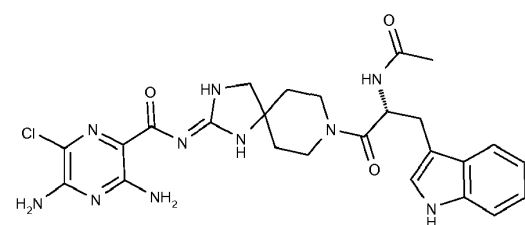
192



193

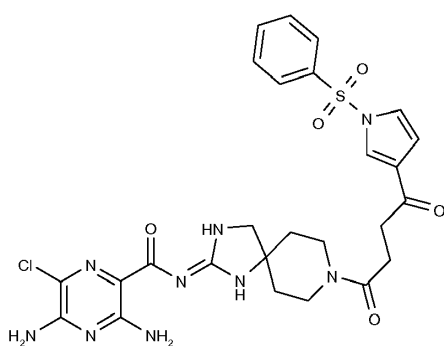


194

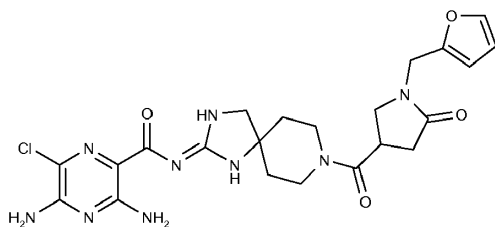


Quiral

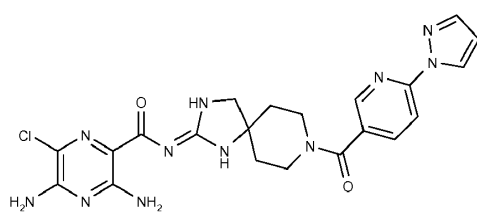
195



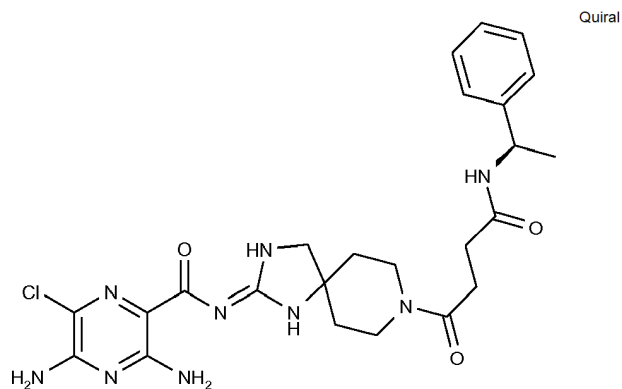
196



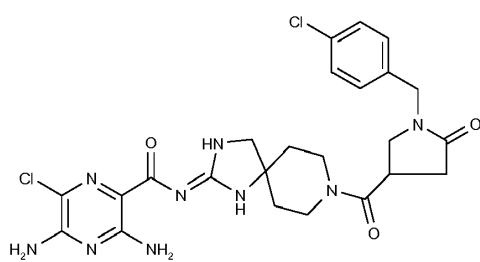
197



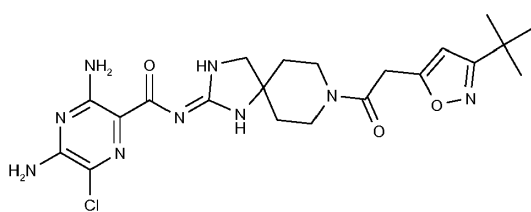
198



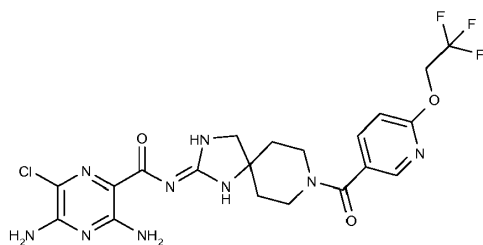
199



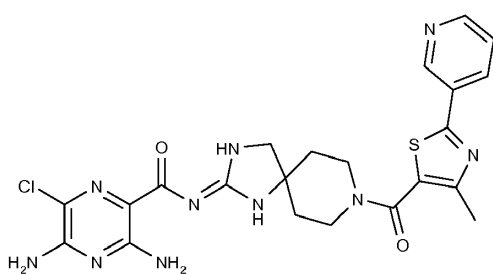
200



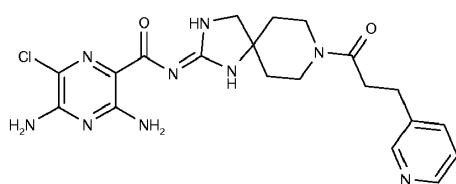
201



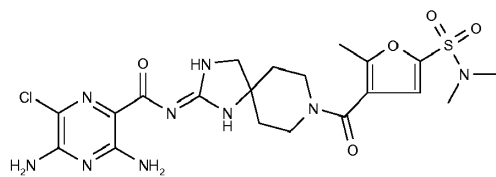
202



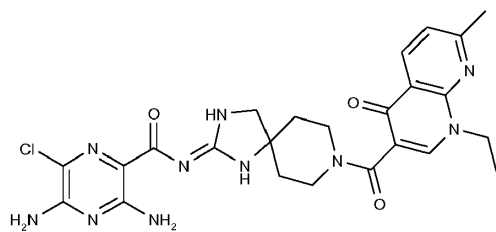
203



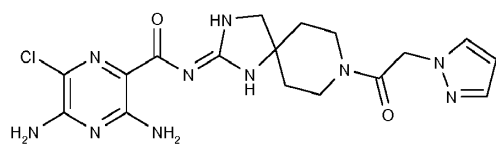
204



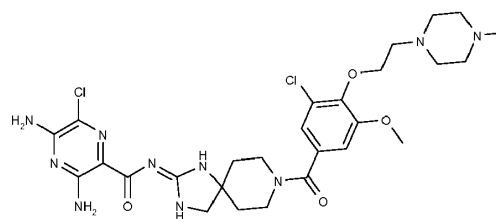
205



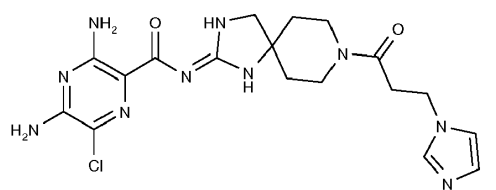
206



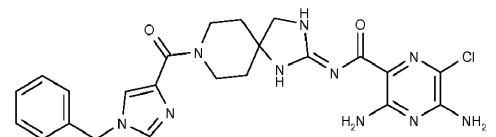
207



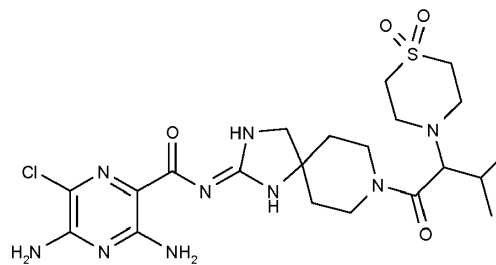
208



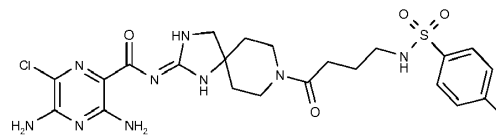
209



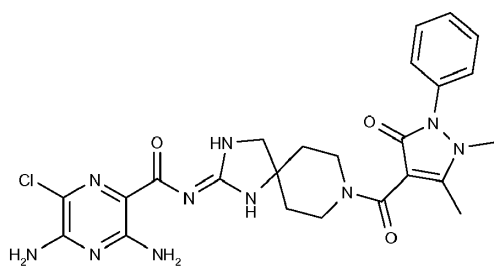
210



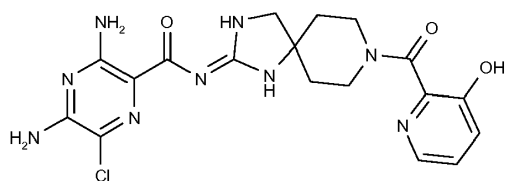
211



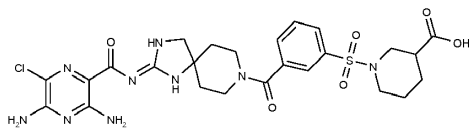
212



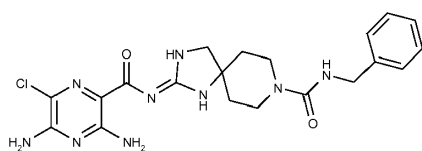
213



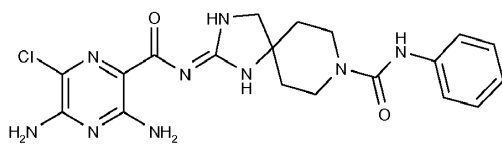
214



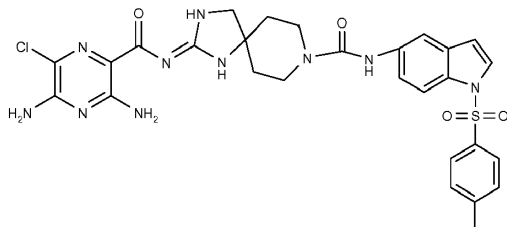
215



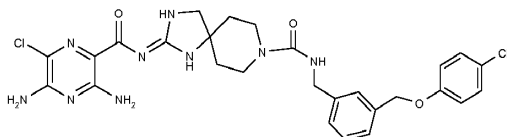
216



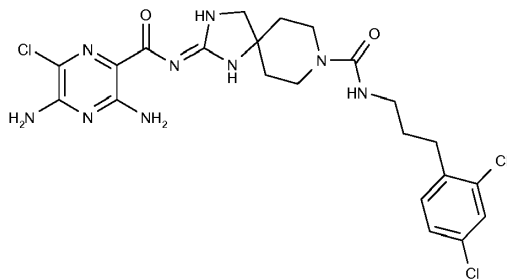
217



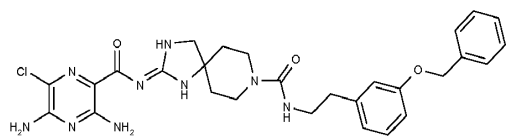
218



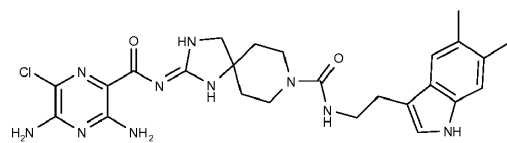
219



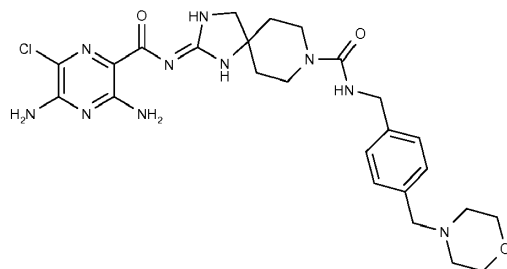
220



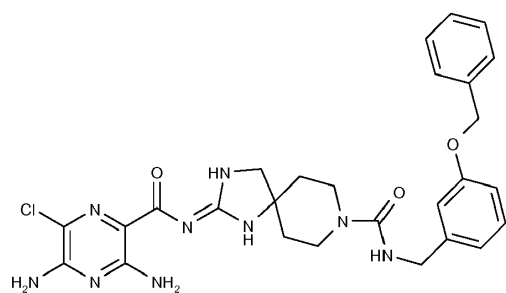
221



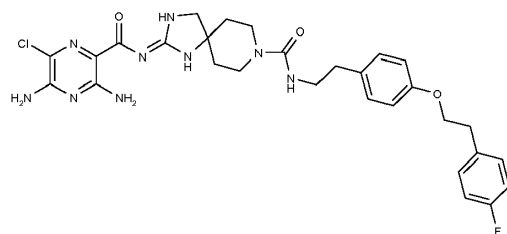
222



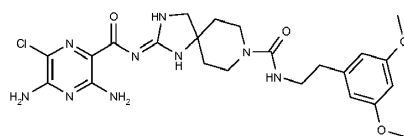
223



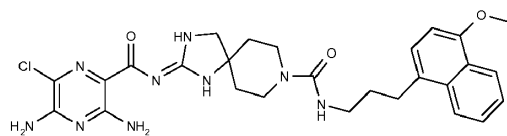
224



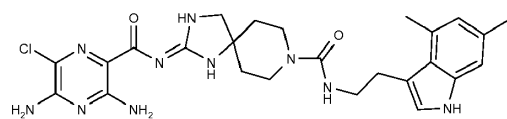
225



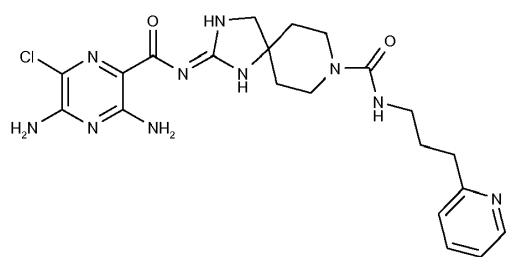
226



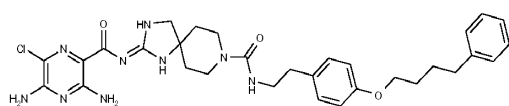
227



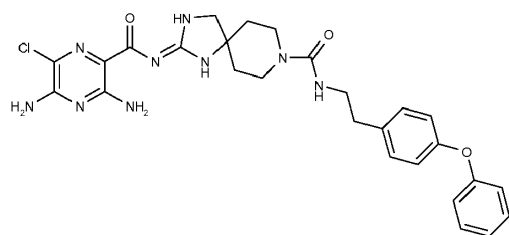
228



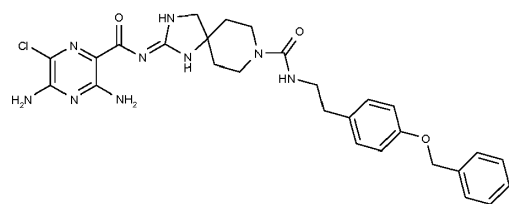
229



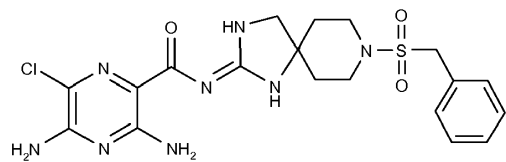
230



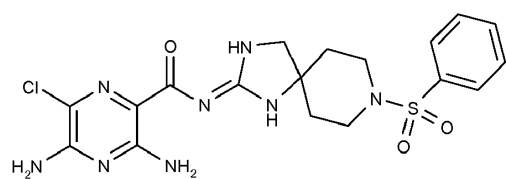
231



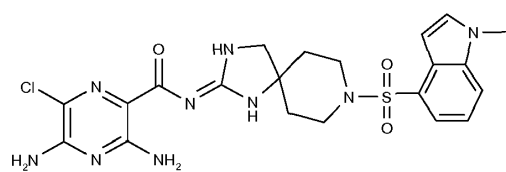
232



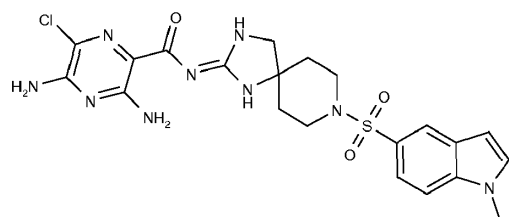
233



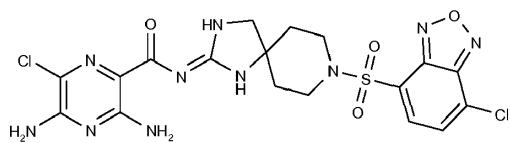
234



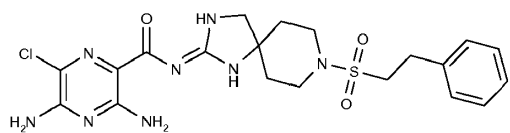
235



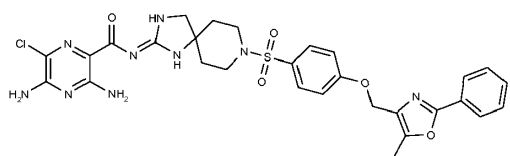
236



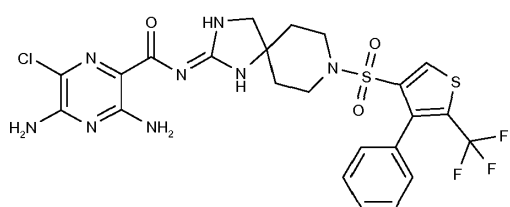
237



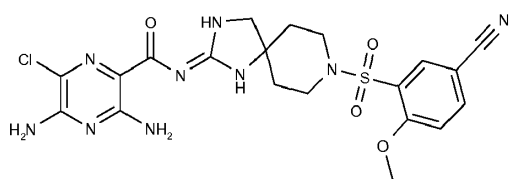
238



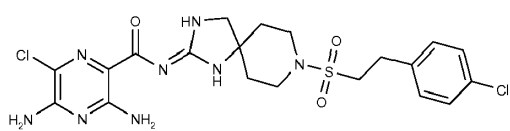
239



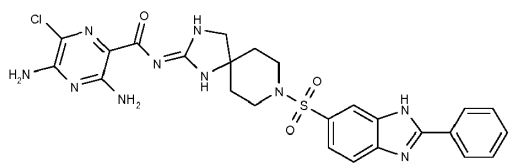
240



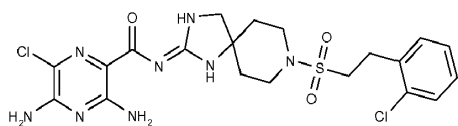
241



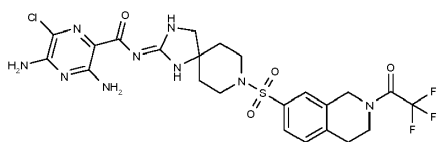
242



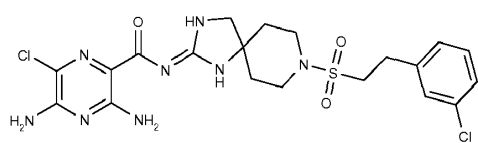
243



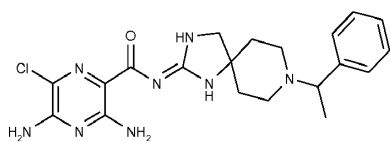
244



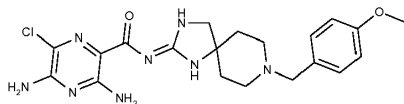
245



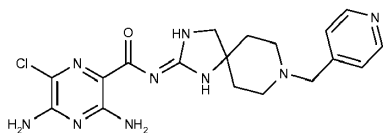
246



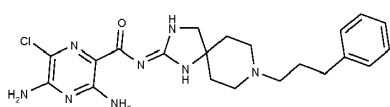
247



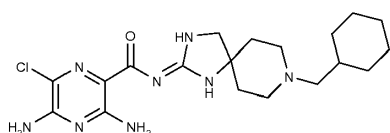
248



249

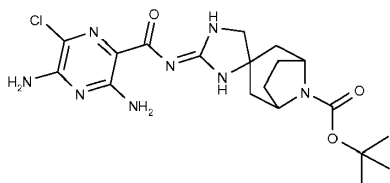


250

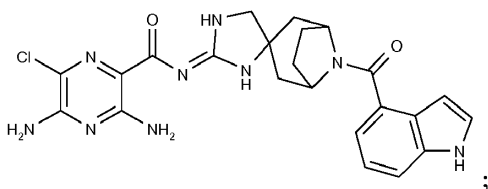


5

251

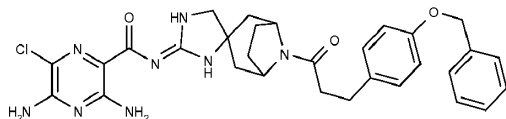


252



y

253



10 o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

15 Una realización de la presente invención prevé el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico seleccionado de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del aparato respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.

20 Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier

otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización pretende combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. Los expertos en la técnica entienden que las combinaciones de sustituyentes cuando no son posibles no son un aspecto de la presente invención.

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

- 10 Compuestos específicos especialmente preferidos de la invención son los descritos más adelante en el presente documento en los ejemplos.

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden existir en las correspondientes formas tautoméricas:

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

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

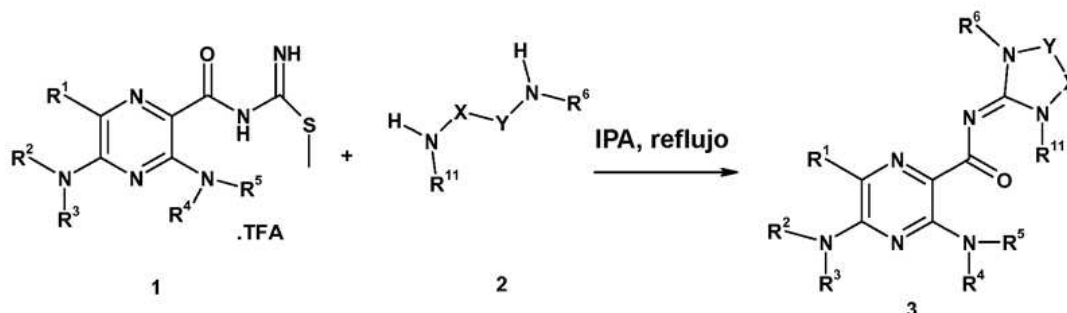
Síntesis

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

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

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

Esquema 1



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

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

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

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

Los diversos sustituyentes en los productos intermedios de síntesis y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas totalmente elaboradas, con grupos protectores adecuados cuando se requiere tal como entiende un experto en la técnica, o en formas de precursor que pueden elaborarse después para dar sus formas finales mediante métodos con los que está familiarizado un experto en la técnica. Los sustituyentes también pueden añadirse en diversas etapas a lo largo de la secuencia de síntesis o tras completarse la secuencia de síntesis. En muchos casos, pueden usarse manipulaciones de grupos funcionales usadas comúnmente, para transformar un producto intermedio en otro, o un compuesto de la invención en otro compuesto de fórmula de la invención. Ejemplos de tales manipulaciones son conversión de un éster o una cetona en un alcohol; conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También pueden añadirse sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchas obras de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas obras de referencia que proporcionan ejemplos y referencias a la bibliografía principal de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones usadas comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5ª edición, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky *et al.* (editores de la serie), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Syntheses, Trost and Fleming (editores de la serie), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Pueden elegirse múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos protectores puede o bien eliminarse sin la eliminación de los demás grupos protectores en la misma molécula, o bien pueden eliminarse varios grupos protectores usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una relación fidedigna que describe muchas alternativas al profesional formado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, Wiley and Sons (1999).

Actividad farmacológica

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

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

El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

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

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

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

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

- 45 La idoneidad del bloqueante del canal de sodio epitelial como tratamiento de una enfermedad que se beneficie de la hidratación de las mucosas, puede someterse a prueba mediante la determinación del efecto inhibitor del bloqueante del canal sobre ENaC en un ensayo basado en células adecuado. Por ejemplo, pueden usarse células individuales o epitelios confluentes, que expresan de manera endógena o se modifican por ingeniería para sobreexpresar ENaC, para evaluar la función del canal, empleando técnicas electrofisiológicas o estudios de flujo iónico. Véanse los métodos descritos en: Hirsh *et al.*, J Pharm Exp Ther (2004); Moody *et al.*, Am J Physiol Cell Physiol (2005).

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

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

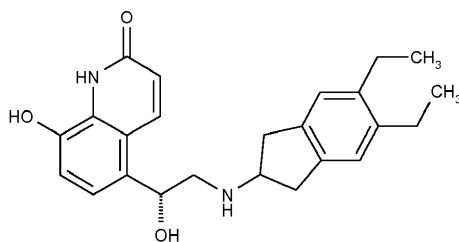
Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de bloqueante del canal de sodio epitelial con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol) + modificadores de la función de CFTR, tanto de tipo natural como mutantes (correctores + potenciadores),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

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

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

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

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



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

04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

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

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

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

15 De acuerdo con lo anterior, la invención también describe un método para el tratamiento de una condición que responde al bloqueo del canal de sodio epitelial, por ejemplo, enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluido a través de membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que responde al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, fibrosis quística y EPOC.

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

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

Aspectos adicionales de la invención incluyen:

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

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la invención en forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la invención en forma inhalable.

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

Uso farmacéutico y ensayo

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

Cultivo celular

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

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

Mediciones de corriente de cortocircuito (ISC)

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

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

Los resultados se expresan como el % de inhibición medio de la ISC sensible a amilorida. Se representaron gráficamente las curvas concentración-respuesta, y se generaron los valores de CI₅₀ usando GraphPad Prism 3.02. Se ejecutaron normalmente los insertos de células por duplicado, y se calculó la CI₅₀ con los datos del % de inhibición medio.

Los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente invención, en general tienen valores de CI₅₀ en las mediciones de datos descritas anteriormente inferiores a 10 µM. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos mostrados a continuación tienen los valores de CI₅₀ indicados.

ES 2 654 395 T3

Ej.	Cl ₅₀ (μM)		Ej.	Cl ₅₀ (μM)
39	0.0055		94	0.009
40	0.0055		99	0.019
41	0.0095		118	0.175
42	0.011		126	0.025
43	0.013		128	0.0115
44	0.0295		141	0.002
45	0.0426		146	0.006
48	0.0165		147	0.016
58	0.143		185	0.062
61	0.3465		215	0.036
62	0.013		220	0.0085
64	0.0255		228	0.0935
65	0.0395		232	0.054
70	0.074		235	0.364
71	0.042		238	0.119

Ej.	Cl ₅₀ (μM)	Ej.	Cl ₅₀ (μM)
76	0.012	246	0.025
86	0.008	252	0.028
91	0.0885		

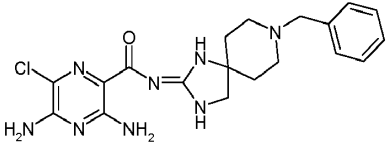
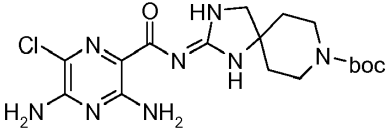
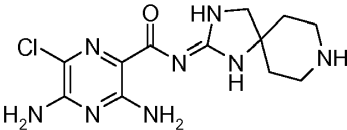
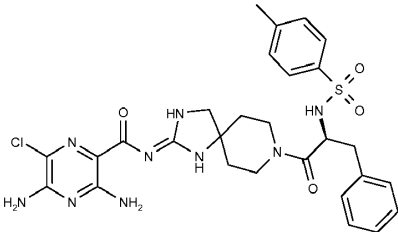
La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

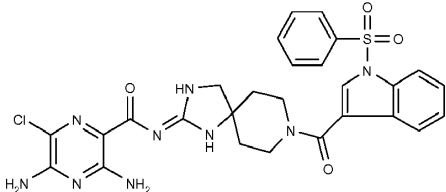
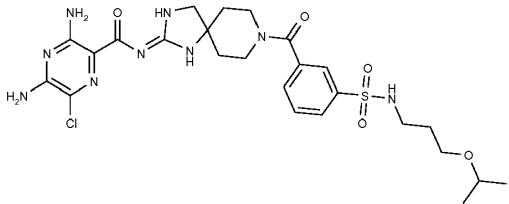
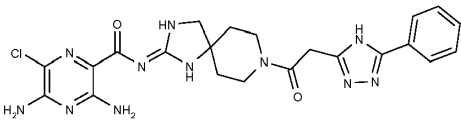
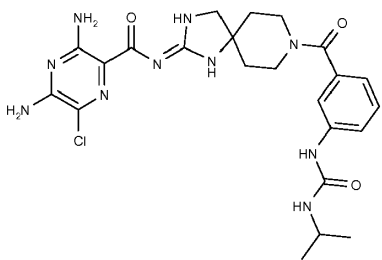
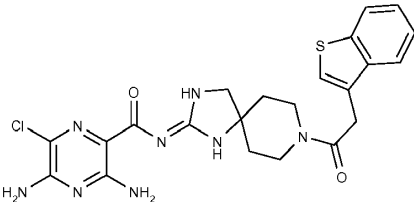
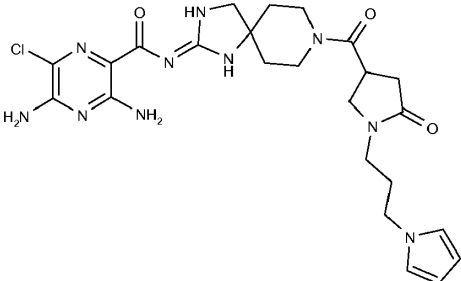
Ejemplos

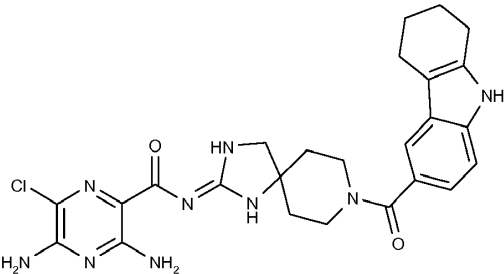
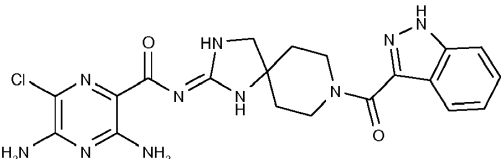
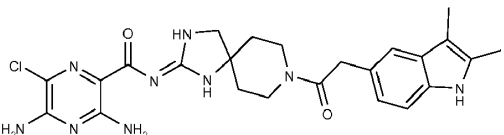
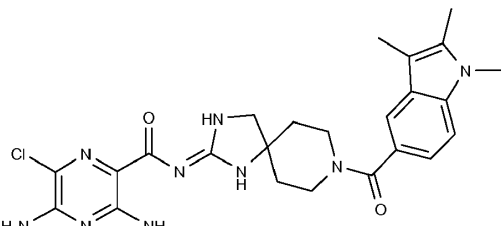
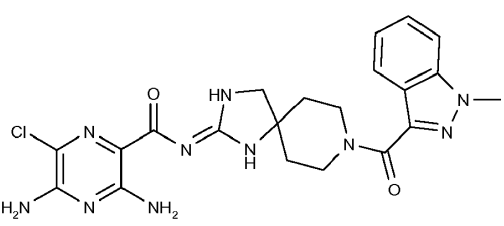
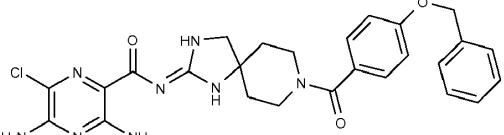
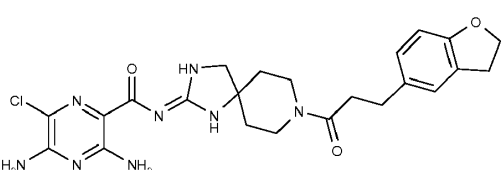
En la tabla 1, se muestran compuestos de la invención. A continuación en el presente documento se describen métodos para preparar tales compuestos. La tabla también muestra datos de [M+H]⁺ de espectrometría de masas.

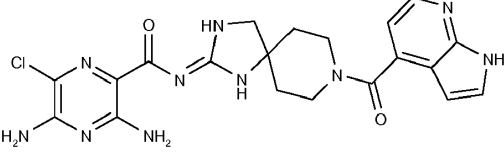
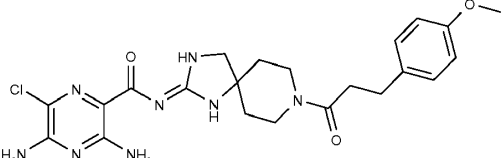
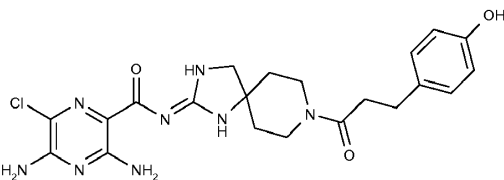
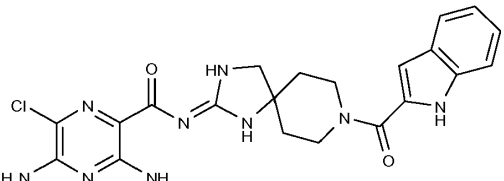
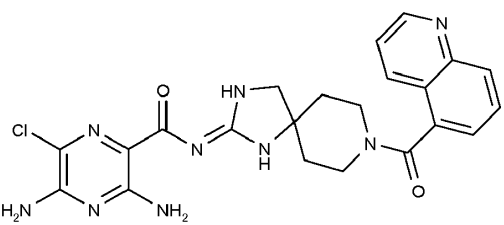
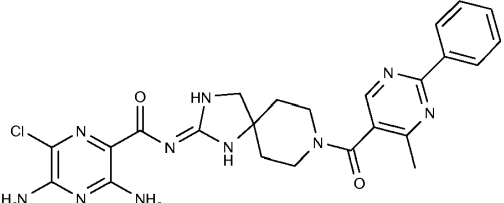
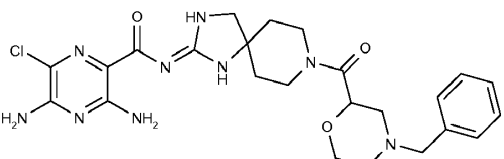
5

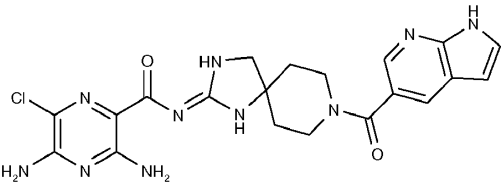
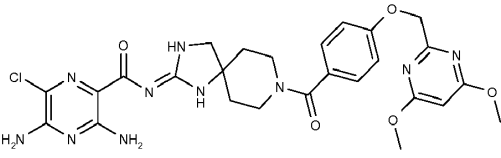
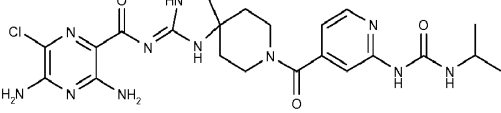
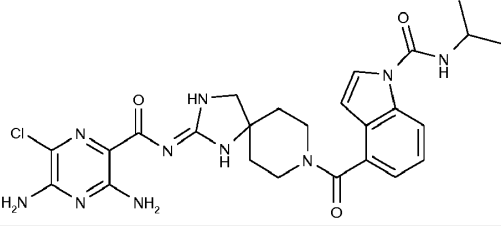
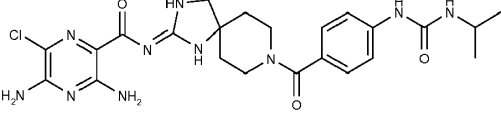
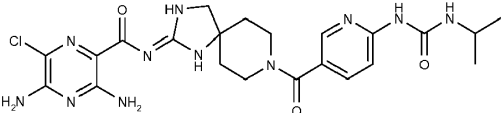
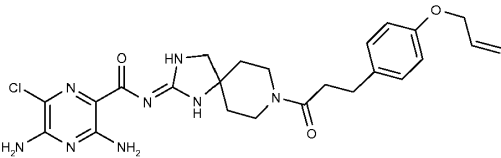
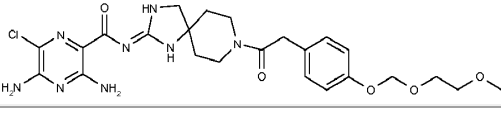
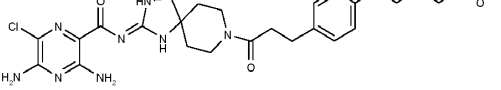
Tabla 1

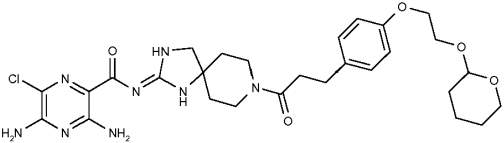
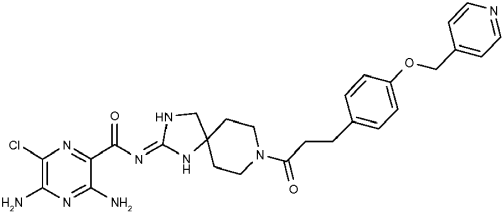
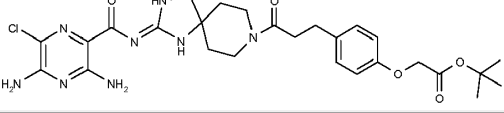
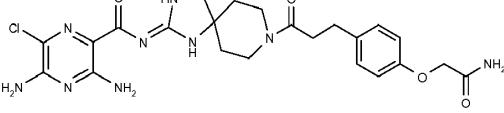
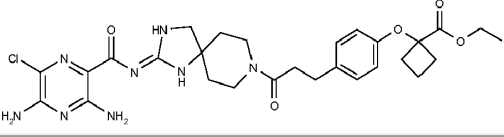
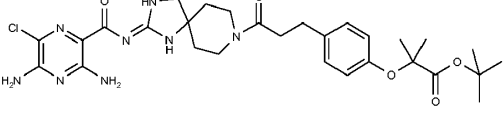
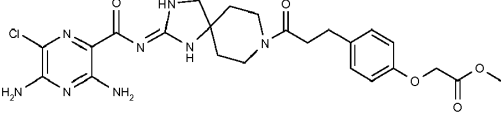
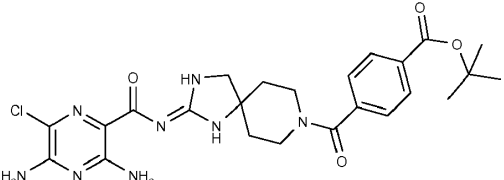
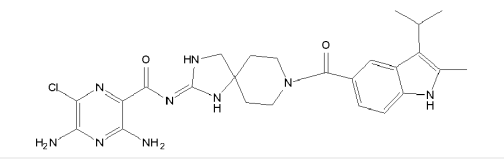
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
12		415
37		425
38		325
39		626.4

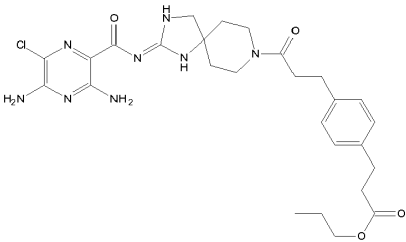
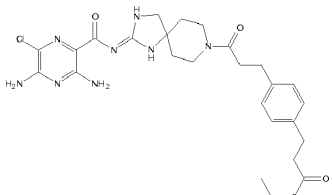
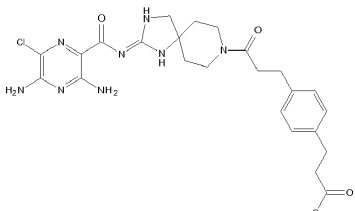
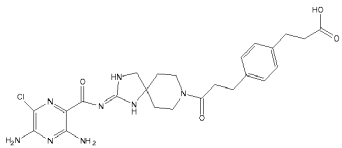
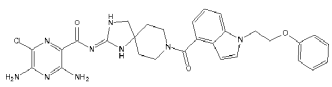
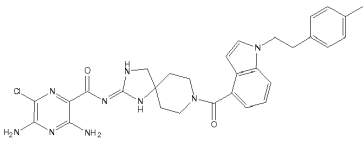
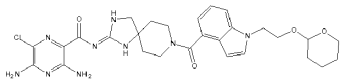
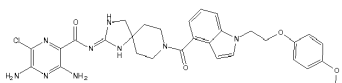
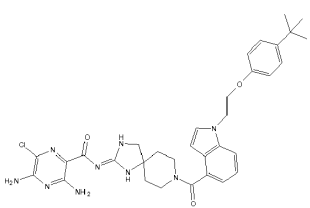
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
40		607.42
41		607.98
42		510.4
43		529.05
44		499.0
45		542.91

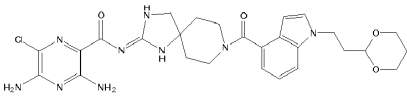
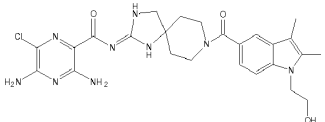
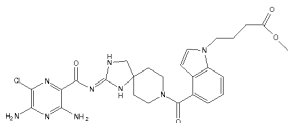
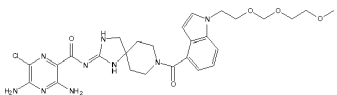
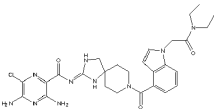
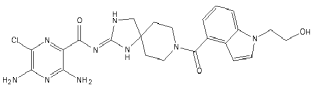
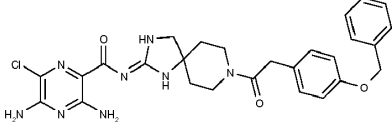
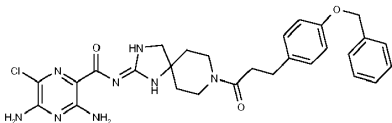
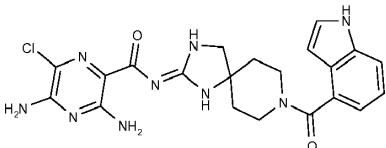
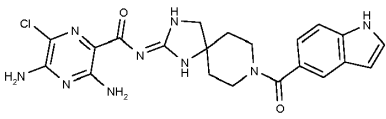
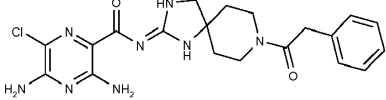
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
46		552.1
47		469.17
48		510.23
49		510.1
50		483.1
51		535.1
52		499.1

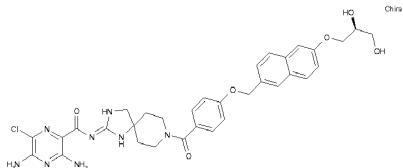
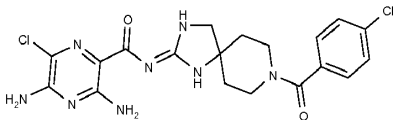
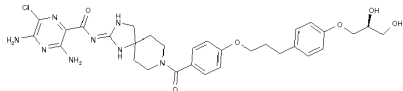
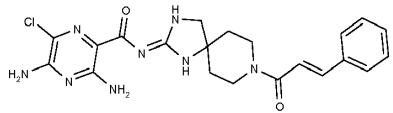
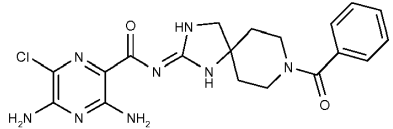
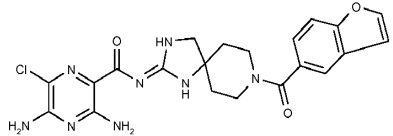
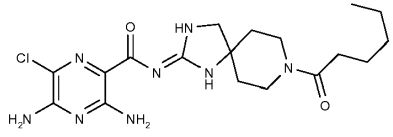
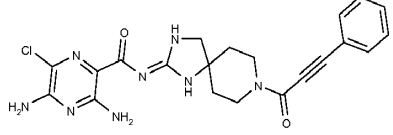
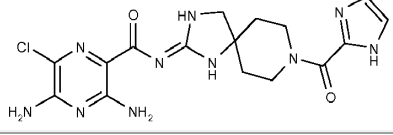
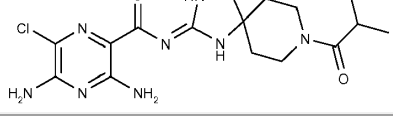
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
53		469.14
54		487.0
55		472.98
56		468.1
57		480.1
58		521.1
59		528.2

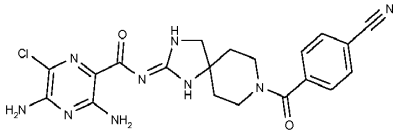
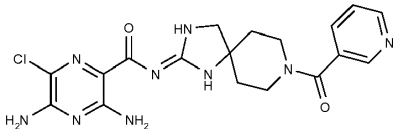
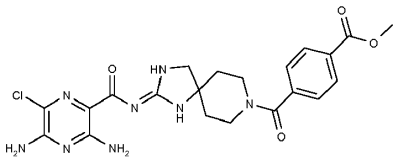
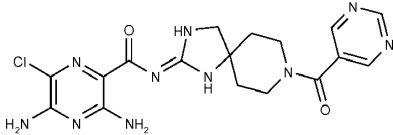
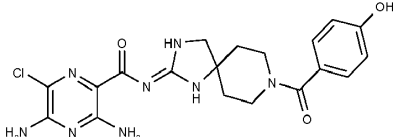
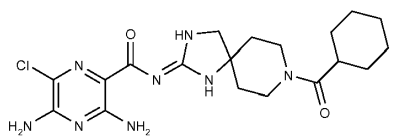
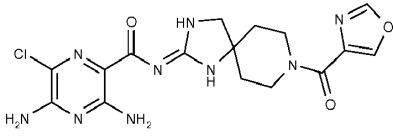
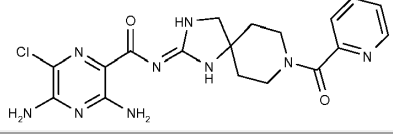
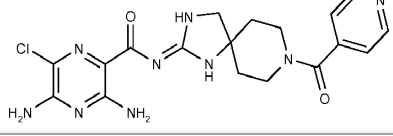
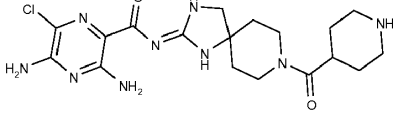
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
60		469.08
61		597.07
62		530.21
63		553.54
64		529.54
65		530.46
66		513.40
67		547.42
68		561.04

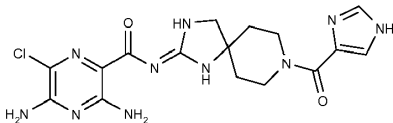
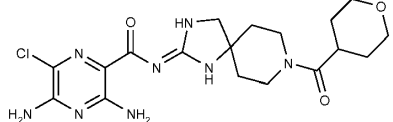
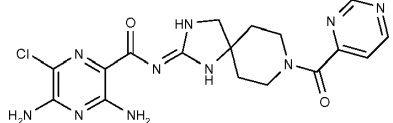
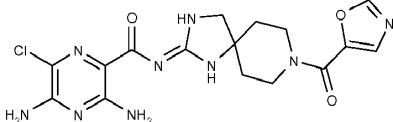
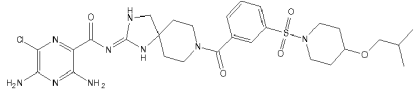
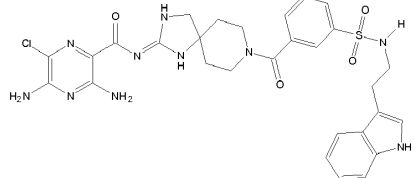
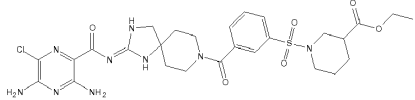
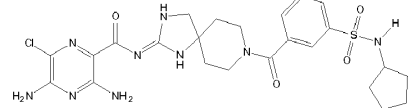
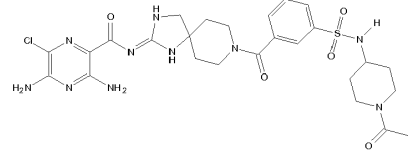
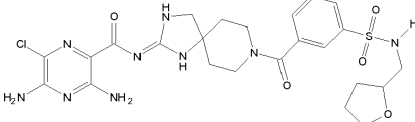
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
69		601.10
70		564.10
71		587.50
72		530.10
73		599.10
74		615.20
75		545.10
76		529.41
77		524

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
78		571
79		557
80		543
81		529
82		588
83		586/588
84		597
85		618
86		644/646

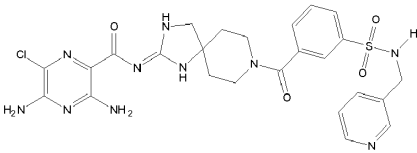
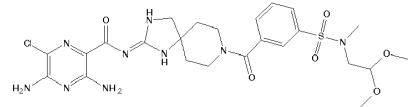
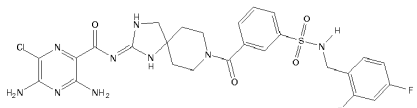
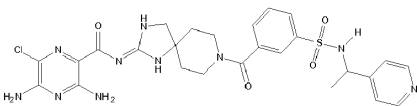
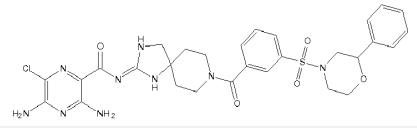
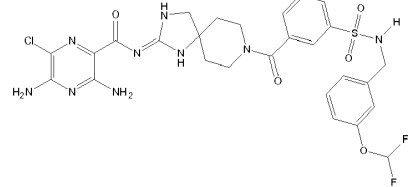
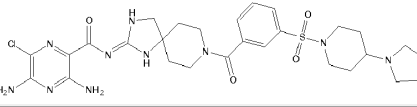
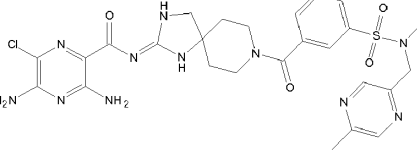
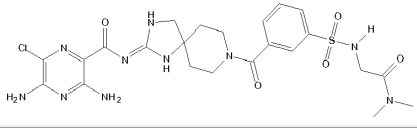
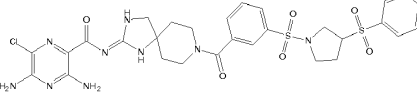
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
87		582/584
88		540
89		568/570
90		600/602
91		581/583
92		512/514
97		549
98		563
99		468
100		468
101		443

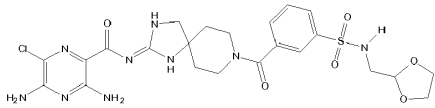
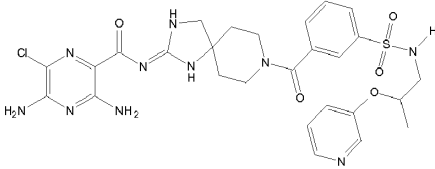
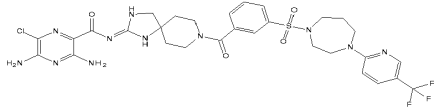
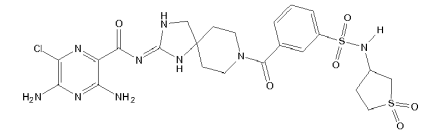
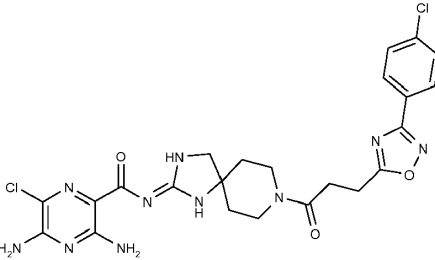
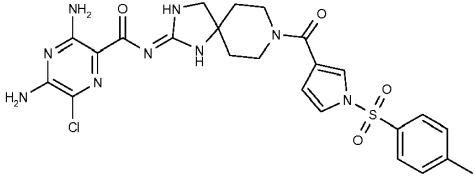
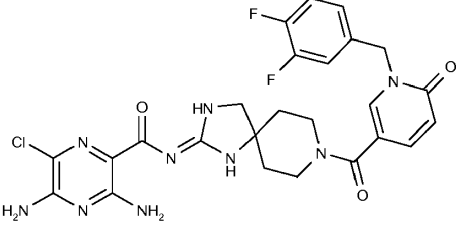
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
102		675
103		463
104		653
105		455
106		429
107		469
108		423
109		453
110		419
111		395

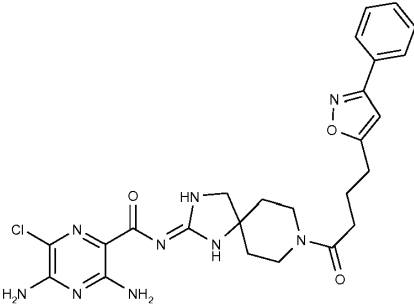
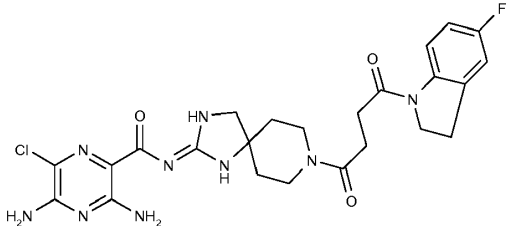
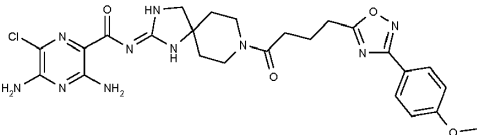
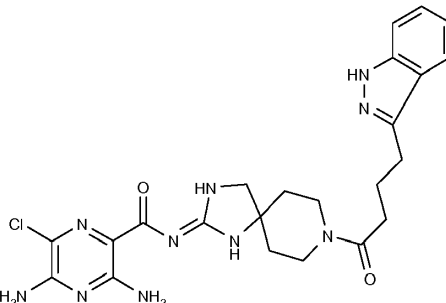
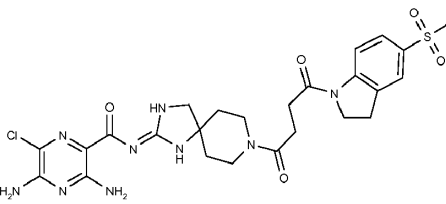
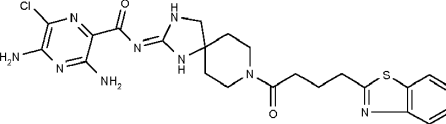
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
112		454
113		430
114		487
115		431
116		445
117		435
118		420
119		430
120		430
121		436

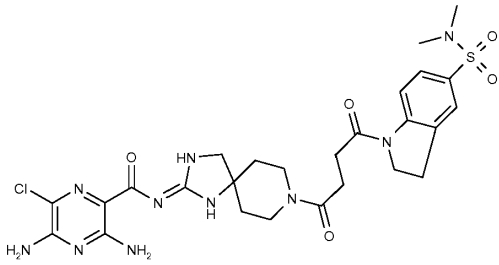
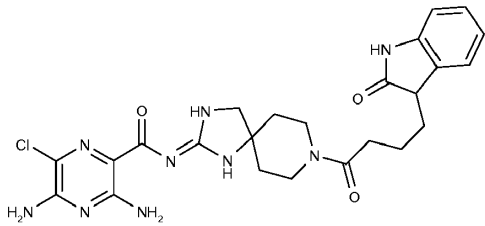
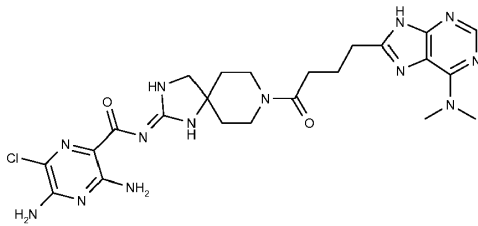
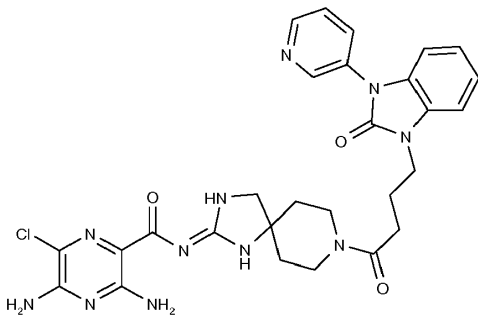
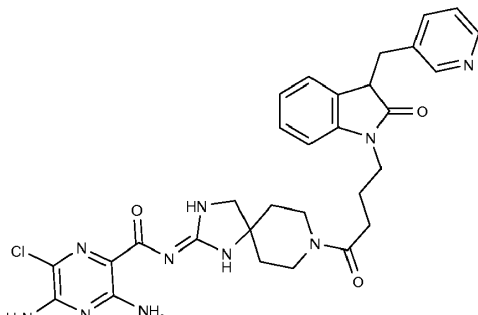
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
122		419
123		437
124		431
125		420
126		648.4
127		651.3
128		648.3
129		576.3
130		633.3
131		592.3

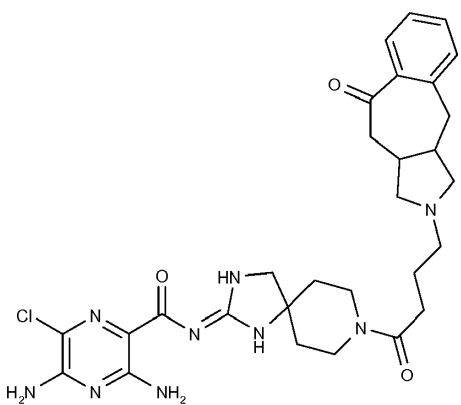
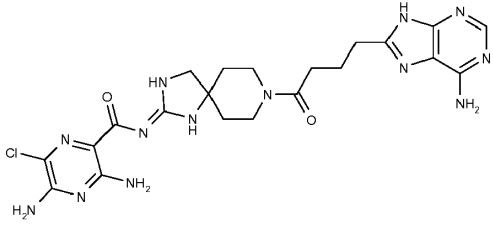
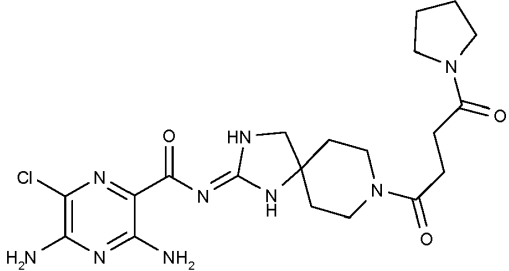
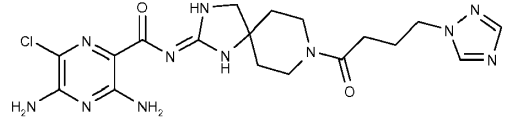
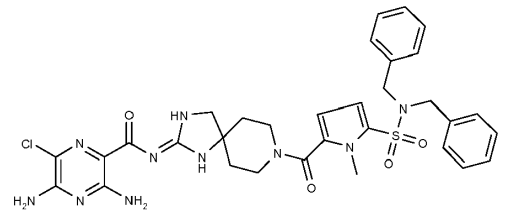
ES 2 654 395 T3

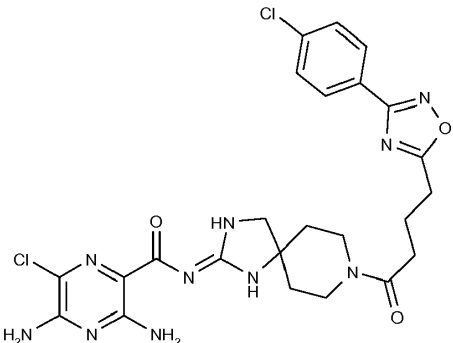
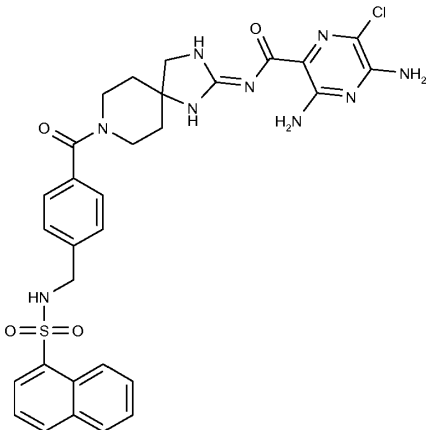
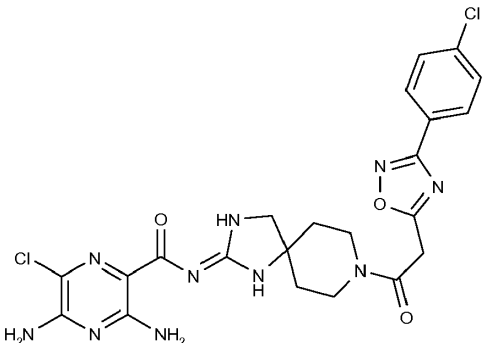
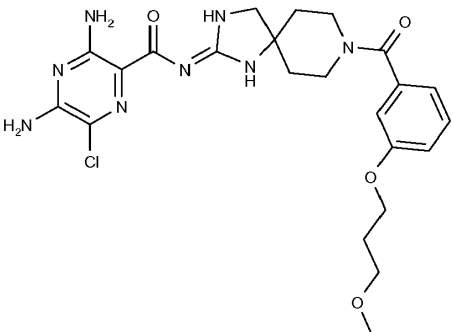
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
132		599.3
133		610.3
134		634.3
135		613.3
136		654.3
137		664.3
138		645.4
139		614.3
140		593.4
141		702.3

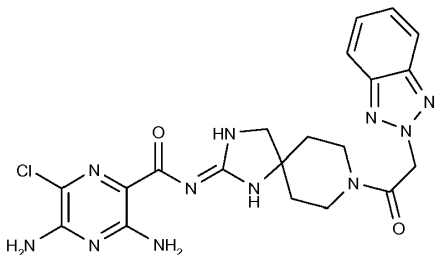
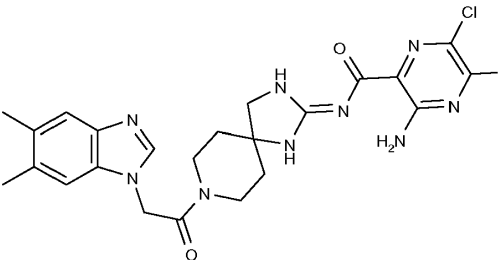
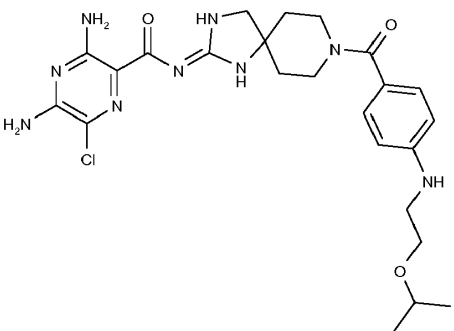
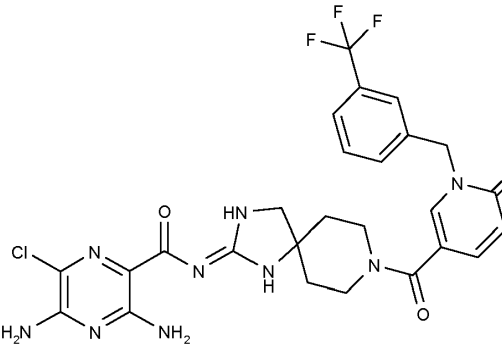
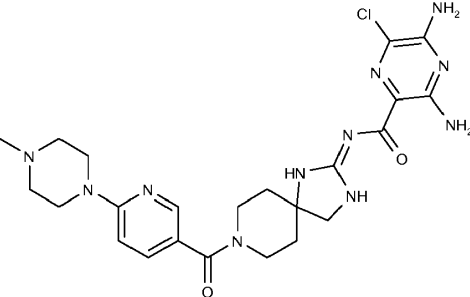
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
142		594.3
143		643.3
144		736.4
145		626.3
146		559.3
147		572.08
148		572.0

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
149		538.4
150		544.4
151		569.4
152		511.4
153		604.3
154		528.3

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
155		633.4
156		526.3
157		556.4
158		604.4
159		617.4

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
160		594.4
161		528.4
162		478.3
163		462.3
164		691.04

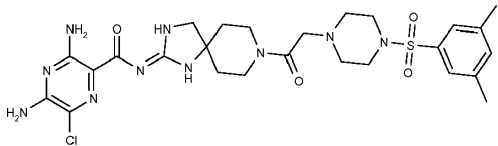
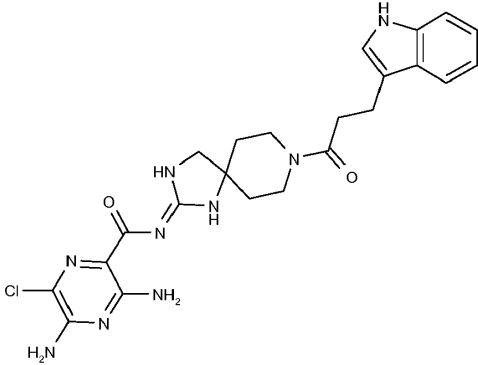
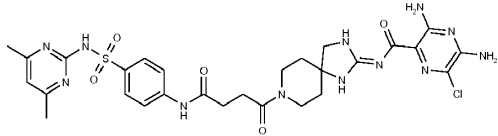
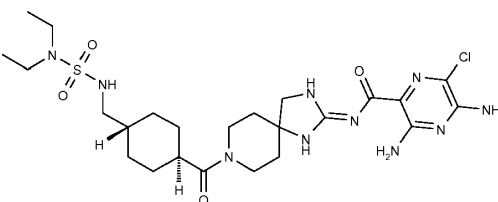
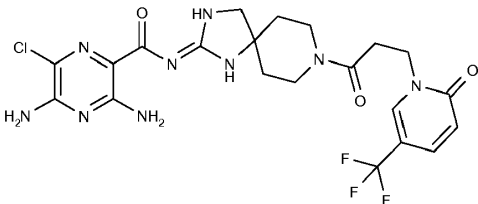
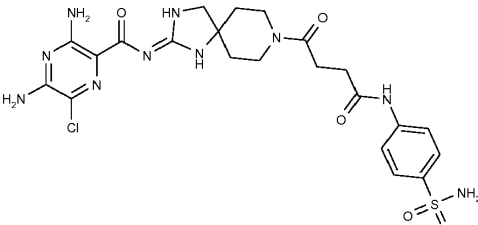
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
165		573.05
166		648.06
167		545.3
168		517.07

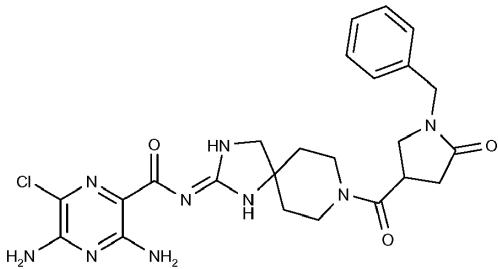
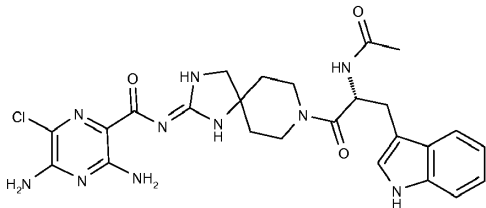
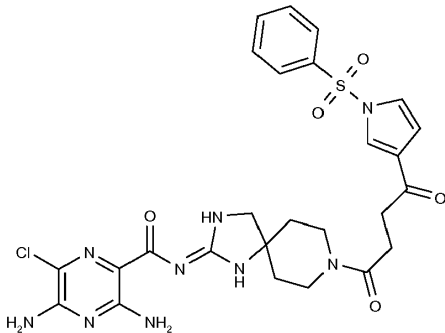
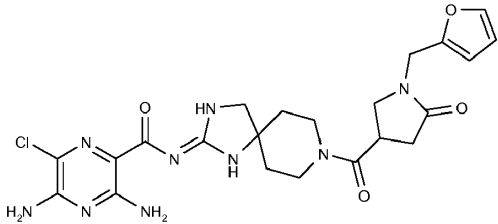
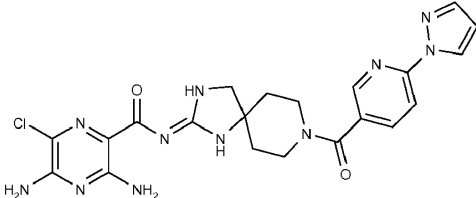
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
169		484.04
170		511.04
171		530.08
172		603.99
173		530.19

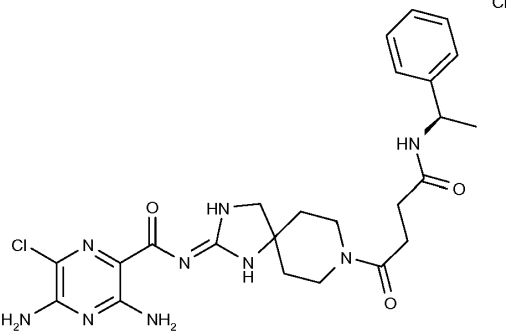
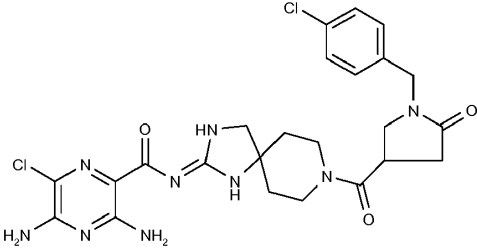
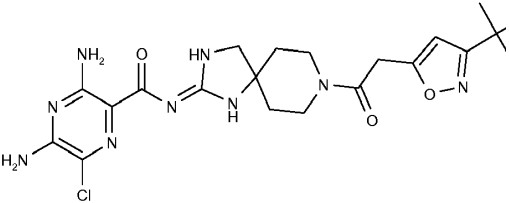
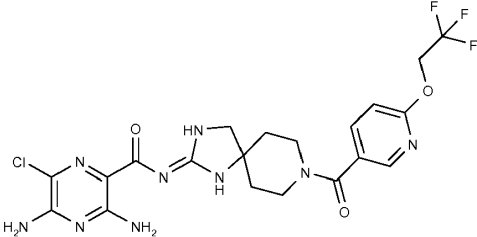
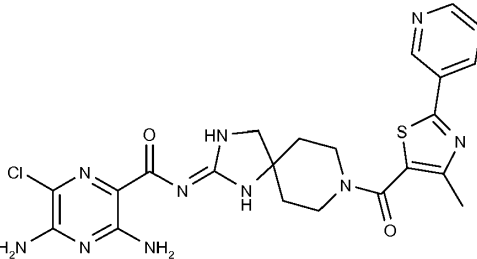
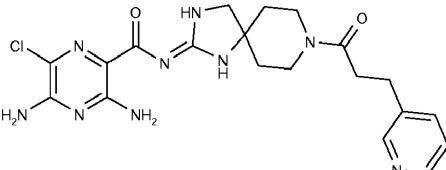
ES 2 654 395 T3

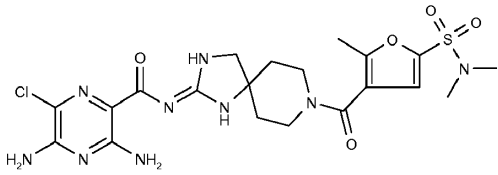
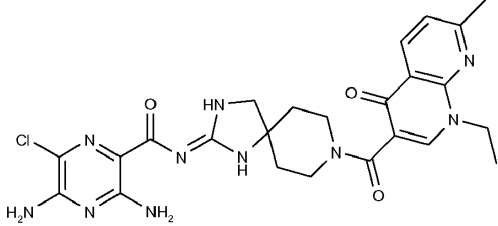
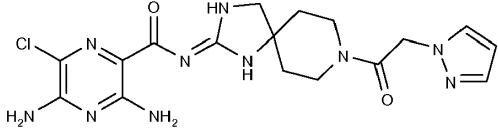
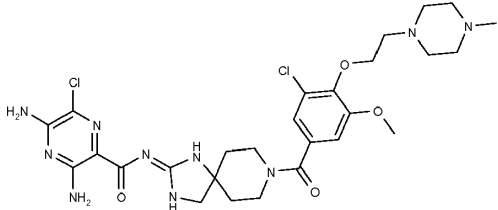
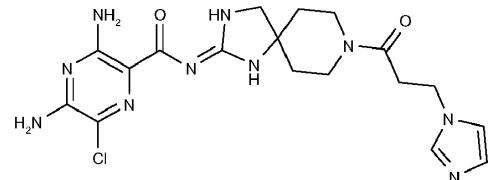
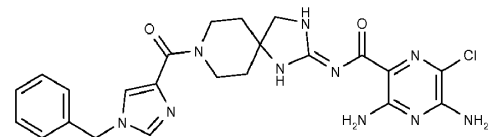
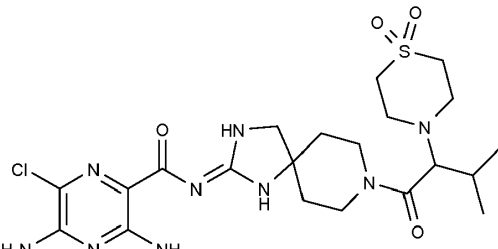
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
174		527.99
175		555.07
176		608.05
177		527.07
178		524.1
179		520.99
180		545.95

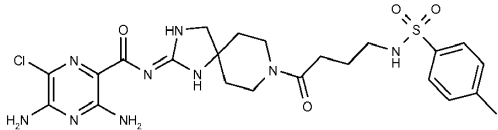
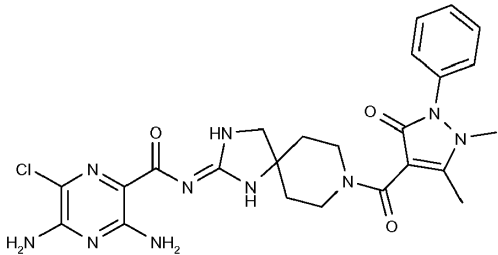
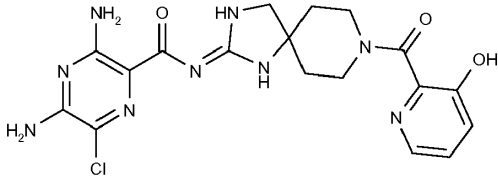
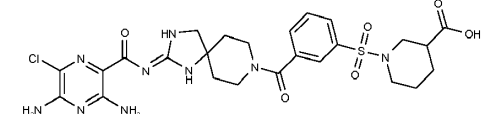
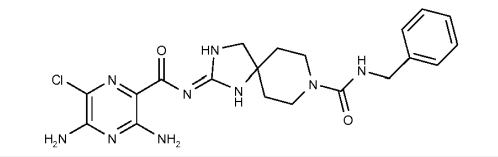
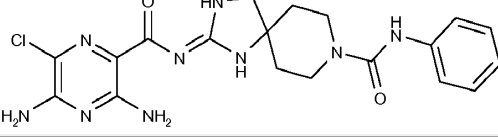
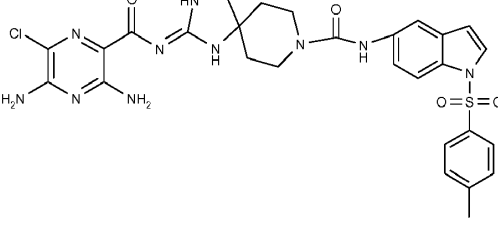
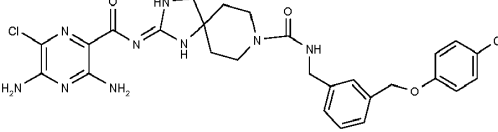
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
181		514.98
182		512.01
183		478.01
184		475.08
185		572.09
186		634.09

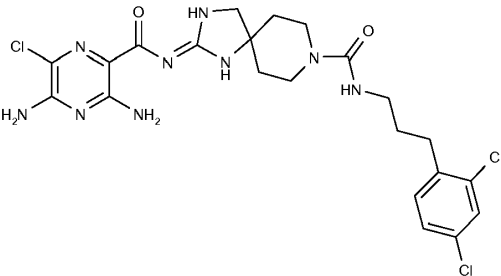
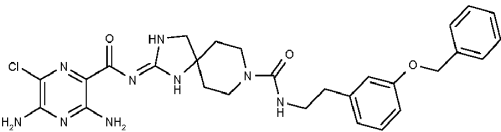
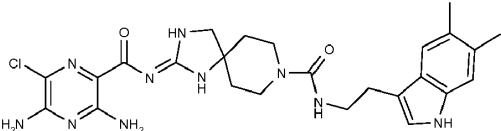
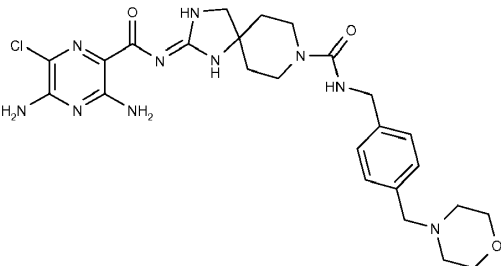
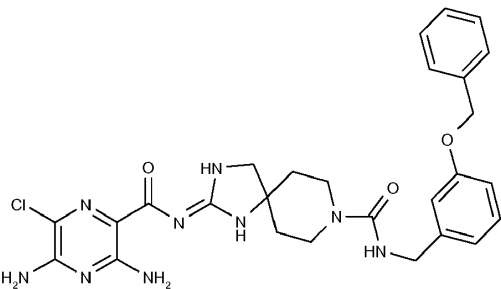
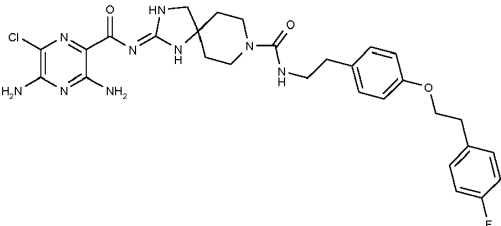
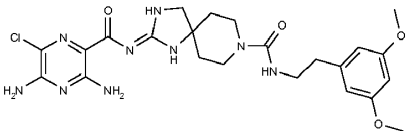
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
187		619.12
188		496.02
189		685.08
190		599.2
191		542.01
192		579.03

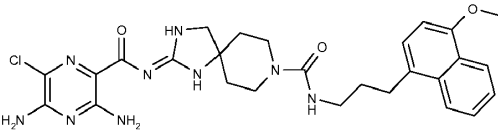
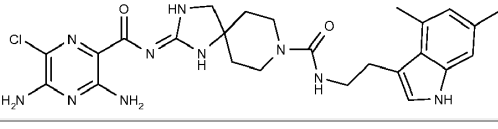
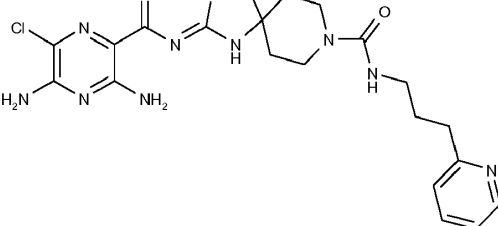
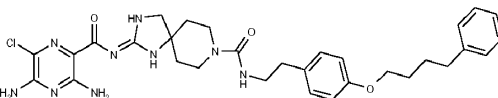
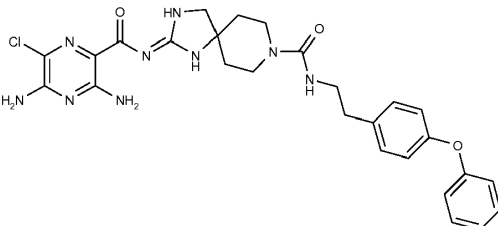
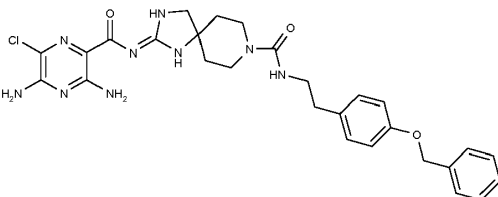
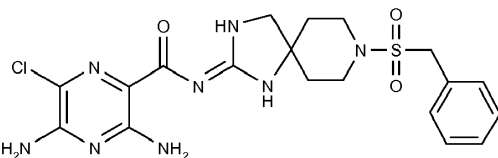
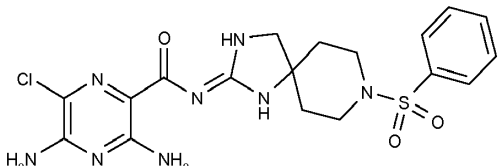
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
193		526.05
194		553.09
195		614.3
196		516.06
197		496.01

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
198		528.04
199		560.14
200		490.05
201		528.06
202		527.02
203		458.1

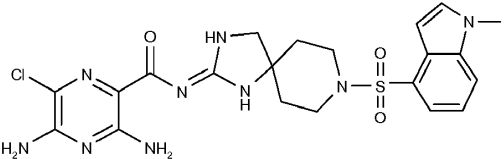
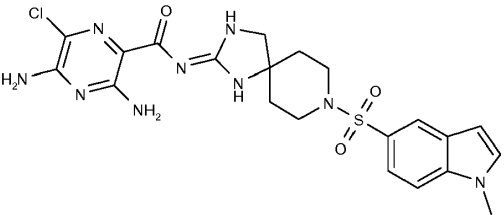
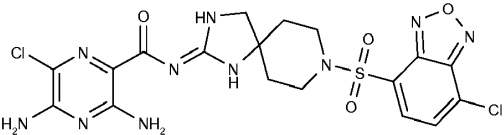
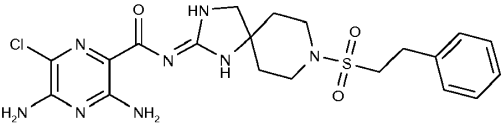
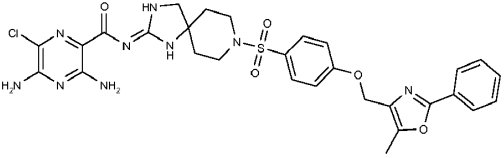
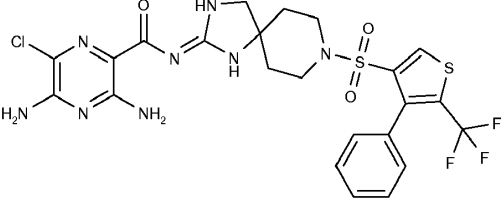
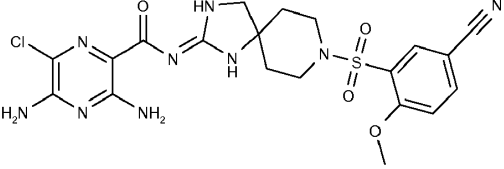
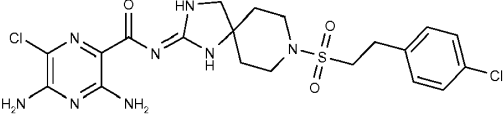
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
204		540.02
205		539.11
206		433.05
207		635.19
208		447.09
209		509.09
210		542.00

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
211		564.06
212		539.11
213		445.96
214		620.1
215		458.1
216		
217		637.1
218		598.05

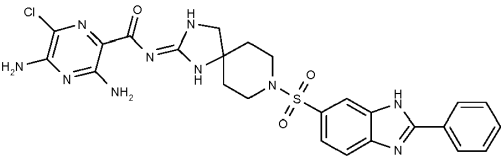
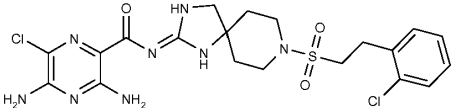
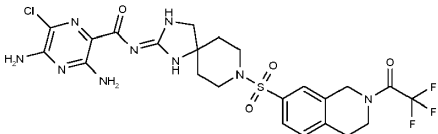
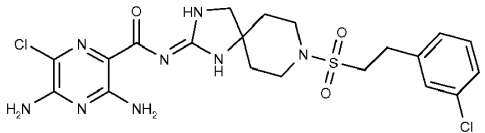
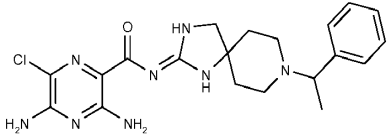
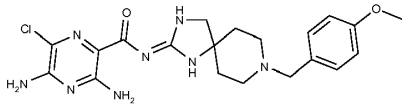
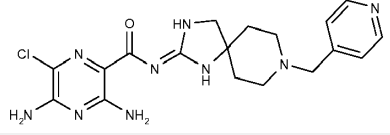
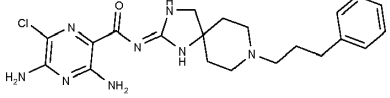
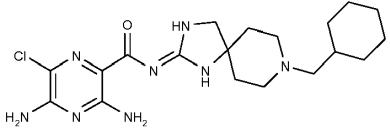
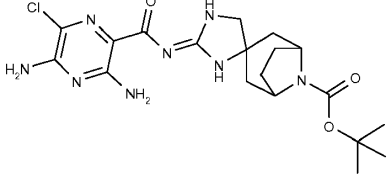
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
219		554.0
220		578.2
221		539.2
222		557.2
223		564.1
224		610.2
225		532.1

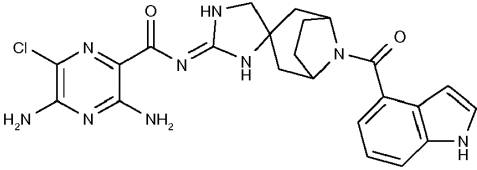
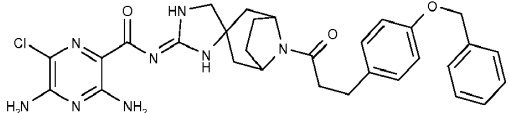
Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
226		566.1
227		539.2
228		487.1
229		620.2
230		564.2
231		578.2
232		478.98
233		

ES 2 654 395 T3

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
234		517.9
235		518.1
236		540.9
237		493.1
238		652.2
239		615.1
240		520.1
241		527.0

ES 2 654 395 T3

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
242		581.1
243		527.1
244		616.1
245		527.0
246		429
247		445
248		416
249		443
250		421
251		451

Ej.	Estructura	M/s [M+H] ⁺
252		494.15
253		589.20

Condiciones generales

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

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
10 DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
15 EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IPA	alcohol isopropílico (iso-propanol)
MeOH	metanol
20 MEMCl	cloruro de 2-metoxietoximetilo
RMN	resonancia magnética nuclear
PS	soportado en polímero
PPTS	<i>para</i> -toluenosulfonato de piridinio
PEAX	intercambio aniónico PE (por ejemplo, columnas Isolute® PE-AX de Biotage)
25 SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

Preparación de ejemplos

30 Para mayor claridad al describir los ejemplos descritos a continuación. Todos los ejemplos son enantiómeros individuales de estereoquímica definida.

Cuando no se establece, los compuestos se recuperan de mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida, filtración, recristalización y trituración.

Ejemplo 12

35 [8-bencil-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-(2Z)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

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

Ejemplo 37

Tert-butil éster trifluoroacetato de ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

Una suspensión de tert-butil éster de ácido 4-amino-4-aminometil-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio U) (218 g, 0.95 mol) en *tert*-butanol (6 L) y 1-(3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Producto intermedio A) (338 g, 0.82 mol) se agita a 40 °C durante la noche. La temperatura se eleva entonces hasta 85 °C y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 4 días más. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se recoge en agua (1 L), se somete a sonicación y se calienta hasta 45-50 °C. El sólido se recoge por filtración al vacío y se lava con agua helada, luego se seca bajo vacío a 50 °C durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo; [M+H]⁺ 425.1.

Ejemplo 38

[1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

A una solución agitada de HCl 4M en dioxano (1 L) se agrega *tert*-Butil éster trifluoroacetato del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 37) (104 g, 193 mmol). La suspensión espesa resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aísla por filtración al vacío, enjuagando con dioxano. El sólido se seca bajo vacío a 50 °C para producir el compuesto del título como una sal de dihidrocloruro como un sólido amarillo oscuro; [M+H]⁺ = 325.

Ejemplo 39

[8-[(S)-3-fenil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

A una solución de tosill-fenilalanina (1.0 g, 3.13 mmol) en DMF (25 ml) se agrega N-metil morfolina (1.033 ml, 9.39 mmol) y [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (1.37 g, 3.44 mmol), seguido de HATU (1.31 g, 3.44 mmol) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto crudo se diluye con agua (300 ml) y el sólido resultante se aísla. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 %TFA) seguida de captura y liberación de resina (SCX-2) eluido con MeOH y NH₃ 7M en MeOH produce un sólido de color amarillo que es triturado con MeOH y dietil éter para dar el compuesto del título como una base libre. La base libre se agita en HCl 5M a 100 °C durante 30 minutos formando una goma. Se agrega MeOH (5 ml) a la goma y luego se elimina todo el solvente *in vacuo*. El residuo se tritura con MeOH y dietil éter para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 626.4; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.12 - 1.71 (4H, m), 2.36 - 2.38 (3H, s), 2.59 - 2.83 (2H, m), 2.93 - 3.52 (4H, m), 3.41 - 3.60 (2H, m), 4.42 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.17 - 7.28 (3H, m), 7.35 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.54 - 7.37 (2H, br), 7.57 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 - 8.26 (2H, br), 9.22 (1H, s), 9.95 (1H, s), 10.99 (1H, s).

Ejemplo 40

[8-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

A una solución de ácido 1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-carboxílico (1.0 g, 3.32 mmol) en DMF (15 ml) se agrega HATU (1.388 g, 3.65 mmol) y N-metil morfolina (1.095 ml, 9.96 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (1.452 g, 3.65 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y el precipitado que se forma es aislado por filtración. El producto crudo se suspende en NaOH 2 N y se extrae en EtOAc. La porción orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra in vacuo para producir un sólido marrón. El sólido se suspende en una mezcla 1: 1 de agua (+0.1 % de TFA) y acetónitrilo. Se elimina un sólido marrón fino por filtración y el filtrado amarillo se concentra in vacuo hasta que quedan 10 ml de solvente y precipita un sólido amarillo pálido. Este sólido se lava con NaOH 2N (60 ml) y luego se suspende en NaOH 2N (100 ml) y se extrae en EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo para producir un sólido de color crema pálido. El sólido color crema se suspende en una mezcla 1: 4 de EtOAc: iso-hexano (100 ml) y el sólido se separa por filtración para dar la base libre del compuesto del título, que se suspende en HCl 5N. (20 ml) y se agita durante 2 horas. Se agrega MeOH (20 ml) para disolver todo el sólido y el solvente se concentra al vacío hasta que un sólido amarillo precipita. Este sólido se filtra, se enjuaga con agua y se seca a 40 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 607.42; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.86 - 1.92 (4H, m), 3.42 - 3.63 (4H, m), 3.68 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J + 7.5 Hz, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz), 7.36 - 7.55 (2H, br), 7.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63 (2H, m), 7.73 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.06 (2H, obs), 8.07 (1H, s), 7.50 - 8.16 (2H, br), 9.18 (1H, s), 9.77 (1H, s), 11.09 (1H, s).

Ejemplo 41

[8-[3-(3-isopropoxi-propilsulfamoil)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 5 A una solución de ácido 3-(3-Isopropoxi-propilsulfamoil)-benzoico (Producto intermedio V) (1.10 g, 3.65 mmol) en DMF (20 ml) se agrega HATU (1.53 g, 4.02 mmol) y N-metil morfolina (1.204 ml, 10.95 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (1.60 g, 4.02 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluye con NaOH 2 N (150 ml) y el producto crudo se extrae en EtOAc (2 x 250 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora in vacuo para producir un
- 10 aceite amarillo. La purificación en un HPLC Delta 3000 preparativo de Waters usando un gradiente de agua (+0,1 % de TFA) y acetonitrilo produce un aceite amarillo. El NaOH 2N se agrega al aceite y el producto se extrae en EtOAc (2 x 400 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se concentra in vacuo hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. A esta solución se agrega iso-hexano (400 ml) y precipita un sólido
- 15 amarillo pálido. Este sólido se recoge por filtración y se enjuaga con iso-hexano para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 607.98; ¹H Nmr (DMSO): 1.00 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.55 (2H, m), 1.69 - 1.79 (4H, m), 2.81 (2H, t, 5.9 Hz), 3.29 (2H, tr, J = 6.0 Hz), 3.42 (1H, m), 3.44 (2H, br), 3.29 - 3.82 (4H, m), 6.15 - 7.30 (3H, br), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.44 - 8.00 (1H, br), 8.00 - 9.05 (3H, br).

Ejemplo 42

- 20 [8-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- ácido (5-Fenil-4H[1,2,4]traizol-3-il)acético (0.48 g, 2.364 mmol), HATU (0.988 g, 2.6 mmol), [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (1.033 g, 2.60 mmol), DMF (20 ml) y N-metil morfolina (0.78 ml, 7.08 mmol) se agregan a un matraz de fondo redondo y se
- 25 agitan a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto bruto se precipita de la mezcla de reacción añadiendo agua (200 ml) y se aísla por filtración. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 % TFA) produce un semisólido amarillo. Este se disuelve en MeOH (100 ml) y se deja en reposo. Un sólido de color blanquecino precipita y este se recoge por filtración para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 510.0; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.78 - 1.94 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.30 -3.82 (4H, m), 4.05 - 4.08 (2H, m), 7.45 - 7.55 (3H m), 7.01 - 7.75 (3H, br), 8.05 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.78 - 8.33 (2H, br), 9.24 (1H, s), 9.85 (1H, s), 11.04 (1H, s).
- 30

Ejemplo 43

[8-[3-(3-isopropil-ureido)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 35 ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico (Producto intermedio W) (1.08 g, 4.86 mmol) y HATU (2.03 g, 5.35 mmol) se agitan en DMF (25 ml) a temperatura ambiente y se agrega N-metil morfolina (1.60 ml, 14.59 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (2.13 g, 5.35 mmol). La solución marrón se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El producto bruto se precipita mediante la adición de NaOH 2 N y se recoge por filtración. El sólido se purifica mediante cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % de MeCN en agua -0,1 % de TFA). Las fracciones limpias se concentran in vacuo hasta aproximadamente 30 ml y se
- 40 agrega NaOH 2N. El sólido blanquecino se recoge por filtración y se enjuaga con agua para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 529.05; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.09 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.67-1.73 (4H, m), 3.42 (2H, br), 3.75 (1H, septet, J = 6.5 Hz), 3.31 - 3.79 (4H, br), 6.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (2H, br), 6.40 - 7.01 (1H, br), 6.86 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, s), 8.36 (1H, br), 8.48 (1H, br), 8.55 (1H, s), 8.00 - 9.00 (1H, br).
- 45

Ejemplo 44

[8-(2-Benzo [b]tiofen-3-il-acetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 50 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 43 reemplazando ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico (Producto intermedio W) con ácido benzo[b]tiofen-3-acético. [M+H]⁺ 499.0; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.59 - 1.74 (4H, m), 3.42 (2H, s), 3.48 - 3.95 (4H, m), 3.97 (2H, s), 6.20 - 7.11 (3H, br), 7.38 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 - 9.30 (3H, br).

Ejemplo 45

[8-[5-oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- Una solución de ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico (Producto intermedio X) (1.15 g, 4.85 mmol), HATU (2.03 g, 5.33 mmol), DMF (20 ml) y N-metil morfolina (1.60 ml, 14.54 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (1.731 g, 5.33 mmol). Después de agitar durante 60 minutos a temperatura ambiente se agrega EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lava con NaOH 2N (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora *in vacuo*. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 % TFA) seguida de captura y liberación de resina (SCX-2) eluyendo con MeOH y NH₃ 7M en MeOH produce un aceite amarillo. El aceite se disuelve en DCM (10 ml) y el producto se precipita de la solución mediante la adición de iso-hexano para producir un sólido de color amarillo que se filtra y se enjuaga con iso-hexano para producir el producto del título; [M+H]⁺ 542.8; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.64 - 1.70 (4H, m), 1.84 - 1.89 (2H, m), 2.43 - 2.51 (2H, m), 3.39 - 3.43 (2H, m), 3.43 - 3.50 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.40 - 3.69 (4H, m), 3.84 (2H, m), 5.97 (2H, m), 6.65 - 6.74 (2H, br), 6.75 (2H, m), 6.2 - 7.6 (1H, br), 7.6 - 9.5 (1H, br).

Ejemplo 46

[8-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- A una solución en agitación de ácido 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico (0.05 g, 0.25 mmol) y HATU (0.11 g, 0.28 mmol) en DMF seco (5 ml) se agrega N-metil morfolina (0.08 ml, 0.76 mmol). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.10 g, 0.28 mmol) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua) produce el compuesto del título como un polvo amarillo; [M+H]⁺ 524.2

Ejemplo 47

[8-(1H-indazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- A una solución en agitación de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (0.041 g, 0.25 mmol) y HATU (0.096 g, 0.25 mmol) en DMF seco (4 ml) se agrega N-metil morfolina (0.08 ml, 0.76 mmol). Después de 5 minutos, se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.10 g, 0.25 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 % TFA) produce un residuo oleoso que se somete a ultrasonidos en acetonitrilo para dar una suspensión amarilla. El sólido amarillo se recoge por filtración y se enjuaga con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 469.17

Ejemplo 48

[8-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 47 reemplazando ácido 1H-indazol-3-carboxílico con ácido 2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)acético con ácido 2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)acético. [M+H]⁺ 510.23

Ejemplo 49

[8-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- A una solución en agitación del ácido 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carboxílico (0.051 g, 0.25 mmol) y HATU (0.11 g, 0.28 mmol) en DMF seco (5 ml) se agrega N-metil morfolina (0.083 ml, 0.76 mmol). Después de 5 minutos se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.10 g, 0.28 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por cromatografía (SiO₂, MeOH/DCM) produce el compuesto del título; [M+H]⁺ 510.1

Ejemplo 50

[8-(1-metil-1H-indazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 46 reemplazando ácido 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico. [M+H]⁺ 483.1

5 Ejemplo 51

[8-(4-benciloxi-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

10 [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.05 g, 0.13 mmol), ácido 4-(benciloxi)benzoico (0.029 g, 0.13 mmol), HATU (0.05 g, 0.13 mmol), N-metil morfolina (0.041 ml, 0.38 mmol) y DMF (2 ml) se agitan juntos a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (25 ml) y se lava con agua (25 ml) y NaHCO₃ saturado (25 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora in vacuo para producir un aceite amarillo. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se añaden una gota de metanol e iso-hexano. El sólido amarillo pálido resultante se recoge por filtración para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 535.1

15 Ejemplo 52

[8-(3-2,3-dihidro-benzofuran-5-il-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoico. [M+H]⁺ 499.1

20 Ejemplo 53

[8-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 47 reemplazando ácido 1H-indazol-3-carboxílico con ácido 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-carboxílico; [M+H]⁺ 469.14

25 Ejemplo 54

[8-[3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

30 [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.05 g, 0.13 mmol), ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (0.023 g, 0.13 mmol), HATU (0.048 g, 0.13 mmol), N-metil morfolina (0.041 ml, 0.38 mmol) y DMF (2 ml) se agitan juntos a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (50 ml) y el producto se extrae en HCl 1M. La fase acuosa se basifica a pH 12 con NaOH 2 N y el producto se extrae en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora in vacuo para producir un vidrio marrón. El producto se tritura con MeOH y EtOAc para dar un sólido marrón claro como el compuesto del título; [M+H]⁺ 487.0

35 Ejemplo 55

[8-[3-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 49 reemplazando ácido 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-carboxílico con ácido 13-(4-hidroxifenil)propiónico; [M+H]⁺ 472.98

40 Ejemplo 56

[8-(1H-indol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 46 reemplazando ácido 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-carbazol-3-carboxílico con ácido 1H-indol-2-carboxílico; [M+H]⁺ 468.1

Ejemplo 57

[8-(quinolin-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

5 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 46 reemplazando ácido 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-carboxílico con ácido quinolin-5-carboxílico; [M+H]⁺ 480.1

Ejemplo 58

[8-(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

10 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 45 reemplazando ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico (Producto intermedio X) con ácido 4-metil-2-fenilpirimidin-5-carboxílico; [M+H]⁺ 521.1

Ejemplo 59

[8-(4-bencil-morfolin-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con clorhidrato del ácido 4-bencil-2-morfolincarboxílico; [M+H]⁺ 528.2

Ejemplo 60

[8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonil)-13.8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

20 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 47 reemplazando ácido 1H-indazol-3-carboxílico con ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico; [M+H]⁺ 469.1

Ejemplo 61

[8-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilmetoxi)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

25 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metoxi)benzoico; [M+H]⁺ 597.07

Ejemplo 62

[8-[2-(3-isopropil-ureido)-piridin-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

30 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico (producto intermedio Y) [M+H]⁺ 530.2; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.13 (6H, d, J = 6.5), 1.77-1.94 (4H, m), 3.66 (2H, d, J = 11), 3.25-3.99 (5H, m), 6.97 (1H, br m), 7.50 (1H, br s), 7.31-7.60 (2H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.74-8.25 (2H, br s), 8.28 (1H, d, J = 5.5), 9.08-9.21 (1H, br s), 9.60-9.80 (1H, br s), 9.70-10.25 (1H, br s), 11.07 (s, 1H)

Ejemplo 63

35 isopropilamida del ácido 4-[2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil]-indol-1-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi) con ácido 1-isopropilcarbamoil-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio Z): [M+H]⁺ 553.5

Ejemplo 64

40 [8-[4-(3-isopropil-ureido)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-

2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 4-(3-isopropil-ureido)-benzoico (Producto intermedio AA); [M+H]⁺ 529.5

Ejemplo 65

- 5 [8-[6-(3-isopropil-ureido)-piridin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 6-(3-isopropil-ureido)-nicotínico (Producto intermedio AB); [M+H]⁺ 530.5

Ejemplo 66

- 10 [8-[3-(4-aliloxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(4-aliloxi)fenil)propanoico; [M+H]⁺ 513.4

Ejemplo 67

- 15 [8-[2-[4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido [4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acético (Producto intermedio AC); 547.4

Ejemplo 68

- 20 [8-[3-[4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-propiónico (Producto intermedio AD); [M+H]⁺ 561.0

Ejemplo 69

- 25 [8-(3-[4-[2-(tetrahidro-piran-2iloxi)-etoxi]-fenil]-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-propiónico (Producto intermedio AE); [M+H]⁺ 601.1

Ejemplo 70

- 30 [8-[3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (Producto intermedio AF); [M+H]⁺ 564.1

Ejemplo 71

- 35 Tert-butilo del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(4-tert-butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico (Producto intermedio AG); [M+H]⁺ 587.5

Ejemplo 72

[8-[3-(4-carbamoilmetoxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(4-Carbamoilmetoxi-fenil)-propiónico (Producto intermedio AH); $[M+H]^+$ 530.1

5 Ejemplo 73

etil éster del ácido 1-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con etil éster del ácido 1-[4-(2-Carboxi-etil)-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico (Producto intermedio AI); $[M+H]^+$ 599.1

10 Ejemplo 74

tert-Butil éster del ácido 2-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-2-metil-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con tert-Butil éster del ácido 2-[4-(2-Carboxi-etil)-fenoxi]-2-metil-propiónico (Producto intermedio AJ); $[M+H]^+$ 615.2

15 Ejemplo 75

metil éster del ácido [4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenoxi]-acético

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(4-Metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico (Producto intermedio AK); $[M+H]^+$ 545.1

20 Ejemplo 76

tert-Butil éster del ácido 4-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzoico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 4-(tert-Butoxicarbonil)benzoico; $[M+H]^+$ 529.4

25 Ejemplo 77

[8-(3-isopropil-2-metil-1H-indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-isopropil-2-metil-1H-indol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 524

30 Ejemplo 78

Propil éster del ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-(2-Propoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico (producto intermedio AL); $[M+H]^+$ 571

35 Ejemplo 79

etil éster del ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-(2-Etoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico (producto intermedio AM); $[M+H]^+$ 557

Ejemplo 80

metil éster del ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-[4-(2-Metoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico (producto intermedio AN); [M+H]⁺ 543

Ejemplo 81

Ácido 3-[4-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il}-3-oxo-propil)-fenil]-propiónico

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3,3'-(1,4-fenilen)dipropanoico; [M+H]⁺ 529

Ejemplo 82

[8-[1-(2-fenoxi-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-(2-Fenoxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AO); [M+H]⁺ 588

Ejemplo 83

[8-[1-(2-p-toluil-etil) 1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 20 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-(2-p-Toluil-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AP); [M+H]⁺ 586

Ejemplo 84

[8-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 25 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AQ); [M+H]⁺ 597

Ejemplo 85

[8-[1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 30 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-[2-(4-Metoxi-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AR); [M+H]⁺ 618

Ejemplo 86

[8-[1-[2-(4-tert-butil-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-[2-(4-tert-Butil-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AS); [M+H]⁺ 644

Ejemplo 87

[8-[1-(2-[1,3]dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido

1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AT; [M+H]⁺ 582

Ejemplo 88

[8-[1-(2-hidroxi-etil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 2,3-Dimetil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-5-carboxílico (Producto intermedio AU); [M+H]⁺ 540

Ejemplo 89

metil éster del ácido 4-(4-[2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil]-indol-1-il)-butírico

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-(4,4,4-Trimetoxi-butil)-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AW); [M+H]⁺ 568

Ejemplo 90

[8-[1-[2-(2-metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-[2-(2-Metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AW); [M+H]⁺ 600

Ejemplo 91

[8-(1-dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 20 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 51 reemplazando ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 1-Dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico (Producto intermedio AX); [M+H]⁺ 581

Ejemplo 92

[8-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 25 Se agrega monohidrato del ácido *p*-Toluenosulfónico (1.6 mg, 0.0084 mmol) a una solución agitada de ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílicoacid [8-[1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida (Ej. 84) (50 mg, 0.084 mmol) en MeOH (3 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se calienta a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se elimina in vacuo y el residuo se disuelve en MeOH (3 ml) y se carga en un cartucho de 1 g de PEAX que es eluido con MeOH (20 ml).
- 30 El filtrado se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺512/514

Ejemplo 97

[8-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 35 Una mezcla [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (300 mg, 0.83 mmol), ácido 4-benciloxifenilacético (200 mg, 0.83 mmol), N-metil morfolina (0.40 ml, 3.64 mmol) y HATU (315 mg, 0.83 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y se somete a cromatografía de columna (alúmina básica, 0-3 % de MeOH en DCM) para obtener un sólido amarillo pálido. El producto se disuelve en DCM y MeOH y se vuelve a precipitar añadiendo dietil éter. La mezcla de solvente sobrenadante se decanta y el producto se lava de nuevo con dietil éter y se seca bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido; [M+H]⁺ 549.
- 40

Ejemplo 98

[8-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 3-(4-benciloxifenil)propiónico; [M+H]⁺ 563

Ejemplo 99

5 [8-(1H-indol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 468

Ejemplo 100

10 [8-(1H-indol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido indol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 468

Ejemplo 101

[8-fenilacetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido fenilacético; [M+H]⁺ 443

Ejemplo 102

[8-{4-[6-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

20 Etapa 1

[8-{4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoico (Producto intermedio AY); [M+H]⁺ 715

25 Etapa 2:

30 A una solución de [8-{4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoil}-1,3, 8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (0.16 g, 0.22 mmol) en MeOH (10 ml) se agrega resina SCX-2 (~2 g), la suspensión resultante se agita durante 0.5 horas y luego el disolvente se elimina in vacuo. La suspensión se carga en una columna de resina SCX-2 (~3 g) y se eluye con MeOH y luego con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran in vacuo y el residuo se tritura con dietil éter para obtener [8-{4-[6-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico como sólido color amarillo; [M+H]⁺ 675

Ejemplo 103

[8-(4-cloro-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido p-clorobenzoico; [M+H]⁺ 463

Ejemplo 104

[8-(4-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propoxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 102 reemplazando ácido 4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen2-ilmetoxi]-benzoico, (Producto intermedio AY) con ácido 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-

[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propoxi}-benzoico (Producto intermedio AZ); [M+H]⁺ 653

Ejemplo 105

[8-[(E)-(3-fenil-acriloil)]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido *trans*-cinámico; [M+H]⁺ 455

Ejemplo 106

[8-benzoil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido benzoico; [M+H]⁺ 429

Ejemplo 107

[8-(benzofuran-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido benzofuran-5-carboxílico; [M+H]⁺ 469

Ejemplo 108

[8-hexanoil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido hexanoico; [M+H]⁺ 423

Ejemplo 109

[8-(3-fenil-propinoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido fenilpropiónico; [M+H]⁺ 453

Ejemplo 110

- 25 [8-(1H-imidazol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 2-imidazolcarboxílico; [M+H]⁺ 419

Ejemplo 111

- 30 [8-isobutiril-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido isobutérico; [M+H]⁺ 395

Ejemplo 112

[8-(4-ciano-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido p-cianobenzoico; [M+H]⁺ 454

Ejemplo 113

[8-(piridin-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido nicotínico; [M+H]⁺ 430

5 Ejemplo 114

metil éster dcc4-{2-[(*E*)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-benzoico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con tereftalato de monometilo; [M+H]⁺ 487

10 Ejemplo 115

[8-(pirimidin-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido pirimidin-5-carboxílico; [M+H]⁺ 431

15 Ejemplo 116

[8-(4-hidroxi-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-hidroxi-benzoico; [M+H]⁺ 445

Ejemplo 117

20 [8-ciclohexanocarbonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido ciclohexanocarboxílico; [M+H]⁺ 435

Ejemplo 118

25 [8-(oxazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido oxazol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 420

Ejemplo 119

30 [8-(piridin-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 2-picolínico; [M+H]⁺ 430

Ejemplo 120

35 [8-(piridin-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido isonicotínico; [M+H]⁺ 430

Ejemplo 121

[8-(piperidin-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida clorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- 5 4 M HCl en dioxano (5 ml) se agrega a una solución de *tert*-Butil éster del ácido 4-{2-[(*E*)-3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio BA) (0.14 g, 0.26 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el sólido amarillo obtenido se tritura con DCM. La capa de DCM se decanta y el compuesto se lava con MeOH y se seca bajo vacío para producir el compuesto del título como sólido amarillo; [M+H]⁺ 436

Ejemplo 122

- 10 [8-(1*H*-imidazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 4-imidazolcarboxílico; [M+H]⁺ 419

Ejemplo 123

- 15 [8-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido tetrahidropiran-4-carboxílico; [M+H]⁺ 437

Ejemplo 124

- 20 [8-(pirimidin-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido pirimidin-4-carboxílico; [M+H]⁺ 431

Ejemplo 125

- 25 [8-(oxazol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido oxazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 420

Ejemplo 126

- 30 [8-[3-(4-isobutoxi-piperidin-1-sulfonil)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Etapas 1

- 35 Una solución de N,N-Diisopropiletilamina (0.0078ml, 0.045mmol) en THF (1ml) se agrega a 4-Isobutoxi-piperidina (0.008g, 0.05mmol) seguido de una solución de ácido 3-(Clorosulfonil)benzoico (9.93mg, 0.045mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se evapora bajo vacío para producir ácido 3-(4-Isobutoxi-piperidin-1-sulfonil)-benzoico que se usa sin purificación; [M+H]⁺ 342.00

Etapas 2

- 40 Se trata el ácido 3-(4-Isobutoxi-piperidin-1-sulfonil)-benzoico (0.03 mmol, 10.2 mg) con una solución de HATU (11.4 mg, 0.03 mmol) en DMF (1 ml) seguido de una solución de [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2*E*)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (11.9 mg, 0.03 mmol) y N-metil morfolina (0.010 ml, 0.03 mmol) en DMF (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evapora bajo vacío, se redisuelve en DMSO (0,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa dirigida a la masa. Las fracciones purificadas se evaporan bajo vacío para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 648.4

Ejemplos 127-145

Estos compuestos, a saber

[8-{3-[2-(1H-indol-3-il)-etilsulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 127); etil éster del ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonil)-piperidin-3-carboxílico (Ej. 128);

[8-(3-ciclopentilsulfamoil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 127);

[8-{3-(1-acetil-piperidin-4-ilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 130); [8-{3-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 131);

[8-{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 132); [8-{3-[(2,2-dimetoxi-etil)-metilsulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 133); [8-{3-(2,4-difluoro-bencilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 134); [8-{3-(1-piridin-4-il-etilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 135); [8-{3-(2-fenil-morfolin-4-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 136); [8-{3-(3-difluorometoxi-bencilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 137); [8-{3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 138); [8-{3-[(5-metil-pyrazin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 139); [8-{3-(dimetilcarbamoilmetil-sulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 140); [8-{3-(3-bencenosulfonil-pirrolidin-1-sulfonil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 141); [8-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 142); [8-{3-[2-(piridin-3-ilo)-propilsulfamoil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 143); [8-{3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-sulfonil]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 144);

[8-{3-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilsulfamoil)-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 145);

se hacen de manera análoga a los ejemplos 126 que reemplazan 4-isobutoxi-piperidina en la etapa 1 con las aminas apropiadas que están todas comercialmente disponibles. Los compuestos se recuperan de la mezcla de reacción y se purifican usando técnicas convencionales.

Ejemplo 146

[8-{3-[3-(4-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-propionil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

N-metil morfolina (33 µl, 0.3 mmol) se agrega al ácido 3-(3-p-Toluil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propiónico (0.1 mmol), seguido de HATU (41.8 mg, 0.11 mmol) disuelto en péptido grado DMF (250 µl) y [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (40 mg, 0.1 mmol) disuelto en péptido grado DMF (250 µl). La reacción se sella y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa dirigida a masa para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 559.3

Ejemplo 147

[8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Una solución de ácido 1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxílico (0.023 g, 0.085 mmol) en NMP (850 µl) se agrega a PS-carbodiimida (190 mg de 1.3 mmol/g cargando, 0.24 mmol), seguido de una solución de [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.08 mmol) y N-metil morfolina (8 µl, 0.08 mmol) en NMP (1 ml), y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y la resina se lava con NMP (1 ml). El filtrado recogido se concentra in vacuo y los residuos se purifican por HPLC preparativa dirigida a la masa. Las fracciones purificadas se evaporan bajo vacío para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 572.08

Ejemplo 148

[8-[1-(3,4-difluoro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

- Una solución de ácido 1-(3,4-Difluoro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (0.15 mmol) en NMP (0.5 ml) se agrega a una solución de [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.049 g, 0.15 mmol) y N-metil morfolina (0.033 ml, 0.30 mmol) en NMP (1 ml), seguido de una solución de HATU (0.11 g, 0.3 mmol) en NMP (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa dirigida a la masa. Las fracciones que contienen producto puro se eluyen a través de cartuchos SCX-2 (cartucho Biotage 1g / 6ml) y el cartucho se lava con MeOH (4 ml), seguido de NH₃ 3M en solución de MeOH (4 ml) para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 572.0

Ejemplos 149-213

Estos compuestos, a saber

- [8-[4-(3-fenil-isoxazol-5-il) - butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 149); [8-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1il)-4-oxo-butilil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 150); [8-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5il]-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 151); [8-(4-1H-indazol-3-il-butiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 152);
- [8-[4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidro-indol-1il)-4-oxo-butilil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 153);
- [8-(4-benzotiazol-2-il-butiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 154);
- [8-[4-(5-dimetilsulfamoil-2,3-dihidro-indol-1il)-4-oxo-butilil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 155);
- [8-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 156); [8-[4-(6-dimetilamino-9H-purin-8il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 157); [8-[4-(2-oxo-3-piridin-3il-2,3-dihidro-benzimidazol-1-il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 158);
- [8-[4-(2-oxo-3-piridin-3ilmetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 159);
- [8-[4-(9-oxo-3,3a,4,9,10,10a-hexahidro-1H-2-aza-benzol[F]azulen-2il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 160);
- [8-[4-(6-amino-9H-purin-8il)-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 161); [8-(4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 162);
- [8-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 163);
- [8-(5-dibencillsulfamoil-1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 164); [8-[4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-butiril]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 165);
- [8-[4-[(naftalen-1-sulfonilamino)-metil]-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 166);
- [8-[2[3-(4-clorofenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5] dec-(2E)-iliden-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 167); [8-[3-(3-metoxi-propoxi)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 168);

[8-(2-benzotriazol-2-il-acetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 169)

[8-(2-benzotriazol-2-il-acetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 170);

- 5 [8-[4-(2-isopropoxi-etilamino)-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 171); [8-[6-oxo-1-(3-trifluorometilbencil)-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 172);

- 10 [8-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 173); [8-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 174);

[8-[3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 175);

- 15 [8-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 176); [8-{2-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-acetil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 177); [8-[3-(3-fenil-isoxazol-5-il)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 178); [8-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 179); [8-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 180); [8-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 181); [8-[5-(piridin-3-iloxi)-furan-2-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 182); [8-[3-(4-metil-tiazol-5-il)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 183); [8-(2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 184); [8-[(S)-2-acetilamino-3-(4-isopropoxi-fenil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 185);
- 25 [8-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-4-metoxi-benzoil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 186); [8-{2-[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-acetil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 187);

- 30 [8-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 188);

[8-[3-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 189);

(Ej. 190);

- 35 [8-[3-(2-oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 191); [8-[3-(4-sulfamoil-fenilcarbamoil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 192); [8-(1-bencil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 193); [8-[(R)-2-acetilamino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 194); [8-[4-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol-3-il)-4-oxo-butilil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 195); [8-(1-furan-2-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 196); [8-(6-pirazol-1-il-piridin-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 197); [8-[3-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-propionil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 198); [8-[1-(4-cloro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 199); [8-[2-(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-acetil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 200); [8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 201); [8-(4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 202); [8-(3-piridin-3-il-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 203);
- 50

[8-(5-dimetilsulfamoil-2-metilfuran-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 204); [8-(1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 205);

[8-(2-pirazol-1-il-acetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 206);

[8-{3-cloro-5-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 207);

- 5 [8-(3-imidazol-1-il-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 208);

[8-(1-bencil-1H-imidazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 209); [8-{2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-3-metil-butiril}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 210);

- 10 [8-{4-(tolueno-4-sulfonilamino)-butiril}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 211); [8-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 212);

[8-(3-hidroxi-piridin-2-carbonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 213);

- 15 se hacen de manera análoga a los ejemplos 146, 147 o 148 reemplazando los reactivos de ácido carboxílico con los ácidos carboxílicos apropiados que están todos comercialmente disponibles o preparados como se describe en la sección "Preparación de los compuestos de Producto intermedio". Los compuestos se recuperan de la mezcla de reacción y se purifican usando técnicas convencionales.

Ejemplo 214

- 20 Ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triazirazin-2-carboniliminol-1,3,8-triazenosulfonil)-piperidin-3-carboxílico

- etil éster del ácido 1-(3-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-bencenosulfonil)-piperidin-3-carboxílico (Ej. 128) (0.29 g, 0.45 mmol) se disuelve en THF (4 ml) y se agrega LiOH 2M (0.22 ml, 0.45 mmol). La solución amarilla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Al concentrar in vacuo, el sólido amarillo pegajoso resultante es sometido a ultrasonificación en agua (15 ml) hasta la disolución completa. El pH se ajusta a pH 2 mediante la adición de HCl 1N. El sólido amarillo resultante se recoge por filtración y se enjuaga con agua para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ 620.1
- 25

Ejemplo 215

bencilamida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

- 30 A una solución de bencilamina (0.017 ml, 0.154 mmol) en DMF (1 ml) se agrega 1,1'-carbonyldiimidazol (0.03 g, 0.17 mmol) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A esto se agrega [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.05 g, 0.15 mmol) y la suspensión amarilla se agita durante 24 horas. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 % TFA) seguida de captura y liberación de resina (SCX-2) eluyendo con MeOH y NH₃ 7M en MeOH proporciona el compuesto del título como un sólido blanquecino; [M+H]⁺ 458.1
- 35

Ejemplos 216-231

Estos compuestos, a saber

fenilamida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 216),

- 40 [1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-il]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro [4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 217); 3-(4-cloro-fenoximetil)-bencilamida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 218); [3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 219); [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 220); [2-(5,6-dimetil-1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 221); 4-morfolin-4-ilmetil-bencilamida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 222); 3-
- 45

benciloxi-bencilamida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 223);

(2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 224);

5 [2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 225);

[3-(4-metoxi-naftalen-1-il)-propil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 226);

10 [2-(4,6-dimetil-1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 227);

(3-piridin-2-il-propil)-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 228);

{2-[4-(4-fenil-butoxi)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 229);

15 [2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 230);

[2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (Ej. 231);

20 se preparan por un procedimiento análogo al Ejemplo 215, reemplazando la bencilamina con las aminas apropiadas que están comercialmente disponibles o sintetizadas como se describe en la sección "Preparación de compuestos de producto intermedio". Los compuestos se recuperan de mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como cromatografía instantánea, filtración, recristalización y trituración.

Ejemplo 232

25 [8-fenilmetanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

30 A una solución de [1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]- amida diclorhidrato del ácido 5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 38) (0.05 g, 0.15 mmol) en DMF (2 ml) se agrega cloruro de alfa-toluenosulfonilo (0.04 g, 0.20 mmol) y trietilamina (0.02 ml, 0.15 mmol) y la solución amarilla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación por cromatografía en fase reversa (Isolute™ C18, 0-100 % MeCN en agua -0.1 % TFA) seguida de captura y liberación de resina (SCX-2) eluyendo con MeOH y NH₃ 7M en MeOH produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo; [M+H]⁺ 478.98

Ejemplos 233-245

Los siguientes compuestos, a saber

35 [8-bencenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 233);

[8-(1-metil-1H-indol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 234);

[8-(1-metil-1H-indol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 235);

40 [8-(7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 236); [8-(2-fenil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 237);

[8-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 238); [8-(4-fenil-5-trifluorometil-tiofen-3-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-

(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 239); [8-(5-ciano-2-metoxibencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 240); [8-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 241); [8-(2-fenil-3H-benzoimidazol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 242); [8-[2-(2-cloro-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 243); [8-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 244);

[8-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (Ej. 245);

se preparan por un procedimiento análogo al del Ejemplo 232, reemplazando el cloruro de alfa-toluenosulfonilo con los cloruros de sulfonilo apropiados que están comercialmente disponibles o sintetizados como se describe en la sección "Preparación de compuestos de producto intermedio". Los compuestos se recuperan de mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como cromatografía instantánea, filtración, recristalización y trituración.

Ejemplo 246

[8-(1-fenil-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de 1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Producto intermedio A)(1.7 g, 4.54 mmol) y 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) (1.6 g, 4.59 mmol) en propan-2-ol (50 ml) se agita a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, 0-2 % de MeOH en DCM) para obtener un sólido amarillo pálido. El compuesto obtenido se disuelve adicionalmente en MeOH y se precipita añadiendo dietil éter. La mezcla de solvente sobrenadante se decanta y el producto se lava nuevamente con dietil éter y se seca bajo vacío para producir el compuesto del título como sólido blancuzco; [M+H]⁺ 429

Ejemplo 247

[8-(4-metoxi-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 246 reemplazando 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) con 4-aminometil-1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BN) [M+H]⁺ 445.

Ejemplo 248

[8-piridin-4-ilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 246 reemplazando 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) con 4-aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BO); [M+H]⁺ = 416

Ejemplo 249

[8-(3-fenil-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 246 reemplazando 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) con 4-aminometil-1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BP) [M+H]⁺ 443

Ejemplo 250

[8-ciclohexilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-(2E)-iliden]-amida del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 246 reemplazando 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) con 4-aminometil-1-ciclohexilmetil-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BQ) [M+H]⁺ 421

Ejemplo 251

2'-(3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carbonilimino)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-8-carboxilato de (*E*)-*tert*-Butilo

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 246 reemplazando 4-aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina (Producto intermedio BM) con *tert*-Butil éster del ácido 3-amino-3-aminometil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (Producto intermedio BR) [M+H]⁺ 451

Ejemplo 252

(*E*)-N-(8-(1H-indol-4-carbonil)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-2'-iliden)-3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carboxamida

Etapas 1

- 10 Se agrega yodotrimetilsilano (0.23 ml, 1.66 mmol) a una suspensión de 2'-(3,5-Diamino-6-cloropirazin-2-carbonilimino)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-8-carboxilato de (*E*)-*tert*-Butilo (Ej. 251) (500 mg, 1.11 mmol) en DCM (10 ml). DMF (5 ml) se agrega entonces y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega Yodotrimetilsilano (0.5 ml) y la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El sólido amarillo se suspende en DCM y se recolecta por filtración. El sólido se disuelve en 1:1 MeOH/DCM y cargado en un cartucho SCX-2 eluido con DCM seguido de MeOH y NH₃/MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran in vacuo para proporcionar (*E*)-3,5-Diamino-6-cloro-N-(8-azaespiro[biciclo [3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-2'-iliden)pirazin-2-carboxamida como una goma amarilla; [M+H]⁺ 351

Etapas 2

- 20 Se disuelve (*E*)-3,5-Diamino-6-cloro-N-(8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-2'-iliden)pirazin-2-carboxamida (170 mg, 0.49 mmol) en DMF (10 ml) junto con HATU (184 mg, 0.49 mmol) y ácido 4-indol-carboxílico (78 mg, 0.49 mmol). Se agrega N-Metil morfolina (160 ml, 1.45 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra in vacuo. Se agrega EtOAc (100 ml) y la solución se lava con agua (100 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH) da el compuesto del título como un sólido de color amarillo; [M+H]⁺ 494.15, 496.27 for Cl isotopes.

Ejemplo 253

(*E*)-3,5-Diamino-N-(8-(3-(4-(benciloxi)fenil)propanoil)-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-2'-iliden)-6-cloropirazin-2-carboxamida

- 30 (*E*)-3,5-Diamino-6-cloro-N-(8-azaespiro [biciclo [3.2.1]octan-3,4'-imidazolidin]-2'-iliden)pirazin-2-carboxamida (Preparado como se describe para el Ej. 252) (280 mg, 0.798 mmol) se disuelve en DMF (8 ml) junto con HATU (303 mg, 0.798 mmol) y se agrega ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-propiónico (205 mg, 0.798 mmol). N-Metil morfolina (0.263 ml, 2.394 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentra in vacuo. Se agrega EtOAc (100 ml) y la solución se lava con agua (100 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se disuelve en MeOH (20 ml) y se carga en seco sobre sílica (5 g). La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH) da el compuesto del título como un sólido color bronce; [M+H]⁺ 589.20, 591.19 para isótopos Cl.

Preparación de compuestos intermedios

Producto intermedio A

Yodhidrato de 1-(3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiurea

Método 1

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

Método 2

Etapas 1

- 45 Se trata una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (110 g,

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

Etapa 2

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

Etapa 3

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

Etapa 4

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

Producto intermedio G

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

Etapa 1

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

Etapa 2

A una disolución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 10,4 ml) en dietil éter seco (15 ml), enfriada hasta 0 °C, bajo una atmósfera de argón se le añade gota a gota 4-amino metil-1-bencil-piperidin-4-ilamina (900 mg, 4,18 mmol) en dietil éter seco (15 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h y entonces se enfría hasta 0 °C. Se añade agua (0,25 ml) seguido por NaOH acuoso al 15 % (0,25 ml) y luego agua (0,7 ml). Después de calentar hasta temperatura ambiente se añade MgSO₄ (150 mg) y se agita durante 15 minutos. Se retiran los sólidos mediante filtración por succión y se evapora el filtrado para dar un aceite. Se extraen los sólidos con dietil éter a reflujo (80 ml) usando un extractor Soxhlet durante 14 horas. Se elimina el dietil éter in vacuo y se combinan los dos aceites y se purifican mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con disolución de amoniaco 2 M al 10-25 % en metanol en diclorometano para dar 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carbonitrilo; [M+H]⁺ 220.

Producto intermedio M

5-(4-hidroxifenil)pentano-1,2-diildicarbamato de (R)-tert-butilo

A una solución de (4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenol (Producto intermedio K) (775 mg, 1.99 mmol) en DCM (10 ml) se agrega trietilamina (1.14 ml, 8.08 mmol) y una solución de di-*tert*-Butilo dicarbonato (1.33 g, 6.08 mmol) en DCM (10 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina in vacuo y el residuo se purifica por cromatografía (SiO₂, EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 395

5 Producto intermedio N

5-(4-hidroxifenil)pentan-1,2-diildicarbamato (S)-*tert*-Butilo

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio M, 5-(4-hidroxifenil)pentan-1,2-diildicarbamato de (R)-*tert*-Butilo reemplazando el Producto intermedio K, (4-((R)-4,5-Diamino-pentil)-fenol con el Producto intermedio L, 4-((S)-4,5-Diamino-pentil)-fenol; [M+H]⁺ 395

10 Producto intermedio U

tert-Butil éster del ácido 4-Amino-4-aminometil-piperidin-1-carboxílico

Etapa 1

15 A una solución de *tert*-Butil éster del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (11.5 g, 51.0 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C se agrega anhídrido trifluoroacético (11.0 ml) lentamente y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. El residuo obtenido se disuelve en DCM y vuelve a precipitarse mediante la adición de éter de petróleo. La mezcla de disolvente sobrenadante se decanta y el producto se lava de nuevo con éter de petróleo y se seca in vacuo para proporcionar *tert*-Butil éster del ácido 4-Ciano-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico como un aceite; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1.40 (9H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 2.99-3.15 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 10.1 (1H, s).

Etapa 2

25 A una solución de *tert*-Butil éster del ácido ciano-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico (10.0 g, 31.0 mmol) en EtOH (150 ml) se agrega Níquel Raney (~1.5 g) y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. Una cantidad adicional de Níquel Raney (~1.5 g) se agrega y la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón de Celite™ (material de filtro) y el filtrado se concentra in vacuo para obtener *tert*-Butil éster del ácido 4-Aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico como un aceite viscoso que se usa crudo sin purificación adicional.

Etapa 3

tert-Butil éster del ácido 4-Amino-4-aminometil-piperidin-1-carboxílico

30 A una solución de *tert*-Butil éster del ácido 4-aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico en MeOH (70 ml) se agrega una solución acuosa al 30 % de amoníaco (70 ml) y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo a *tert*-Butil éster del ácido 4-Amino-4-aminometil-piperidin-1-carboxílico como un aceite marrón que se usa crudo sin purificación adicional; [M+H]⁺ 230.

Producto intermedio V

35 Ácido 3-(3-Isopropoxi-propilsulfamoil)-benzoico

3-Isopropoxipropilamina (1.1 eq.) se disuelve en THF con agitación a temperatura ambiente. Se agrega N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) seguido de ácido metil 3-(clorosulfonil)benzoico (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que el solvente se evapore in vacuo para producir el producto crudo titulado.

40 Producto intermedio W

ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico

45 Una suspensión de ácido 3-Aminobenzoico (20 g, 145.8 mmol) en THF (300 ml) se calienta a 60 °C para formar una solución clara. Se agrega l-propilisocianato (14.9 g, 175 mmol) durante 30 minutos. Durante la adición, el producto comienza a precipitar. Después de la adición completa se agrega tolueno (300 ml). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 4.5 horas. El baño de calentamiento se retira y la mezcla se agita durante la noche a temperatura

ambiente. Finalmente, la suspensión se filtra y se lava con una mezcla de 1:1 de THF:tolueno (200 ml). El producto se seca a 60 °C durante 18 horas para producir ácido 3-(3-Isopropil-ureido)-benzoico

Producto intermedio X

ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico

5 Etapa 1

A una solución de metil éster del ácido 5-Oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1 eq.) en DMF seco se agrega NaH (1.1 eq.) seguido de 1-(3-bromo-propil)-1H-pirrol (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La purificación es por cromatografía en fase normal para producir metil éster del ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico.

10 Etapa 2

A una solución enfriada (0 °C) de metil éster del ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico en THF, se agrega LiOH 0.2M y la RM se agita durante 3 horas calentando gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1 N y el producto se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora in vacuo para producir ácido 5-Oxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-pirrolidin-3-carboxílico.

Producto intermedio Y

Ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico

Etapa 1

A una solución de etil 2-aminoisonicotinato (500 mg, 3.01 mmol) en DMF (10 ml) se agrega trietilamina (1.26 ml, 9.03 mmol) y luego isocianato de isopropilo (512 mg, 6.02 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua (x5) y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. La cromatografía (SiO₂, MeOH / DCM) proporciona etil éster c 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico; [M+H]⁺ 252

Etapa 2

A una solución de etil éster del ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico (130 mg, 0.52 mmol) en MeOH (5 ml) se agrega NaOH 2 M (2.5 ml) y la solución resultante se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina in vacuo y se agrega solución saturada acuosa de NH₄Cl se agrega. El pH de la fase acuosa se ajusta a 1 usando HCl 1 M y el producto se extrae en EtOAc, se seca (MgSO₄, el disolvente se elimina in vacuo para proporcionar ácido 2-(3-Isopropil-ureido)-isonicotínico como un sólido blanco; [M+H]⁺ 224

30 Producto intermedio Z

ácido 1-Isopropilcarbamoil-1H-indol-4-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio Y reemplazando etil 2-aminoisonicotinato en la etapa 1 con metil indol-4-carboxilato; [M+H]⁺ 247

Producto intermedio AA ácido - 4-(3-Isopropil-ureido)-benzoico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio Y reemplazando etil 2-aminoisonicotinato en la etapa 1 con metil 4-aminobenzoato; [M+H]⁺ 237.

Producto intermedio AB ácido - 6-(3-Isopropil-ureido)-nicotínico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio Y reemplazando etil 2-aminoisonicotinato en la etapa 1 con metil 6-aminonicotinato; [M+H]⁺ 224.

40 Producto intermedio AC ácido - [4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acético

Etapa 1

- 5 A una solución de metil 4-hidroxifenilacetato (200mg, 1.20 mmol) en DCM (5 ml) se agrega DIPEA (0.315 ml, 1.81 mmol), y luego MEMCl (0.204 ml, 1.81 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan una porción adicional de MEMCl (0.102 ml, 1 mmol) y de DIPEA (0.158 ml, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas adicionales. Se agregan una porción adicional de MEMCl (0.102 ml, 1 mmol) y de DIPEA (0.158 ml, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con HCl 0,5 M, NaOH 1 M y luego HCl 0,5 M, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo para proporcionar metil éster del ácido [4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acético

Etapa 2

- 10 A una solución de metil éster del ácido [4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acético (192 mg, 0.76 mmol) en MeOH (3 ml) se agrega NaOH 2 M (3 ml). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con solución saturada acuosa de NH₄Cl, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo para producir ácido [4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-acético

Producto intermedio AD

Ácido 3-[4-(2-Metoxi-etoximetoxi)-fenil]-propiónico

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AC reemplazando 4-hidroxifenilacetato de metilo en la etapa 1 con metil-3-(4-hidroxifenil)propionato.

Producto intermedio AE

Ácido 3-[4-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-propiónico

Etapa 1

- 20 Metil 3-(4-hidroxifenil)propionato (0.1 g, 0.55 mmol) se disuelve en DMF (5 ml) y se agrega NaH (0.033 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos luego se agrega 2-(2-brometoxi)tetrahydro-2-H-pirano (0.109 ml, 0.72 mmol) se agrega y la mezcla de reacción se deja para agitar durante 18 horas. La dilución con EtOAc (50 ml), lavado con agua (25 ml), NaHCO₃ saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), secada sobre MgSO₄ y concentración in vacuo produce metil éster del ácido 3-[4-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-propiónico como un aceite incoloro; [M+H]⁺ 309
- 25

Etapa 2

- 30 metil éster del ácido 3-[4-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-propiónico (0.12 g, 0.39 mmol) se disuelve en MeOH (3 ml) y se agrega solución de NaOH 2M (3 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, el disolvente se elimina in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro; [M+H]⁺ = 295

Producto intermedio AF

Ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

Etapa 1

- 35 A una solución de Metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (0.5 g, 2.77 mmol) en DMF seco (10 ml) se agrega carbonato de potasio (0.76 g, 5.55 mmol) seguido de hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (0.7 g, 2.77 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche luego se vierte en agua (80 ml) y se extrae con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y el disolvente se elimina in vacuo para producir un aceite marrón oscuro. La cromatografía (SiO₂, EtOAc) produce metil éster del ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como un aceite incoloro; [M+H]⁺ 272.0
- 40

Etapa 2

- 45 A una solución de metil éster del ácido 3-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (0.28 g, 1.03 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se agrega LiOH 2 N (0.52 ml, 1.032 mmol) y la solución resultante se agita durante la noche. Además se agrega LiOH 2 N (0.103 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se diluye con agua (50 ml) seguido de EtOAc. La fase acuosa se acidifica a pH 2 con HCl 1 N y se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra a un tercio de su

volumen in vacuo hasta que precipita un polvo blanco que se recoge por filtración para producir el compuesto del título; $[M+H]^+$ 258.0

Producto intermedio AG

Ácido 3-(4-tert-Butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico

5 Etapa 1

A una solución en agitación de metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (2 g, 11.10 mmol) en DMF seco (30 ml) a temperatura ambiente se agrega carbonato de potasio (1.53 g, 11.10 mmol) seguido de 2-bromoacetato de tert-Butilo (2.17 g, 11.10 mmol). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno, luego se tapa y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se vierte en agua (200 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml), se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora in vacuo para producir un aceite amarillo pálido. La cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc / iso-hexano) produce metil éster del ácido 3-(4-tert-Butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico como un aceite claro.

Etapa 2

A una solución de metil éster del ácido 3-(4-tert-Butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico (2.70 g, 9.17 mmol) en THF (80 ml) se agrega 0.2N hidróxido de litio (45.9 ml, 9.17 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 4.5 horas. Se agrega HCl 1M (15 ml) y el producto se extrae usando EtOAc (x3). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra in vacuo para dar un sólido blanco. La cromatografía instantánea (SiO_2 , 10 % de EtOAc en CH_2Cl_2 , luego 20 % de EtOAc en CH_2Cl_2) produce ácido 3-(4-tert-Butoxicarbonilmetoxi-fenil)-propiónico como un sólido blanco.

20 Producto intermedio AH

Ácido 3-(4-Carbamoilmetoxi-fenil)-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AG reemplazando 2-bromoacetato de tert-Butilo en la etapa 1 con 2-bromoacetamida; $[M+H]^+$ 530.1

Producto intermedio AI

25 etil éster del ácido 1-[4-(2-Carboxi-etil)-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AG reemplazando 2-bromoacetato de tert-Butilo en la etapa 1 con etil 1-bromociclobutano-carboxilato; $[M+H]^+$ 293.0

Producto intermedio AJ

tert-Butil éster del ácido 2-[4-(2-Carboxi-etil)-fenoxi]-2-metil-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AG reemplazando 2-bromoacetato de tert-Butilo en la etapa 1 con 2-bromoisobutirato de tert-Butilo. 1H NMR (DMSO- d_6): 1.40 (9H, s), 1.48 (6H, s), 2.49 (2H, t, $J = 7.5$), 2.75 (2H, t, $J = 7.5$), 6.71 (2H, d, $J = 8.5$), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$), 12.10 (1H, s).

Producto intermedio AK

Ácido 3-(4-Metoxycarbonilmetoxi-fenil)-propiónico

35 Etapa 1

A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico (3.32 g, 20 mmol) en DMF seco (20 ml) se agrega cuidadosamente en porciones 1,1'-carbodiimidazol (3.24 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 2 horas después de lo cual se agregan DBU (6.02 ml, 40 mmol) y tert-butanol (4.78 ml, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agita ahora a 65 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se vierte en agua (50 ml) y el producto se extrae con dietil éter (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$) y el disolvente se elimina in vacuo para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc / iso-hexano) produce tert-Butil éster del ácido 3-(4-Hidroxi-fenil)-propiónico como un aceite incoloro. 1H NMR (DMSO- d_6) 9.1 (1H, s), 7.0 (2H, d, $J = 8.45$), 6.65 (2H, d, $J = 8.45$), 2.7 (2H, t, $J = 7.28$), 2.4 (2H, t, $J = 7.28$), 1.4 (9H, s).

Etapa 2

- 5 A una solución de tert-Butil éster del ácido -(4-Hidroxifenil)-propiónico (1 g, 4.50 mmol) en DMF seco (20 ml) a temperatura ambiente bajo argón se agrega carbonato de potasio (0.62 g, 4.50 mmol) seguido de metil bromoacetato (0.43 ml, 4.50 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se evapora in vacuo para producir un líquido incoloro transparente. La purificación en un sistema de HPLC Waters 3000 prep (C18, MeCN / agua) produce tert-Butil éster del ácido 3-(4-Metoxicarbonilmetoxifenil)-propiónico como un aceite amarillo pálido.

Etapa 3

- 10 A tert-Butil éster del ácido 3-(4-Metoxicarbonilmetoxifenil)-propiónico (0.097 g, 0.33 mmol) se agrega una solución al 90 % de TFA en DCM (2 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se eliminan a l vacío para producir ácido 3-(4-Metoxicarbonilmetoxifenil)-propiónico como un polvo blancuzco ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.0

Producto intermedio AL

Ácido 3-[4-(2-Propoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico

- 15 A una solución de ácido 3,3'-(1,4-fenilendipropiónico) (250 mg, 1.125 mmol) DCM (15 ml) se agrega 4-dimetilaminopiridina (137 mg, 1.125 mmol) y propanol (3 ml, 40.1 mmol). La solución se enfría hasta 0 °C y se agrega dicitclohexilcarbodiimida (232 mg, 1.125 mmol) y la solución resultante se agita a 0 °C durante 30 minutos y 2 horas a temperatura ambiente. La concentración in vacuo produce un sólido blanco que se suspende en Et_2O (50 ml) y se filtra para eliminar cualquier material insoluble. El filtrado se concentra in vacuo y la purificación por cromatografía (SiO_2 , EtOAc / iso-hexano) proporciona el compuesto del título.
- 20

Producto intermedio AM

ácido 3-[4-(2-Etoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AL reemplazando propanol con etanol.

Producto intermedio AN

- 25 ácido 3-[4-(2-Metoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AL reemplazando propanol con metanol.

Producto intermedio AO

ácido 1-(2-Fenoxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico

Etapa 1

- 30 Se agrega NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 68.5 mg, 1.71 mmol) a solución de metil indol-4-carboxilato (200 mg, 1.142 mmol) en DMF (5 ml) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de este tiempo se agrega (2-bromoetoxi)benceno (298 mg, 1.484 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La dilución con EtOAc (50 ml) y lavada con agua (25 ml x 2), NaHCO_3 saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), secada sobre MgSO_4 , concentración in vacuo y purificación por cromatografía (SiO_2 , EtOAc / iso-hexano) produce metil éster del ácido 1-(2-Fenoxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296
- 35

Etapa 2

- 40 metil éster del ácido 1-(2-Fenoxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico (185 mg, 0.626 mmol) se suspende en una mezcla de MeOH (3 ml) y NaOH 2 M (2 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se agrega THF (1 ml) y la reacción se calienta a 60 °C durante 1 hora. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se diluye con solución saturada de NH_4Cl (10 ml), se extrae con EtOAc (10 ml x 3), se seca sobre MgSO_4 y se concentra in vacuo para dar el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282

Producto intermedio AP

Ácido 1-(2-p-Toluil-etil)-1H-indol-4-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con bromuro de 4-metilfenetil; [M+H]⁺ 280

Producto intermedio AQ

Ácido 1-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pyran; [M+H]⁺ 290

Producto intermedio AR

Ácido 1-[2-(4-Metoxi-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con 1-(2-bromoetoxi)-4-metoxibenceno; [M+H]⁺ 312

Producto intermedio AS

Ácido 1-[2-(4-tert-Butil-fenoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con 1-(2-bromoetoxi)-4-tert-butilbenceno; [M+H]⁺ 338

- 15 Producto intermedio AT

Ácido 1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-etil)-1H-indol-4-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con (2-brometil)1,3-dioxano; [M+H]⁺ 276

Producto intermedio AU

- 20 Ácido 2,3-Dimetil-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con (2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano y reemplazando Metil indol-4-carboxilato con 2,3-dimetil-1H-indol-5-carboxilato; [M+H]⁺ 318

Producto intermedio AV

- 25 Ácido 1-(4,4,4-Trimetoxi-butyl)-1H-indol-4-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AO ácido 1-(2-Fenoxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico reemplazando (2-bromoetoxi)benceno con trimetil 4-bromoortobutirato.

Producto intermedio AW

Ácido 1-[2-(2-Metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico

- 30 Etapa 1

Se agrega NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 86 mg, 2.14 mmol) a una solución de metil indol-4-carboxilato (250 mg, 1.427 mmol) en DMF (20 ml) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo se agrega (2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (388 mg, 1.86 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. La dilución con EtOAc (50 ml), lavada con agua (25 ml x 3), NaHCO₃ saturado (25 ml x 2) y salmuera (25 ml), secada sobre MgSO₄, concentración in vacuo y purificación por cromatografía (SiO₂, DCM / MeOH) produce metil éster del ácido 1-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 304

- 35

Etapa 2

A una solución de metil éster del ácido 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (120 mg, 0.396 mmol) en MeOH (10 ml) se agrega monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (7.25 mg, 0.04 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y el solvente se elimina *in vacuo*. El residuo se disuelve en MeOH (3 ml) y se carga sobre un cartucho PEAX de 1 g se lava con MeOH (20 ml). El filtrado se concentra *in vacuo* para dar metil éster del ácido 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 220

Etapa 3

A una solución de metil éster del ácido -(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-4-carboxílico en DCM (3 ml) se agrega DIPEA (0.129 ml, 0.739 mmol) y 1-Clorometoxi-2-metoxietano (0.084 ml, 0.739 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluye con DCM (50 ml) y se lava con HCl 0,5 M (20 ml), NaOH 1 M (20 ml) y HCl 0,5 M (20 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina *in vacuo*. La purificación por cromatografía (SiO₂, DCM/MeOH) produce metil éster del ácido 1-[2-(2-Metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 308

Etapa 4

A una solución de metil éster del ácido 1-[2-(2-Metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico (69 mg, 0.225 mmol) en MeOH (2 ml) se agrega NaOH 2 M (1 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 19.5 horas, luego durante 2 horas a 50 °C. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se elimina *in vacuo*. Al residuo se agrega NH₄Cl saturado (10 ml), y el producto se extrae con EtOAc (5 x 25 ml), se lava con salmuera (10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina *in vacuo*, para dar el compuesto del título ácido 1-[2-(2-Metoxi-etoximetoxi)-etil]-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 294

Producto intermedio AX

ácido 1-Dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico

Etapa 1

Metil indol-4-carboxilato (50 mg, 2.85 mmol) y 2-cloro-N,N-dietilacetamida (854 mg, 5.71 mmol) se disuelven en DMF (10 ml) y a la solución se agrega carbonato de potasio (986 mg, 7.14 mmol). La reacción se calienta usando radiación de microondas a 100 °C durante 2 horas, luego se diluye con DCM (60 ml) y se lava con agua (5 x 10 ml). El secado sobre MgSO₄, la concentración *in vacuo* y la trituración con Et₂O proporcionan metil éster del ácido 1-Dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 289.

Etapa 2

A una solución de metil éster del ácido Dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico (480 mg, 1.665 mmol) en MeOH (5 ml) se agrega NaOH 2 M (5 ml). La reacción se calienta a 50 °C durante 20 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se elimina *in vacuo* y el residuo se disuelve en agua (10 ml). El pH de la solución se ajusta a 5 usando HCl 1 M y el sólido resultante se recoge por filtración para dar el compuesto del título ácido 1-Dietilcarbamoilmetil-1H-indol-4-carboxílico; [M+H]⁺ 275

Producto intermedio AY

ácido 4-[6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetoxi]-benzoico

Etapa 1

A una solución de metil 6-hidroxi-2-naftoato (4.55 g, 22.5 mmol) en acetona anhidra (60 ml) se agregan S-(-)-glicidol (2.0 g, 27.0 mmol) y K₂CO₃ (9.3 g, 67.3 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite™ (material de filtro) y el filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar metil éster del ácido 6-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-naftalen-2-carboxílico como un sólido blanco; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3.49 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.85-3.88 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.02 (1H, dd, J = 9.9, 6.0 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.9, 4.0 Hz), 4.73 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.55 (1H, s).

Etapa 2

A metil éster del ácido 6-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-naftalen-2-carboxílico (0.9 g, 3.26 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se agrega 2,2-dimetoxipropano (2.0 ml, 16.3 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0.08 g, 0.32 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el

residuo se disuelve en EtOAc. La capa de EtOAc se lava con NaHCO_3 al 10 %, agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora in vacuo para obtener metil éster del ácido 6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-carboxílico como sólido; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.32 (3H, s), 1.37 (3H, s), 3.78-3.82 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.11-4.20 (3H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.55 (1H, s).

Etapa 3

A una solución de metil éster del ácido 6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-carboxílico (1.0 g, 3.16 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C se agrega LiAlH_4 (1.9 ml de una solución 2M en THF, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se purifica por cromatografía de columna (SiO_2 , DCM) para proporcionar [6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-MeOH como un aceite viscoso incoloro que solidificó en reposo; ^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.32 (3H, s), 1.37 (3H, s), 3.78 (1H, dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz), 4.01-4.15 (3H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 4.60 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.24 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.33-7.80 (3H, m).

Etapa 4

Una mezcla de metil 4-hidroxibenzoato (0.5 g, 3.28 mmol), [6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanol (0.9 g, 3.12 mmol) y trifetilfosfina (0.83 g, 3.16 mmol) en DCM (20 ml) se enfría hasta 0°C . Se agrega gota a gota Dietil azodicarboxilato (0.5 ml, 3.17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y se purifica por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc / iso-hexano) para obtener un sólido blanco. El producto obtenido se purifica de nuevo mediante cromatografía de columna (alúmina neutra, EtOAc / éter de petróleo) para obtener metil éster del ácido 4-[6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetoxi]-benzoico como un sólido blanco; ^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 3.77-3.82 (4H, m), 4.08-4.16 (3H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 5.30 (2H, s), 7.15-7.21 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.50, 1.5$ Hz), 7.83 (2H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 7.92 (3H, m).

Etapa 5

A una solución de metil éster del ácido 4-[6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetoxi]-benzoico (0.46, 1.09 mmol) en THF/agua (10 ml de una mezcla 1:1) se agrega hidróxido de litio (0.15 g, 3.57 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego a 70°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, neutralizada con HCl 1.5 M y el sólido blanco obtenido se recoge por filtración al vacío, se lava con agua y se seca bajo vacío para proporcionar ácido 4-[6-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-ilmetoxi]-benzoico. [M] - 407.

Producto intermedio AZ

Ácido 4-{3-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propoxi}-benzoico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio AY reemplazando [6-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanol en Etapa 4 con 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.30 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.72-3.75 (1H, m), 3.93-4.00 (4H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

Producto intermedio BA

tert-Butil éster del ácido 4-{2-[(E)-3,5-Diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonilimino]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil}-piperidin-1-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 97 reemplazando ácido 4-benciloxifenilacético con ácido 1-Boc-piperidin-4-carboxílico; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536.

Producto intermedio BB

Ácido 4-[(Naftalen-1-sulfonilamino)-metil]-benzoico

Se agrega solución de NaOH 4 N (30 ml) a una suspensión de ácido 4-(aminometil)benzoico (5.01 g, 31.82 mmol) en acetona (100 ml). Se agrega tolueno (100 ml) y la reacción se calienta a 40°C para obtener la disolución. La solución se enfría hasta 0°C y se trata con cloruro de 1-naftaleno sulfonilo (12 g, 51.35 mmol) en acetona (100 ml) y

la mezcla de reacción resultante se agita durante 3 horas. La reacción se acidifica usando ácido cítrico y se concentra in vacuo. El residuo se recoge en EtOAc y se lava con agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina in vacuo para producir un sólido marrón claro. La trituración con Et_2O produce el compuesto del título.

5 Producto intermedio BC

ácido 3-(Ciclohexil-metil-sulfamoil)-4-metoxi-benzoico

Etapas 1

Una solución de metil 3-(clorosulfonil)-4-metoxibenzoato (2.0 g, 7.56 mmol) y diisopropiletilamina (1.94 ml, 11.34 mmol) en DCM (50 ml) se trata con N-metil ciclohexilamina (0.70 ml, 9.07 mmol) a 0 °C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se agrega N-metil ciclohexilamina (0.70 ml, 9.07 mmol). La solución se somete a partición entre DCM (250 ml) y 0.5 N HCl (100 ml). La capa orgánica se lava con HCl 0.5 N (2 x 100 ml), solución saturada acuosa de NaHCO_3 (2 x 100 ml) y agua (100 ml), se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina in vacuo para producir un aceite amarillo. La cristalización (iPr_2O / EtOAc) produce metil éster del ácido 3-(Ciclohexil-metil-sulfamoil)-4-metoxi-benzoico como cristales amarillos; $[\text{M}+\text{H}]$ 342.

15 Etapas 2

Una solución de metil éster del ácido 3-(Ciclohexil-metil-sulfamoil)-4-metoxi-benzoico (1.50 g, 4.39 mmol) en 1,4 dioxano (40 ml) se trata con NaOH 2 N (10 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. El disolvente se elimina in vacuo y se agrega HCl 2 N enfriado con hielo (25 ml) y el sólido blanco que se forma se extrae en DCM (150 ml). La capa orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4) y el disolvente se elimina in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; $[\text{M}-1]^-$ 326.

Producto intermedio BD

Ácido 3-Cloro-5-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoico

Etapas 1

Una mezcla de ácido 5-clorovanílico (5.0 g, 24.6 mmol) y HCl concentrado (5 ml) en MeOH (100 ml) se calienta a reflujo durante 48 horas. El disolvente se elimina in vacuo y se agrega agua al residuo para producir un precipitado blanco, que se recoge por filtración, se lava con agua, y luego se disuelve en Et_2O . La solución se seca (Na_2SO_4) y el solvente se elimina in vacuo para producir metil éster del ácido 3-Cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzoico como un sólido blanco.

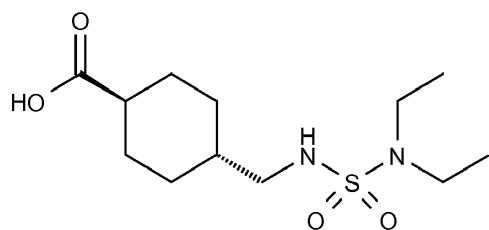
Etapas 2

Trifenilfosfina (6.4 g, 24.4 mmol) y DIAD (4.8 ml, 202.2 mmol) se agregan a una solución de metil éster del ácido 3-Cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzoico (2.5 g, 11.5 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C y la solución resultante se agita durante 2 horas a 0 °C y 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina in vacuo y se agrega agua al residuo. El producto se extrae en EtOAc, se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina in vacuo para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía instantánea (rendimiento de SiO_2 , EtOAc / MeOH) produce metil éster del ácido 3-Cloro-5-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoico como un sólido naranja.

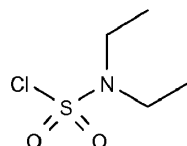
Etapas 3

Una solución de metil éster del ácido 3-Cloro-5-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoico (3.7 g, 10.7 mmol) en NaOH 2 N (20 ml) y THF (40 ml) se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se lava con Et_2O . La fase acuosa se concentra in vacuo y se añade agua (50 ml). El pH se ajusta a 3-4 usando HCl 2 N. A esta solución, se agrega DOWEX 50WX4 (previamente lavado con MeOH, HCl 2 N y agua), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se filtra, se lava con agua y el producto se libera de la resina mediante lavado con MeOH/ NH_4OH . La solución se concentra in vacuo, se diluye con DCM y MeOH, se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color crema claro.

45 Producto intermedio BE

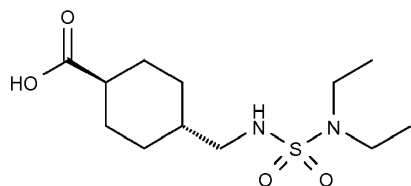


Etapa 1



- 5 A una solución agitada de dietil amina (500 ml, 4.8 mol) en Et₂O (1200 ml) se agrega cloruro de sulfurilo (177.3 ml, 2.19 mol) durante 80 minutos a -15 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agrega Et₂O (1000 ml) y el sólido blanco presente se elimina por filtración y se lava con Et₂O (2000 ml). Los filtrados combinados se concentran a presión reducida para producir como un aceite incoloro.

Etapa 2



- 10 A una solución agitada de ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexano carboxílico (10 g, 63.6 mmol) en 1 N NaOH (153 ml) se agrega (10.91 g, 63.6 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se enfría hasta 10 °C y se agrega solución de HCl concentrada (15 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos a esta temperatura. Se forman cristales blancos que se aíslan por filtración y se lavan con Et₂O (40 ml) para producir el compuesto del título.

- 15 Producto intermedio BF

Ácido 3-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-propiónico

Este compuesto se prepara como se describe por G. S. d'Alcontres; C Caristi; A Ferlazzo; M Gattuso, J. Chem. Soc. Perkin 1, (1976) 16, 1694.

Producto intermedio BG

- 20 3-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamina

Este compuesto se prepara como se describe en US 2008200523.

Producto intermedio BH

2-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-fenil}-etilamina

Etapa 1

- 25 Una suspensión de cianuro de 4-Hidroxibencil (7.9 g, 59.57 mmol), 1-(2-Bromo-etil)-4-fluoro-benceno (17.4 g, 71.48 mmol), carbonato de potasio (19.8 g, 143 mmol) y yoduro de sodio (2.68 g, 17.87 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se calienta a reflujo durante 44 horas. La mezcla de reacción se enfría y se filtra y el disolvente se elimina in vacuo para producir un aceite marrón oscuro. La cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc / iso-hexano) produce {4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-fenil}-acetonitrilo como un aceite amarillo.

Etapas 2

- 5 Se agrega solución de NaOH 2 N (45.2 ml, 90.3 mmol) a una solución de {4-[2-(4-Fluorofenil)-etoxi]-fenil}-acetronitrilo (3.29 g, 12.9 mmol) en EtOH (45.2 ml) seguido de adición de Al-Ni (2.5 g) y la mezcla de reacción resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el EtOH se elimina in vacuo. El producto se extrae en DCM (2 x 80 ml), se seca (MgSO₄) y el disolvente se elimina in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio BI

2-(4,6-Dimetil-1H-indol-3-il)-etilamina

Este compuesto se prepara como se describe en EP 620222

- 10 Producto intermedio BJ

2-[4-(4-Fenil-butoxi)-fenil]-etilamina

Este compuesto se prepara como se describe en WOP 2004016601

Producto intermedio BK

Cloruro de 4-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo

- 15 Este compuesto se prepara como se describe en WO 2005026134

Producto intermedio BL

Cloruro de 2-Fenil-3H-benzimidazol-5-sulfonilo

Este compuesto se prepara como se describe en EP 1205475

Producto intermedio BM

- 20 4-Aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina

Etapas 1

1-(1-Fenil-etil)-piperidin-4-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la página 525 de J. Org. Chem. 1991, 56(2), 513-528.

- 25 A una mezcla de 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona (10.9 g, 53.6 mmol), cloruro de amónico (4.3 g, 80.4 mmol) y solución acuosa de amoníaco al 30 % (30 ml) en agua (30 ml) a temperatura ambiente se agrega cianuro de sodio (4.0 g, 81.6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluye con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra in vacuo para obtener 4-Amino-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-carbonitrilo como un aceite marrón; [M+H]⁺ 230.

Etapas 2

- 30 4-Aminometil-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ilamina se prepara de manera análoga al Producto intermedio U reemplazando *tert*-Butil éster del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico en Etapa 1 con 4-amino-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-carbonitrilo; [M+H]⁺ 234.

Producto intermedio BN

4-Aminometil-1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilamina

- 35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio BM reemplazando 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona con 1-(4-metoxibencil)piperidin-4-ona en la etapa 2; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.46-1.64 (4H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.67 (2H, s), 3.26 (2H, s), 4.08 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz).

Producto intermedio BO

4-Aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamina

Etapa 1

5 A una solución de *tert*-Butil éster del ácido 4-aminometil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio U, Etapa 2) (5.0 g, 15.4 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se agrega piridina (10 ml) seguido de anhídrido trifluoroacético (3.5 ml, 25.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. El residuo obtenido se disuelve en dietil éter y vuelve a precipitarse mediante la adición de éter de petróleo. La mezcla de disolventes se decanta y el sólido se seca bajo vacío para proporcionar *tert*-Butil éster del ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-acetilamino)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico; [M+H]⁺ 420.

10 Etapa 2

15 A una solución de *tert*-Butil éster del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (5.25 g, 12.5 mmol) en dioxano (50 ml) se agrega 4 M HCl en dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el sólido blancuzco obtenido se disuelve en la cantidad mínima de MeOH y se vuelve a precipitar añadiendo dietil éter. La mezcla de disolvente sobrenadante se decanta y el producto se lava de nuevo con dietil éter y se seca bajo vacío para proporcionar clorhidrato de 2,2,2-Trifluoro-*N*-{4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-4-il}-acetamida; [M+H]⁺ 322.

Etapa 3

20 A una suspensión de NaH (170 mg de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 4.25 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se agrega clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-{4-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-piperidin-4-il}-acetamida (500 mg, 1.4 mmol) seguido de hidrobromuro de 4-bromometilpiridina (350 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución saturada de NH₄Cl y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de columna (alúmina básica, MeOH / DCM) para obtener 2,2,2-Trifluoro-*N*-[1-piridin-4-ilmetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-4-ilmetil]-acetamida como un sólido blancuzco; [M+H]⁺ 413

Etapa 4

30 A una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-[1-piridin-4-ilmetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piperidin-4-ilmetil]-acetamida (200 mg, 0.49 mmol) en MeOH (10 ml) se agrega solución de amoníaco acuoso al 30 % (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo para obtener 4-Aminometil-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilamina como un aceite gomoso incoloro que se usa sin purificación adicional; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.63-1.77 (4H, m), 2.45-2.54 (4H, m), 2.49 (2H, s), 3.57 (3H, s), 7.30 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.68 (2H, d, J = 5.5 Hz).

Producto intermedio BP

4-Aminometil-1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-ilamina

35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio BO reemplazando – hidrobromuro de bromometilpiridina (Etapa 3) con 1-bromo-3-fenilpropano; [M+H]⁺ 248

Producto intermedio BQ

4-Aminometil-1-ciclohexilmetil-piperidin-4-ilamina

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio BO reemplazando - hidrobromuro de bromometilpiridina (Etapa 3) con ciclohexilmetilbromuro. Este producto intermedio se usa crudo en la preparación del Ejemplo 250.

Producto intermedio BR

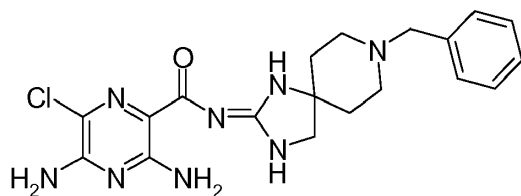
tert-Butil éster del ácido 3-Amino-3-aminometil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

45 Este compuesto se prepara de manera análoga al Producto intermedio BM reemplazando 1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-ona (Etapa 1) con *N*-Boc-nortropinona; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.40 (9H, s), 1.63-1.85 (8H, m), 2.79 (2H, s), 4.06 (2H, s).

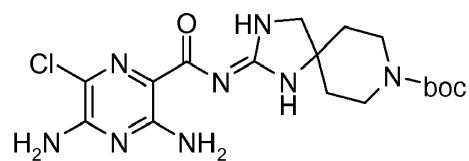
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona de

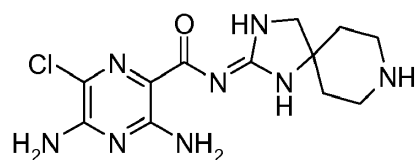
12



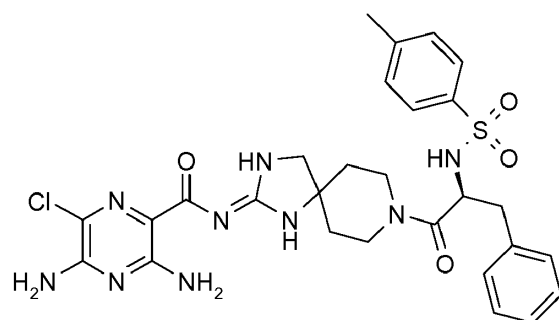
37



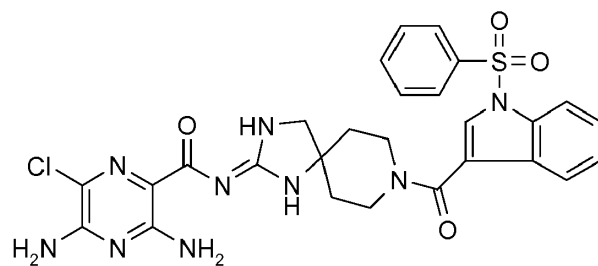
38



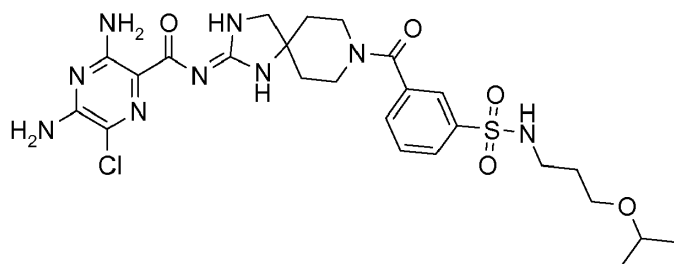
39



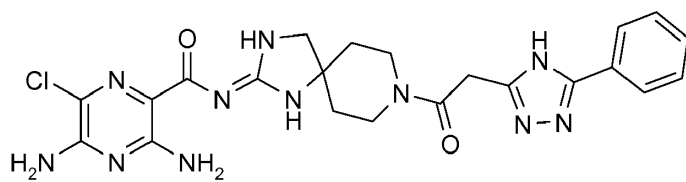
40



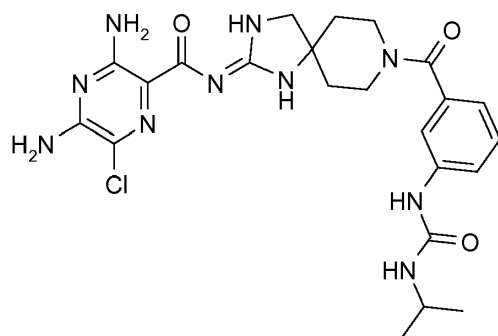
41



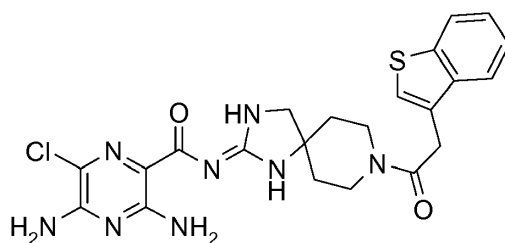
42



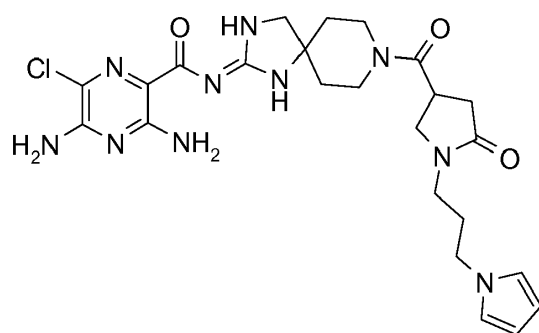
43



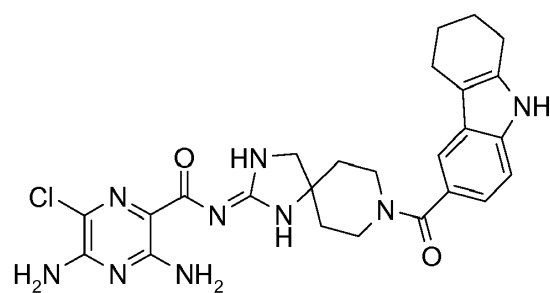
44



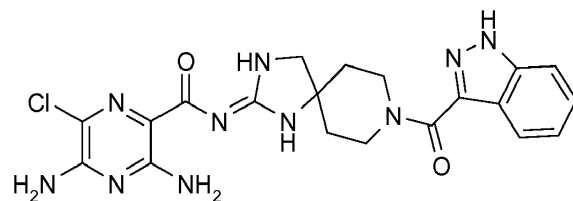
45



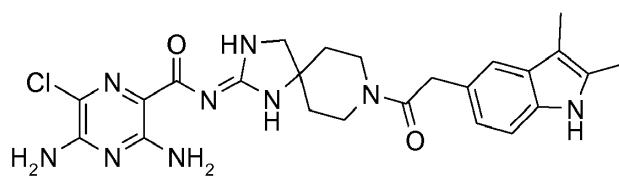
46



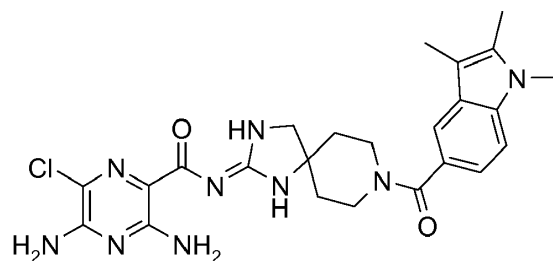
47



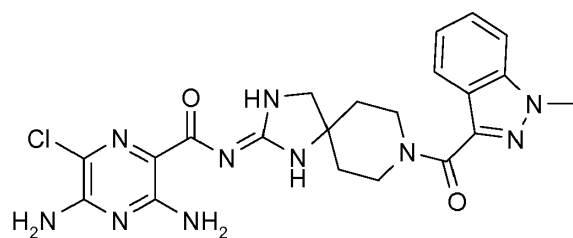
48



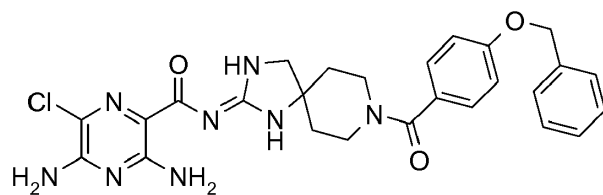
49



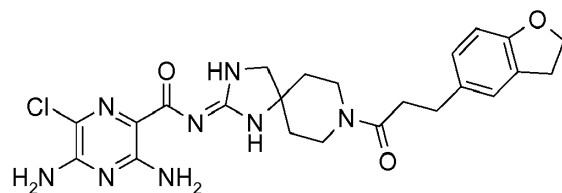
50



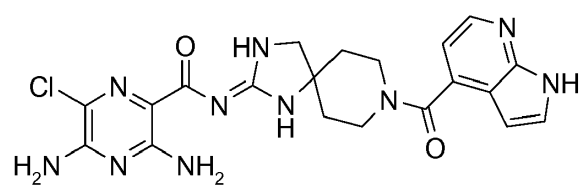
51



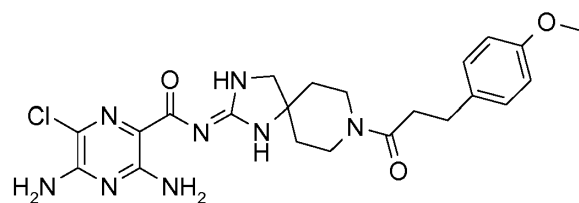
52



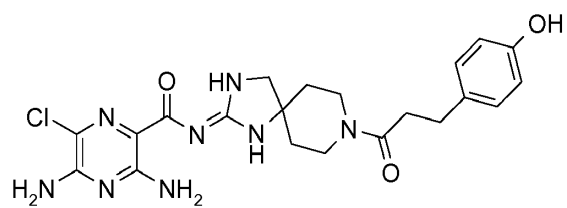
53



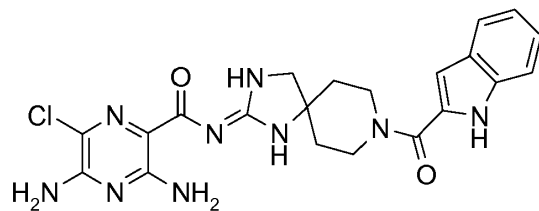
54



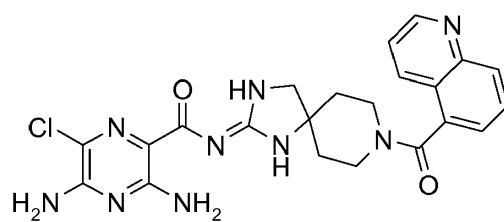
55



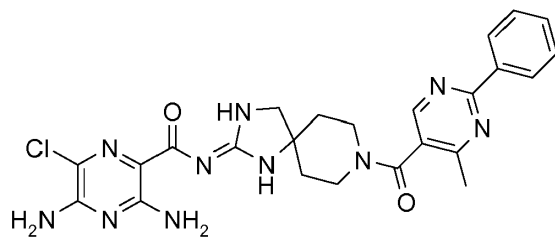
56



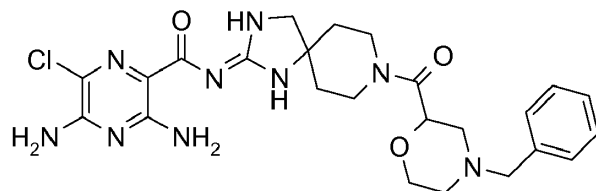
57



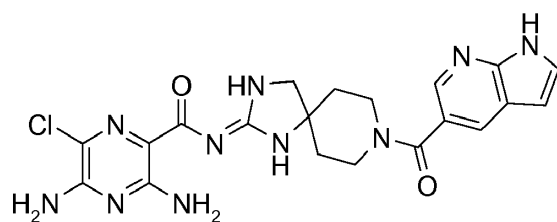
58



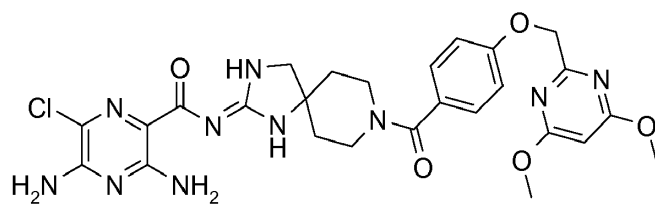
59



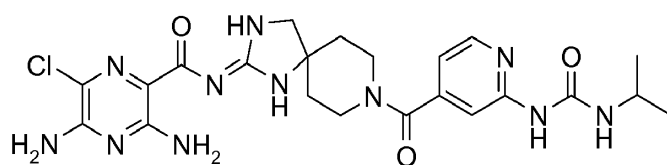
60



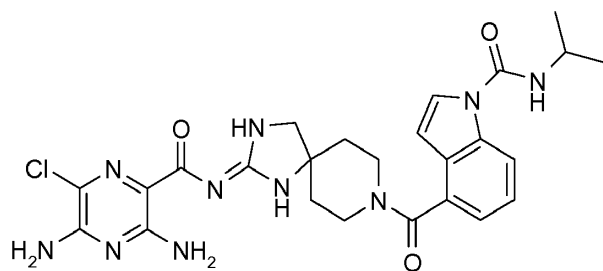
61



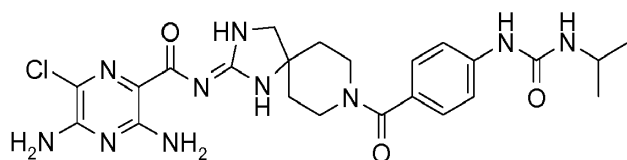
62



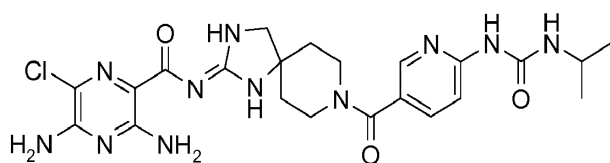
63



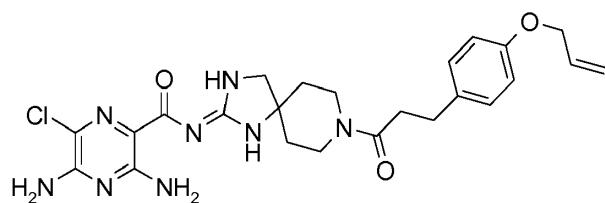
64



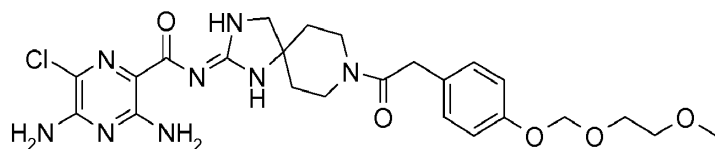
65



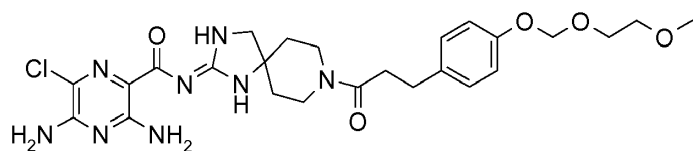
66



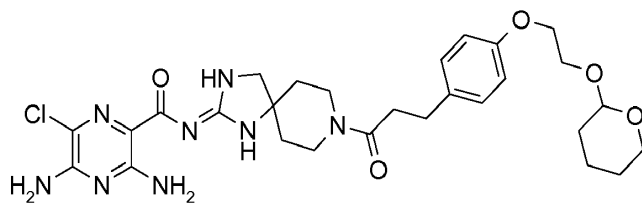
67



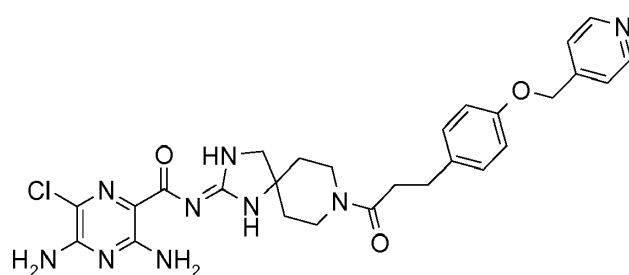
68



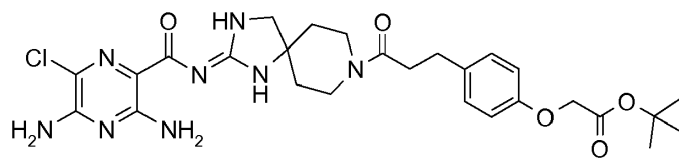
69



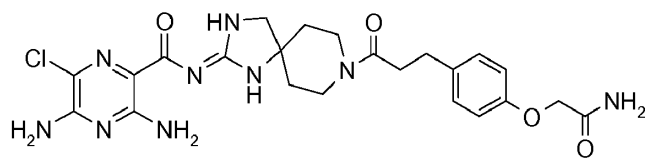
70



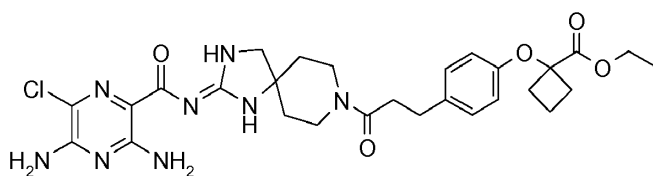
71



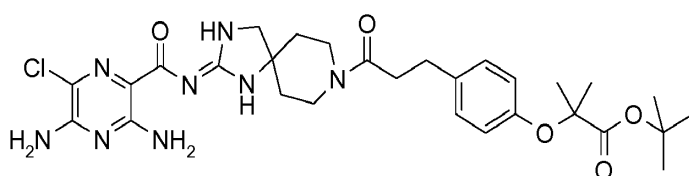
72



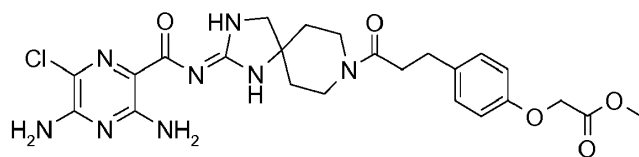
73



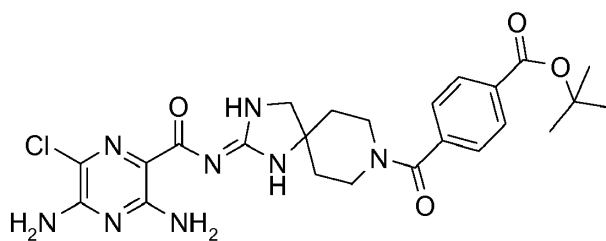
74



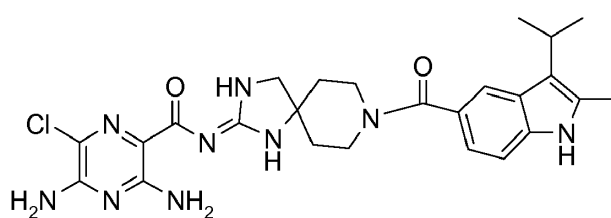
75



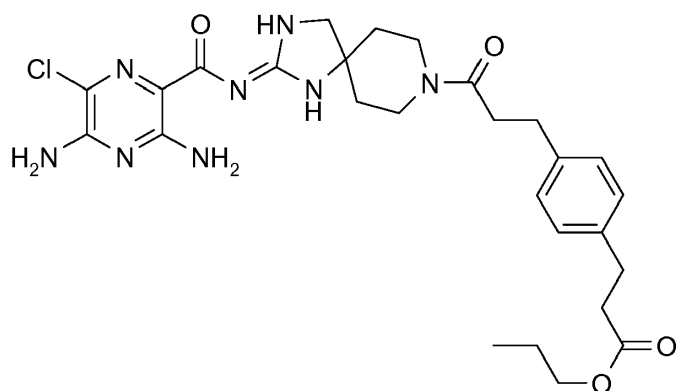
76



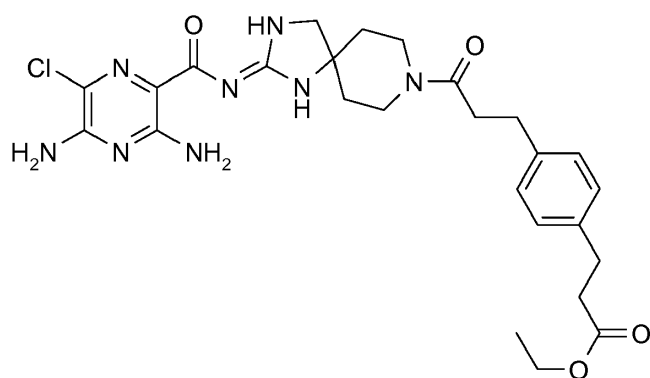
77



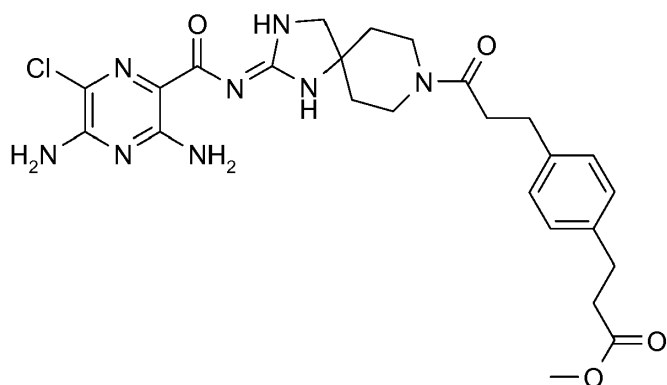
78



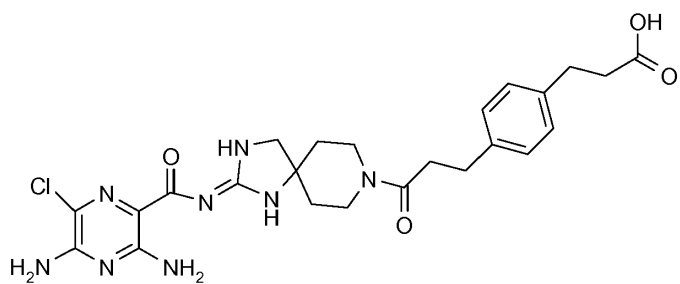
79



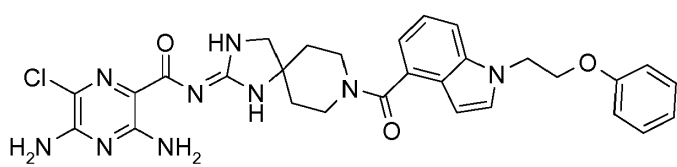
80



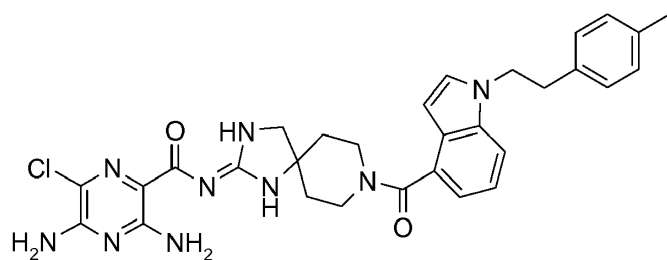
81



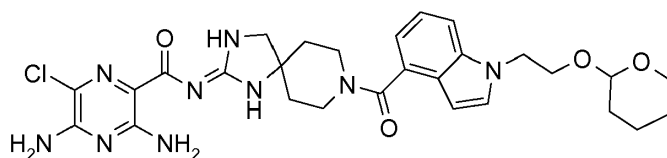
82



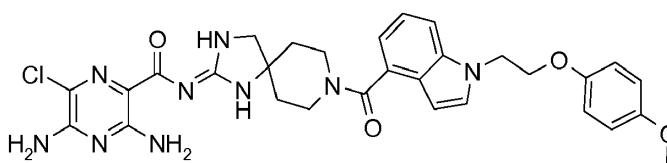
83



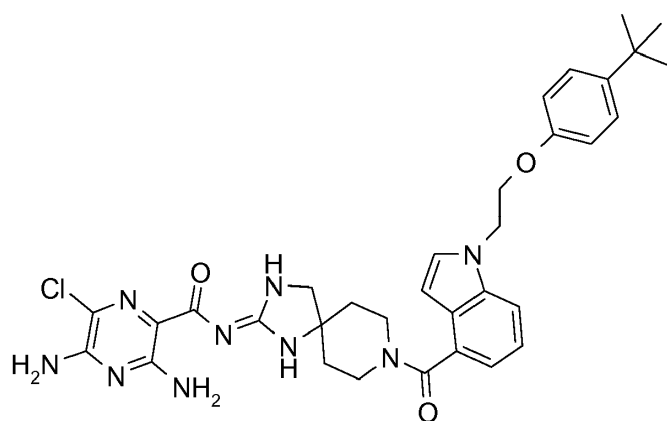
84



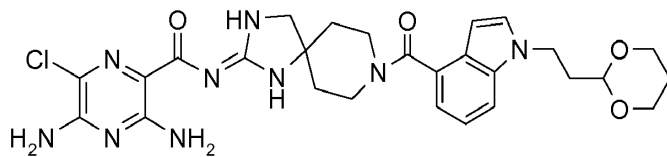
85



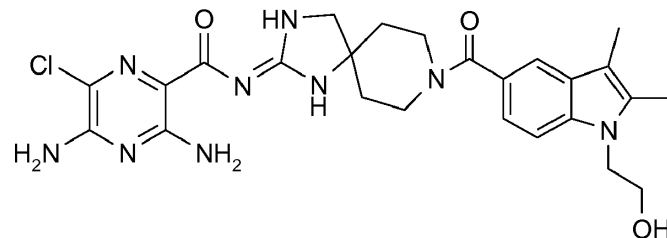
86



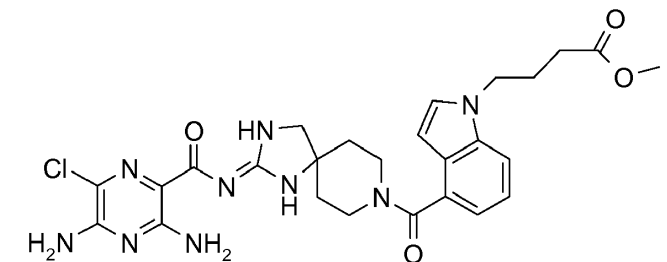
87



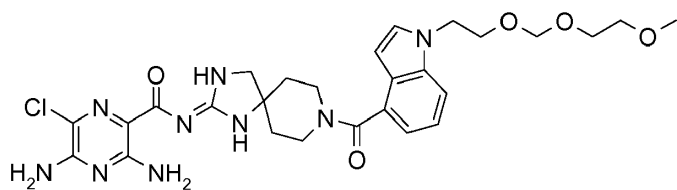
88



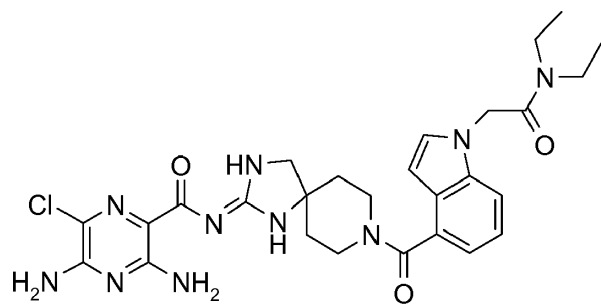
89



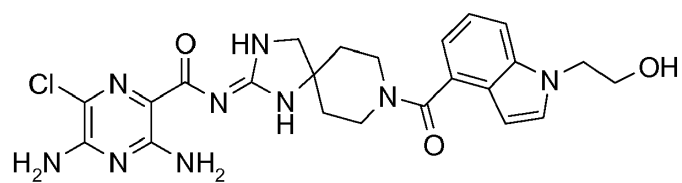
90



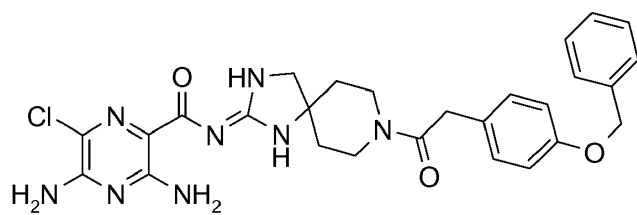
91



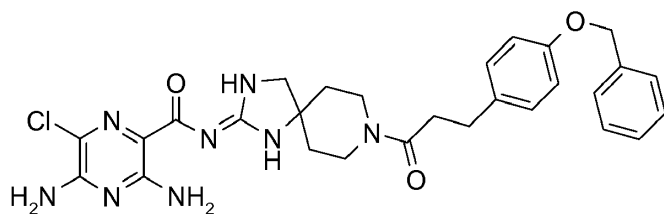
92



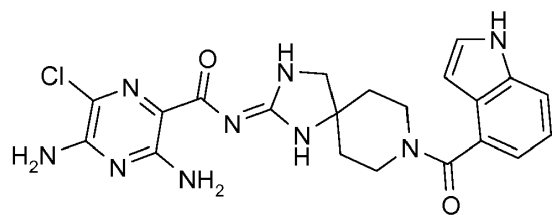
97



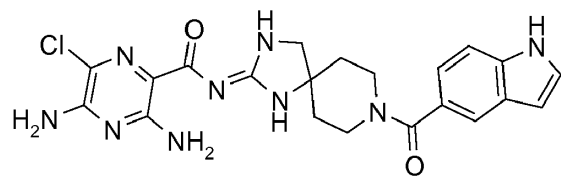
98



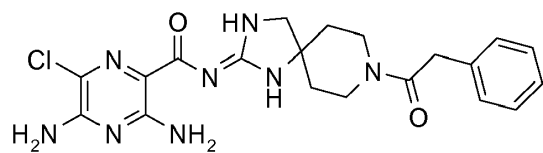
99



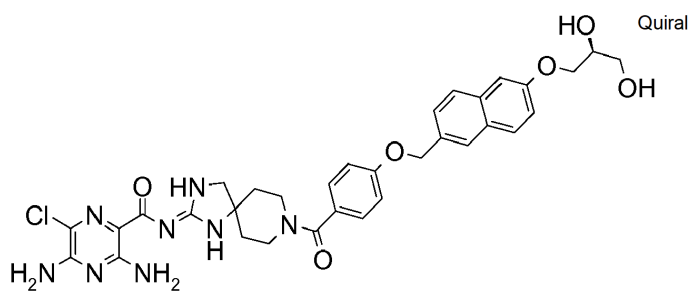
100



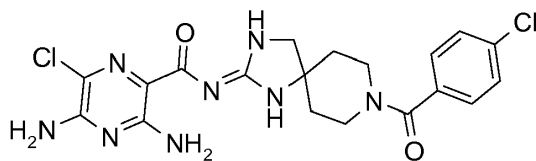
101



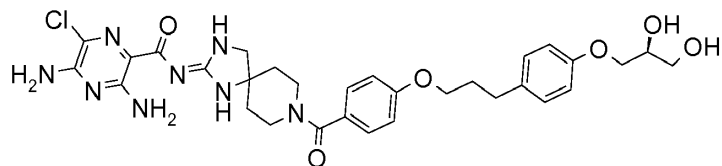
102



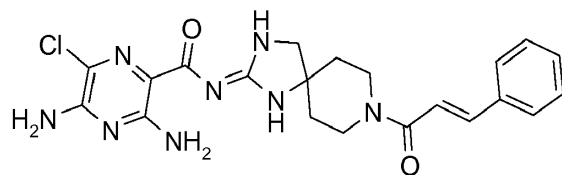
103



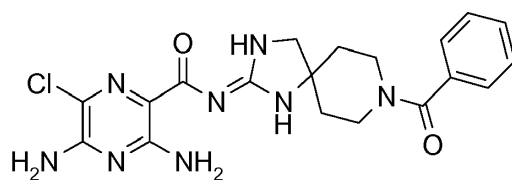
104



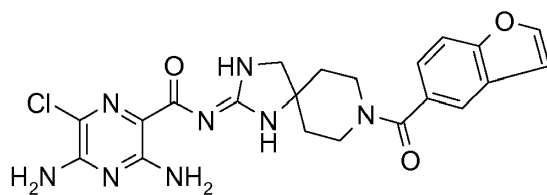
105



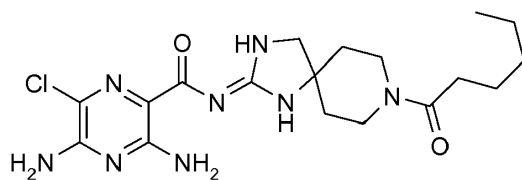
106



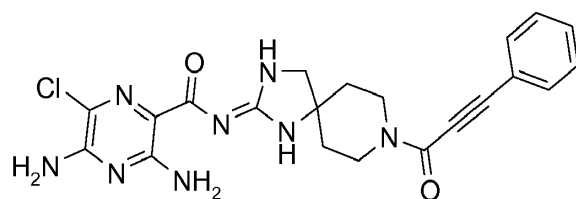
107



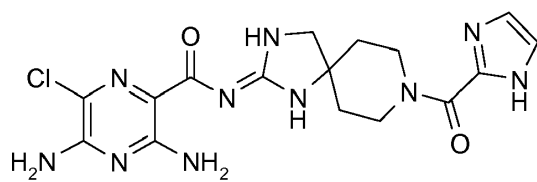
108



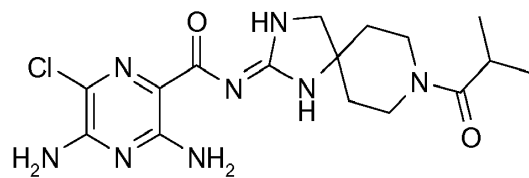
109



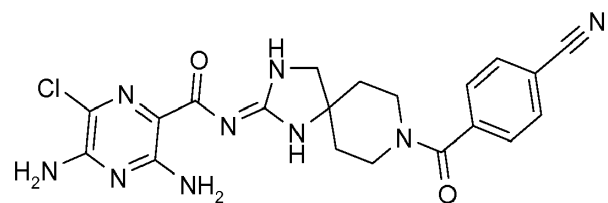
110



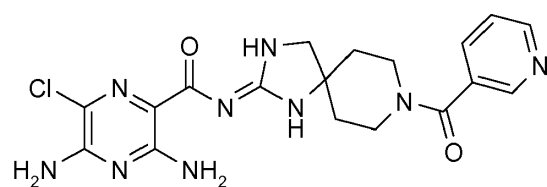
111



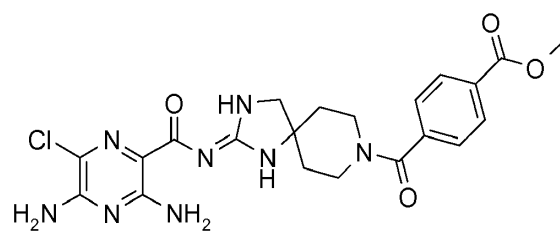
112



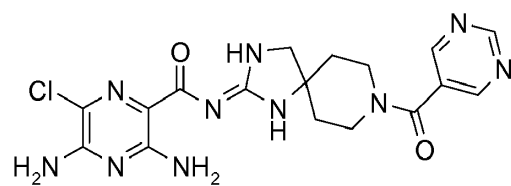
113



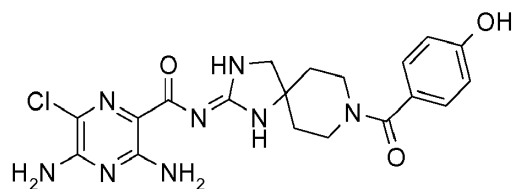
114



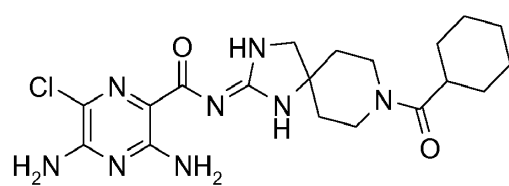
115



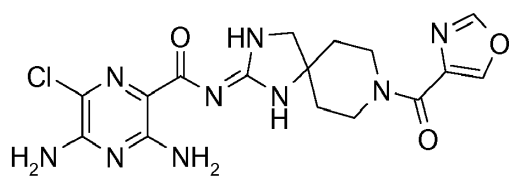
116



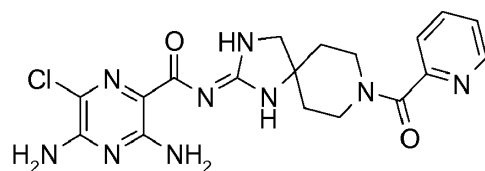
117



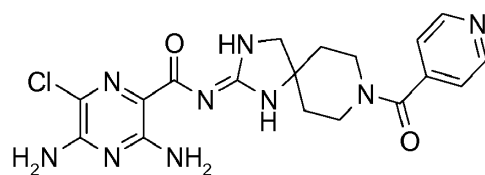
118



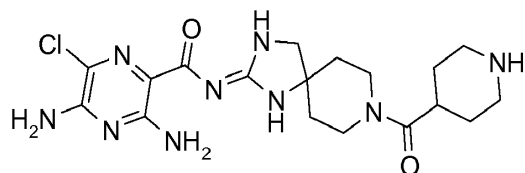
119



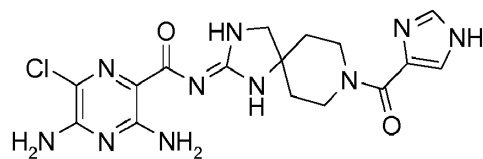
120



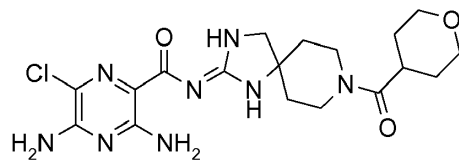
121



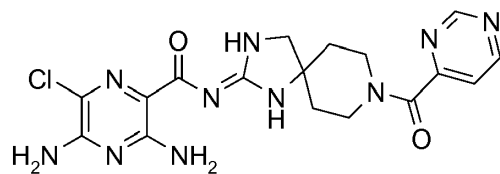
122



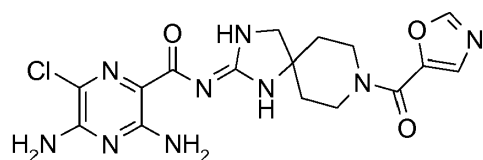
123



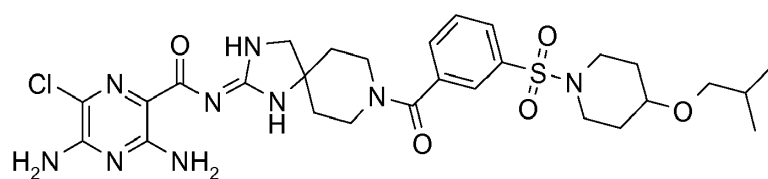
124



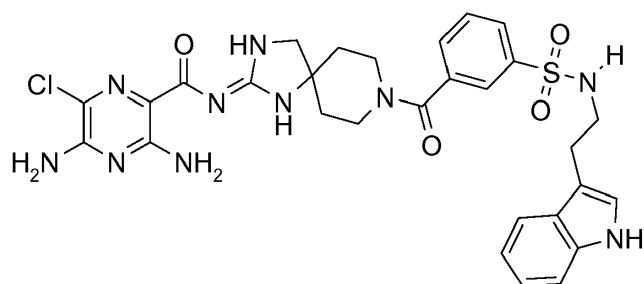
125



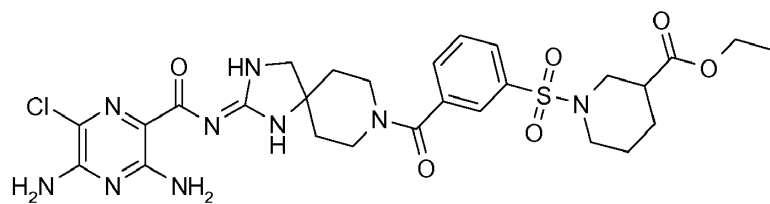
126



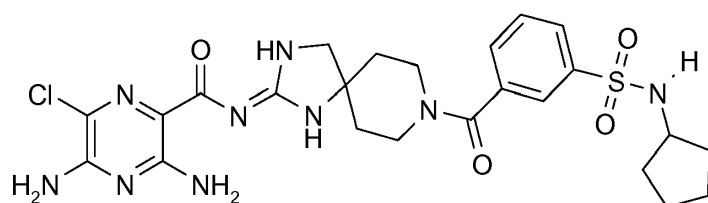
127



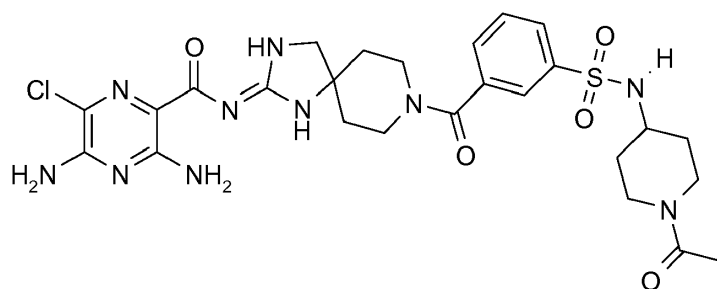
128



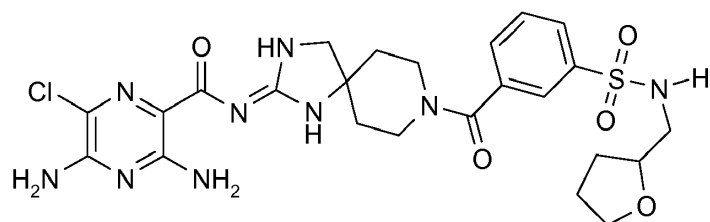
129



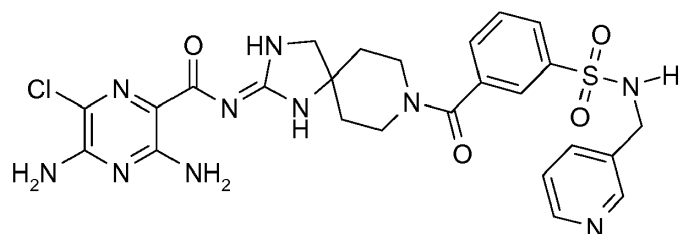
130



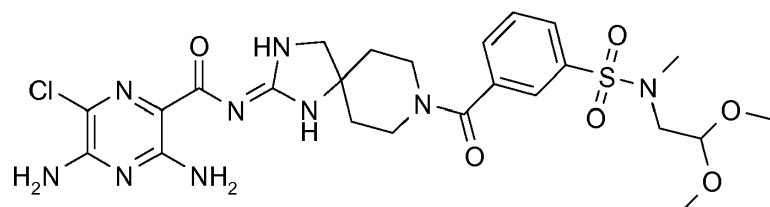
131



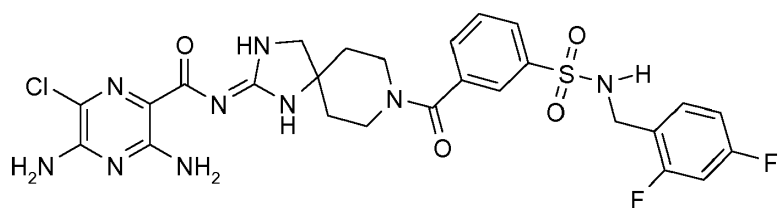
132



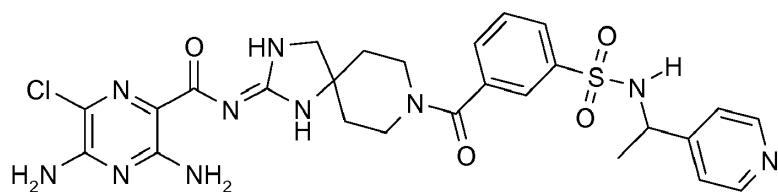
133



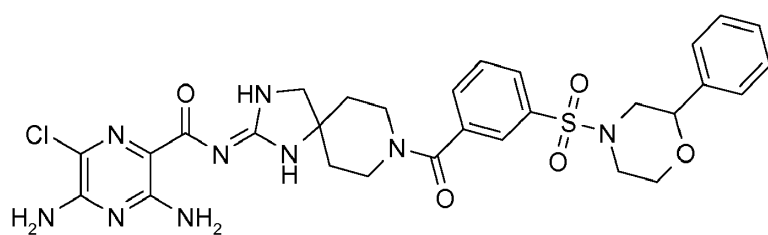
134



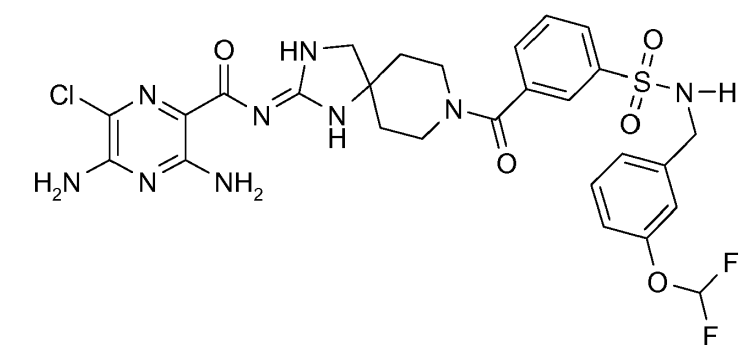
135



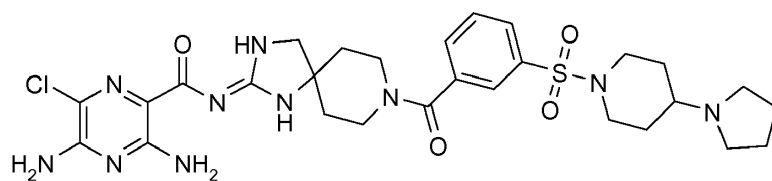
136



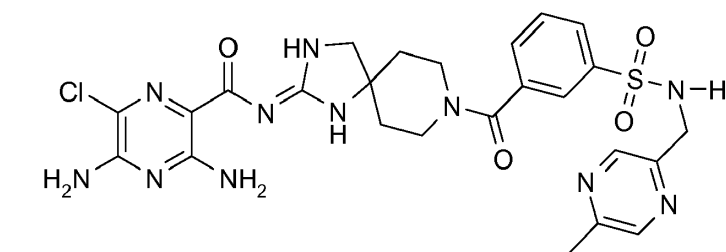
137



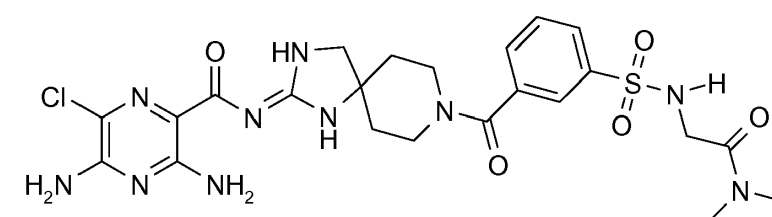
138



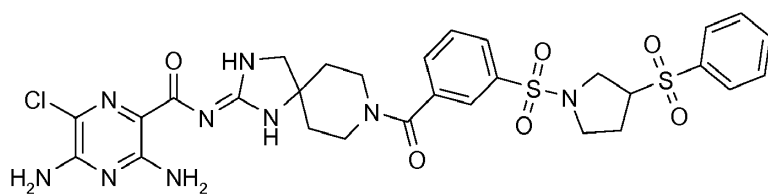
139



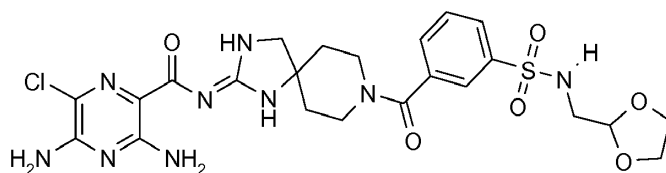
140



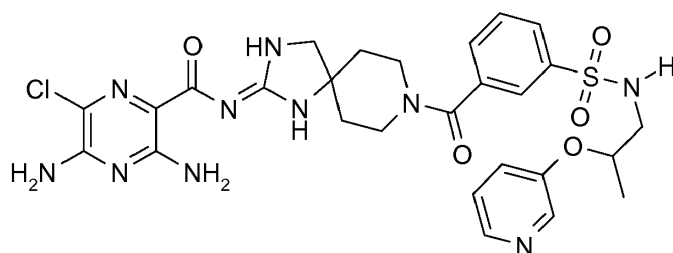
141



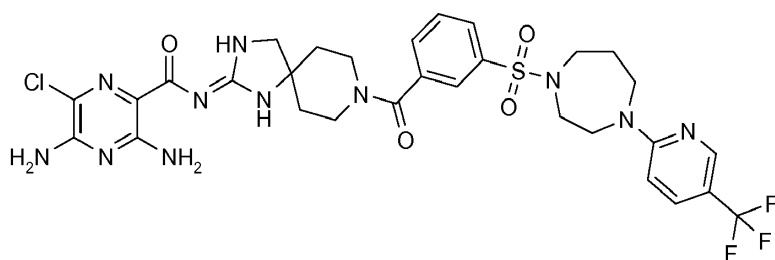
142



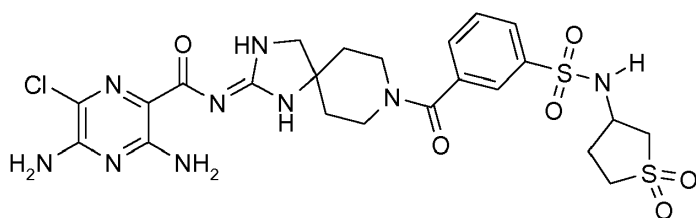
143



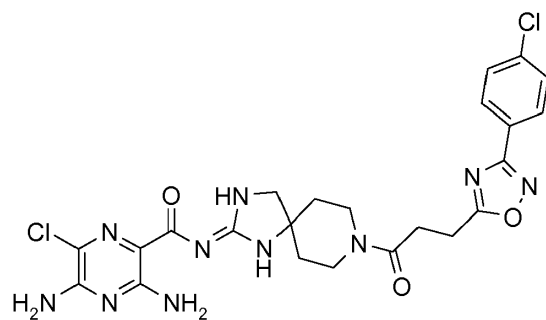
144



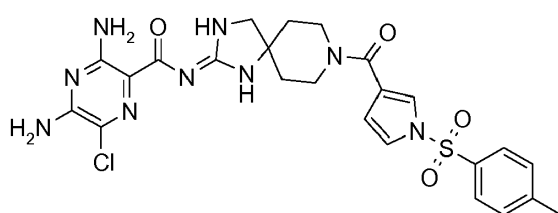
145



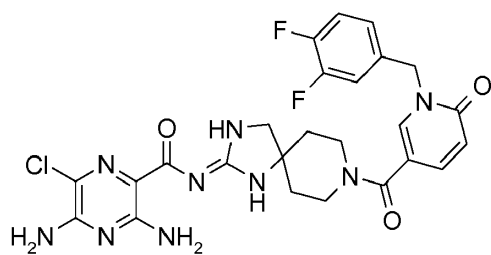
146



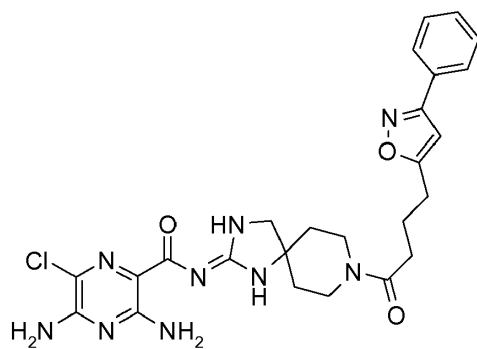
147



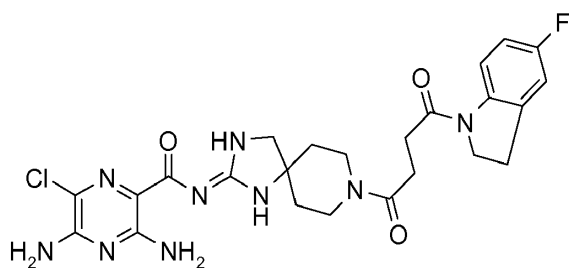
148



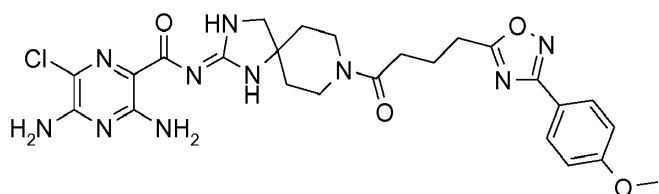
149



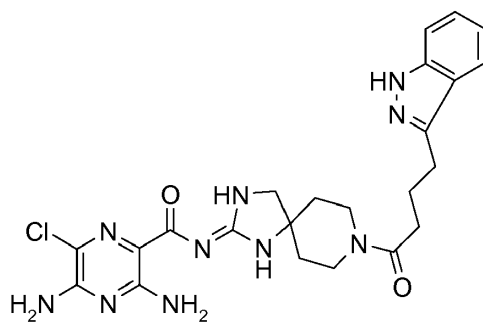
150



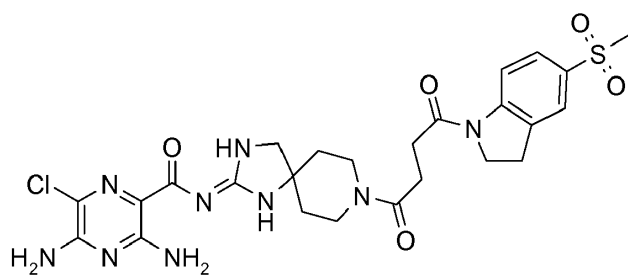
151



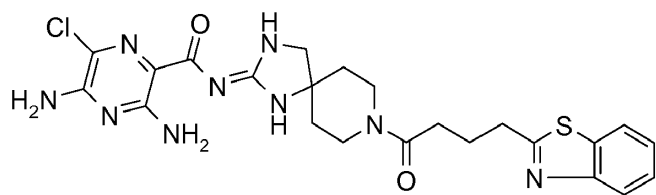
152



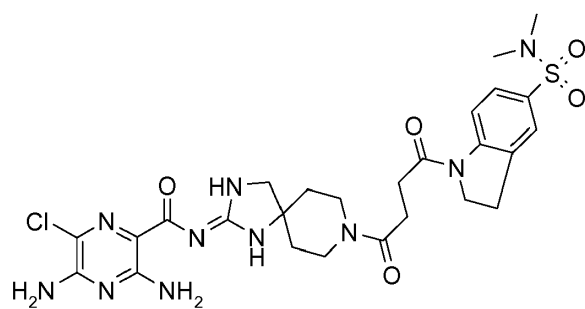
153



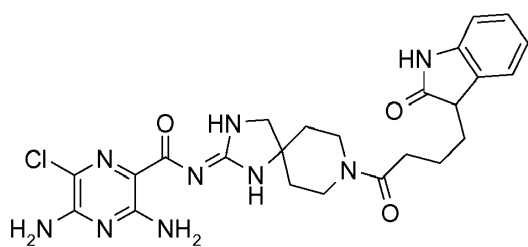
154



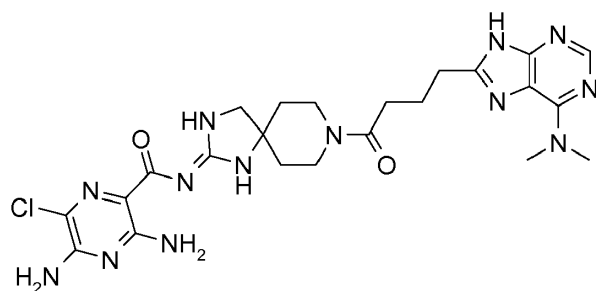
155



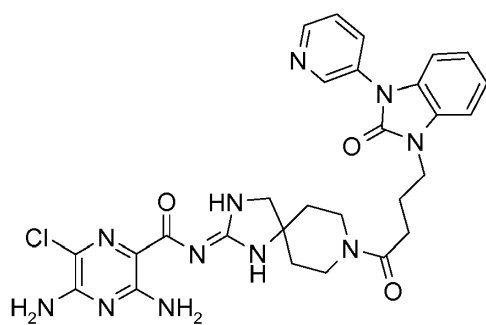
156



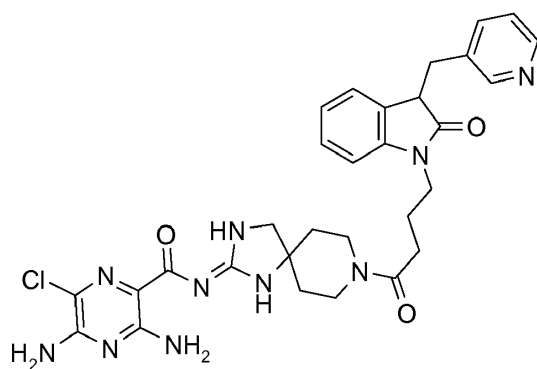
157



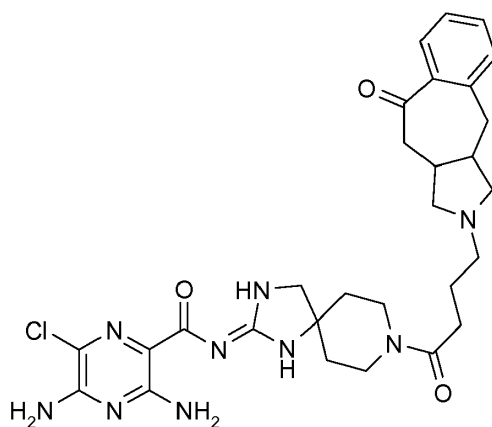
158



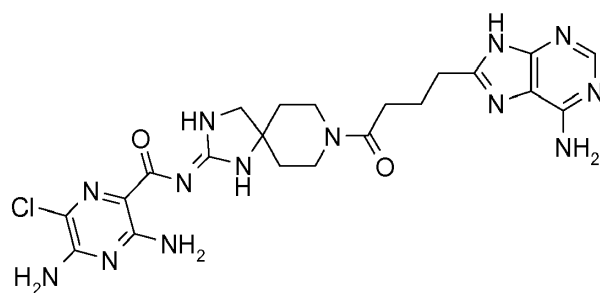
159



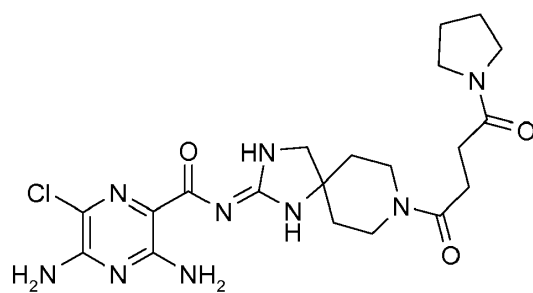
160



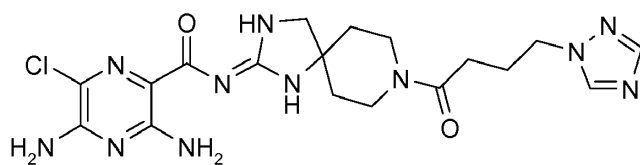
161



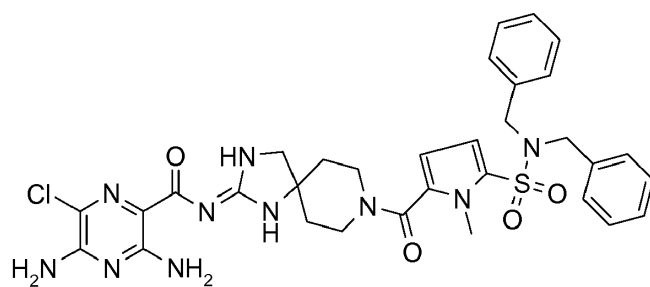
162



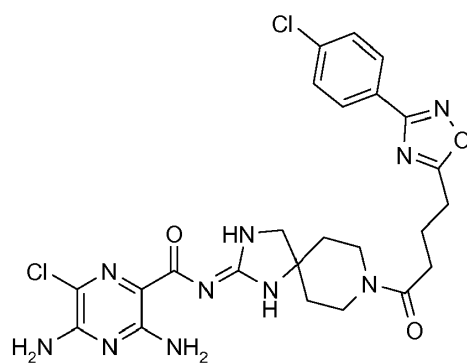
163



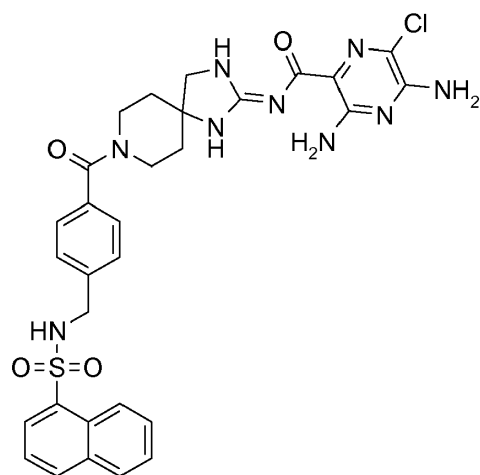
164



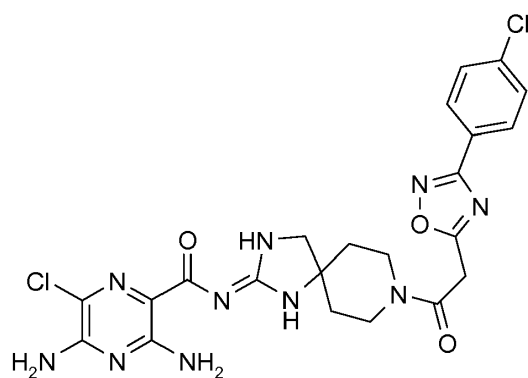
165



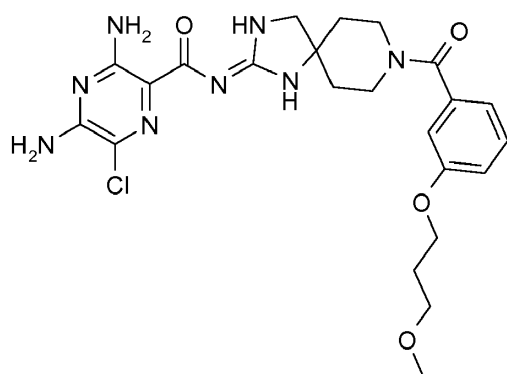
166



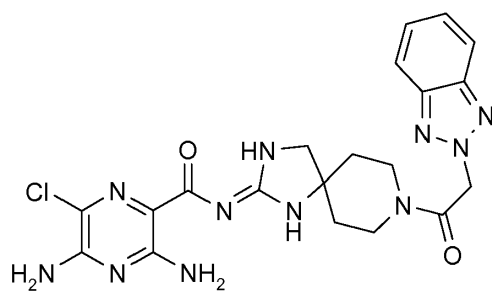
167



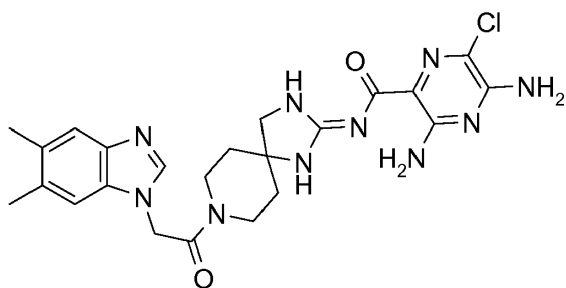
168



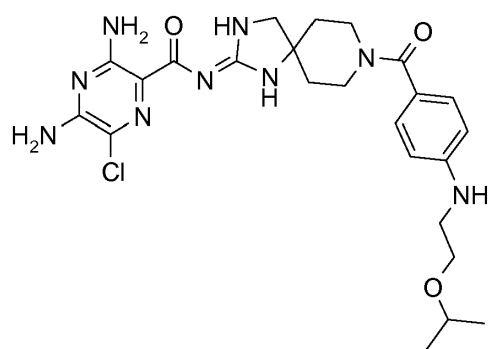
169



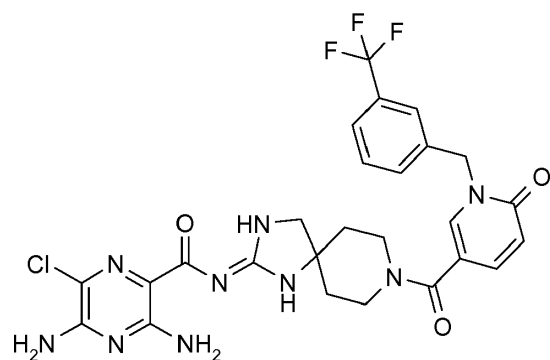
170



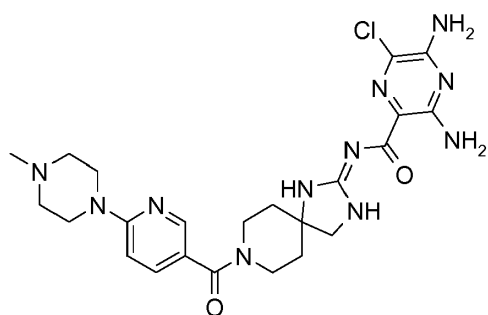
171



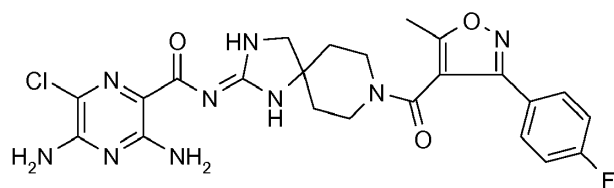
172



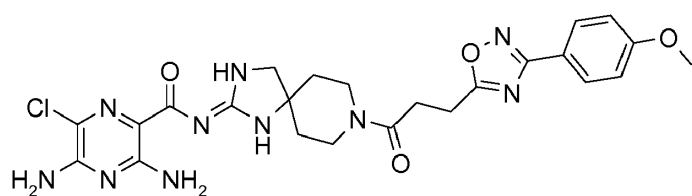
173



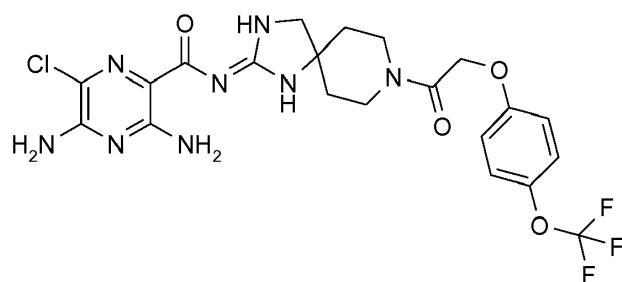
174



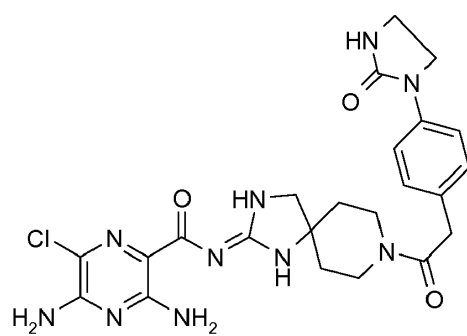
175



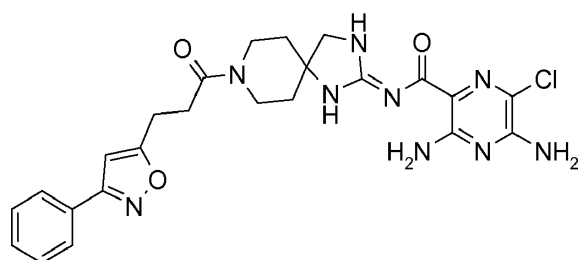
176



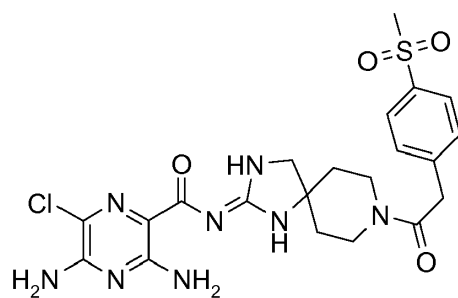
177



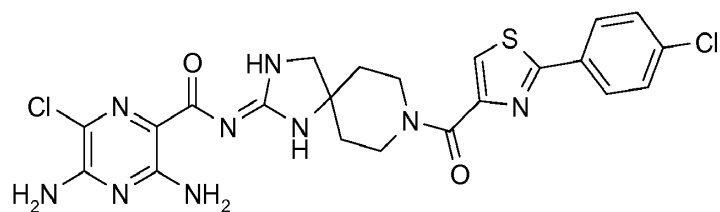
178



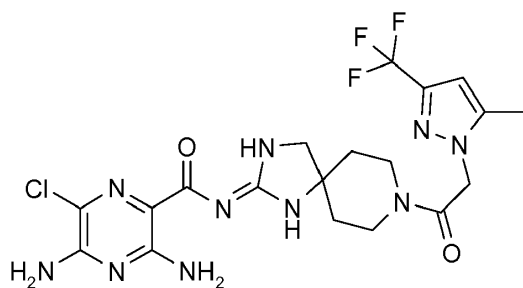
179



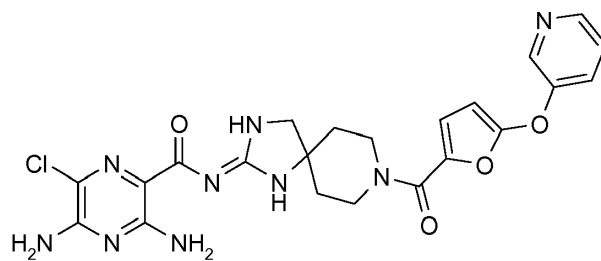
180



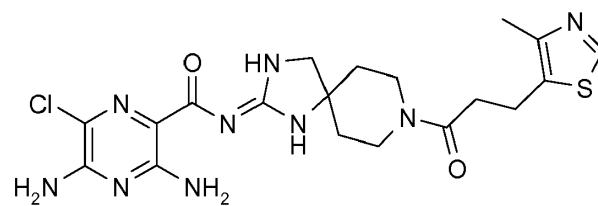
181



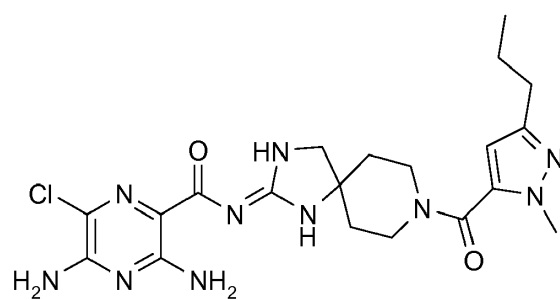
182



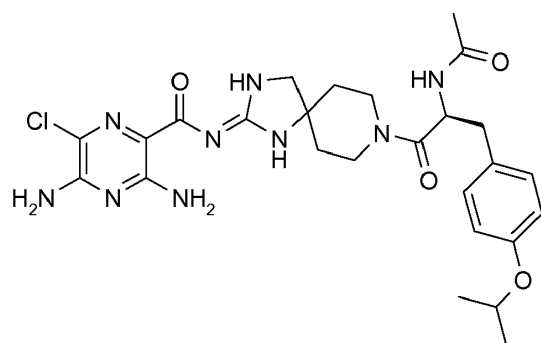
183



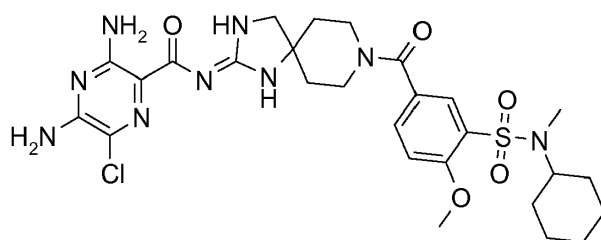
184



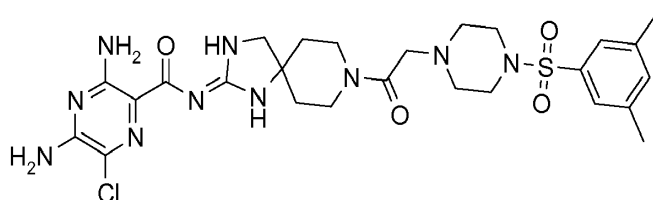
185



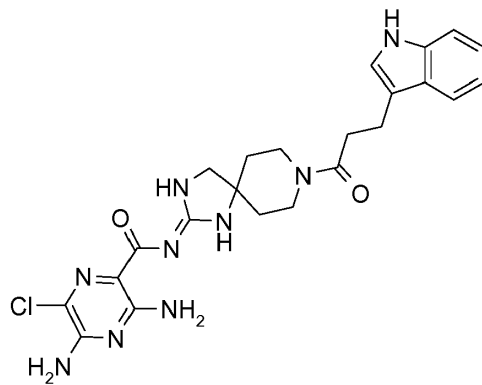
186



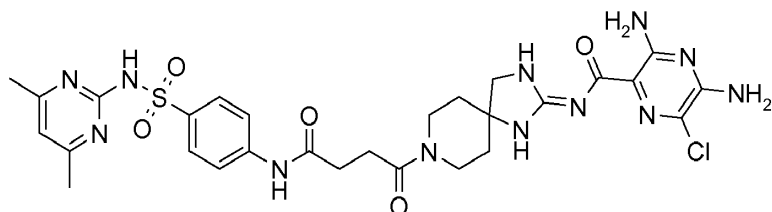
187



188

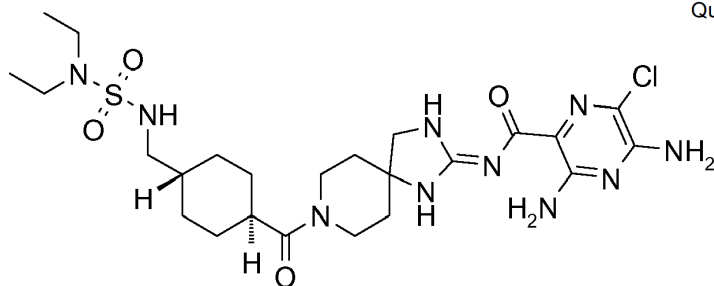


189

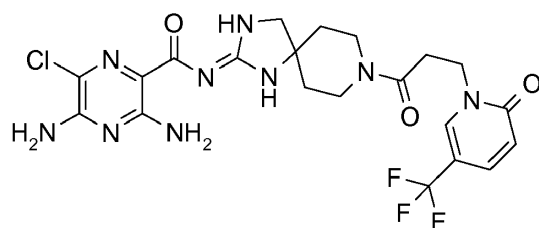


190

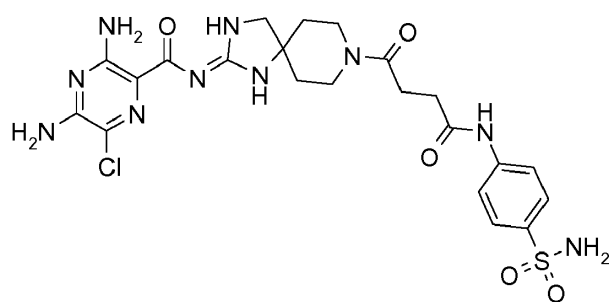
Quiral



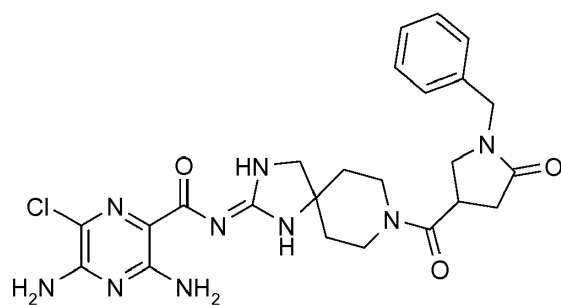
191



192

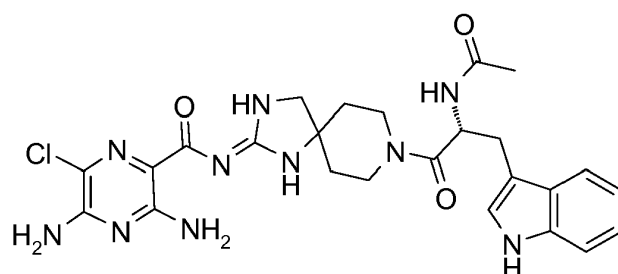


193

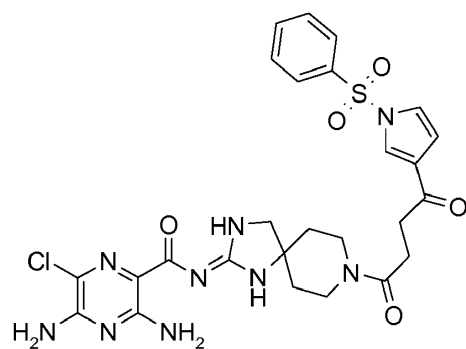


194

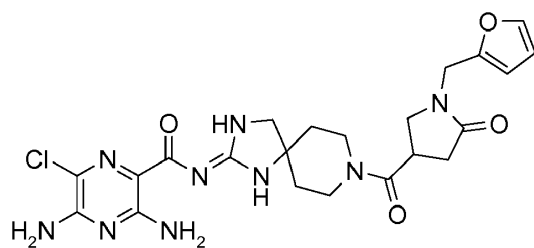
Quiral



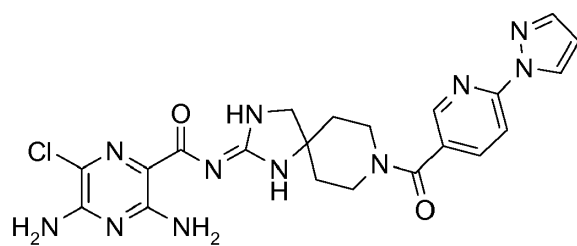
195



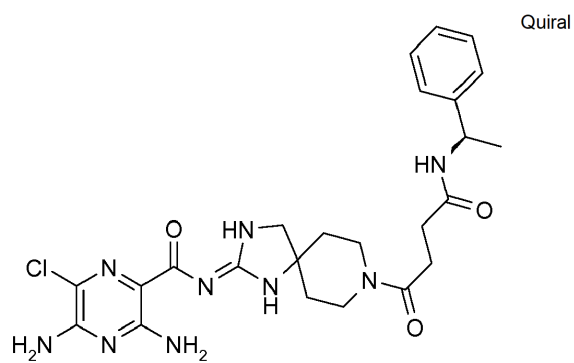
196



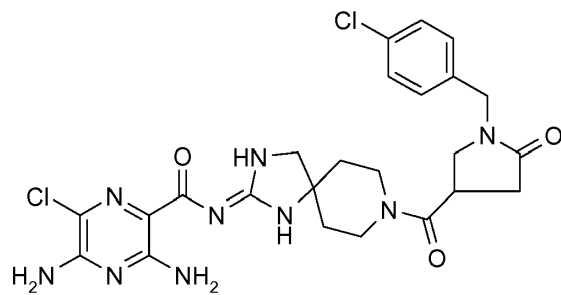
197



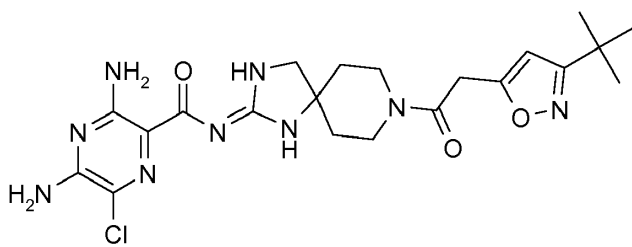
198



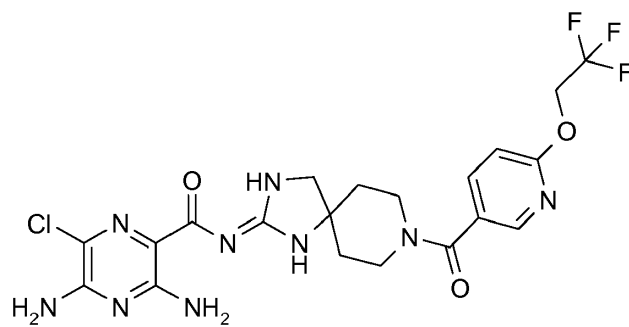
199



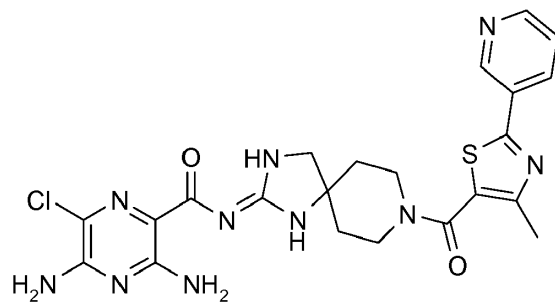
200



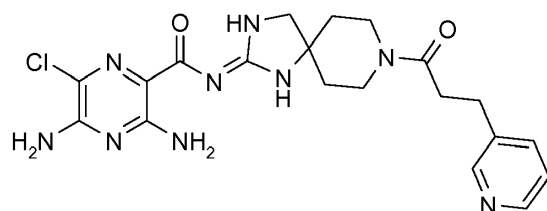
201



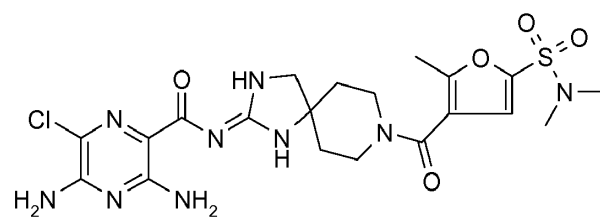
202



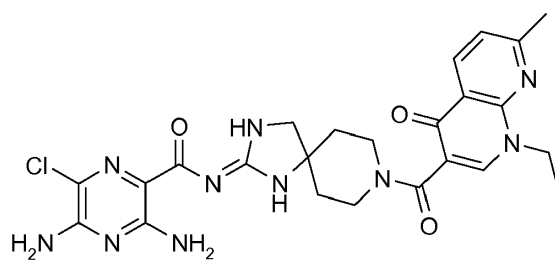
203



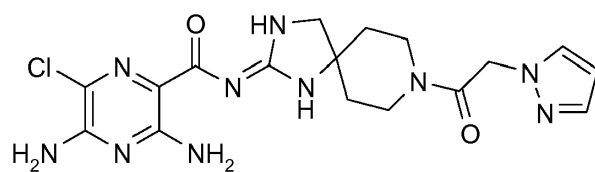
204



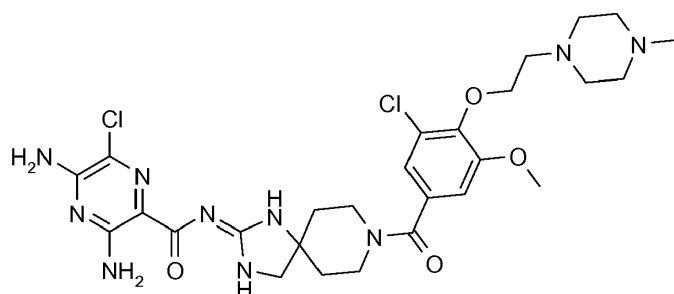
205



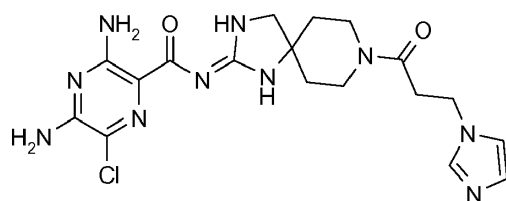
206



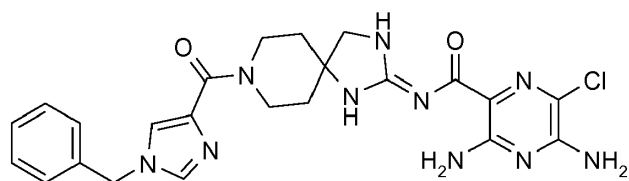
207



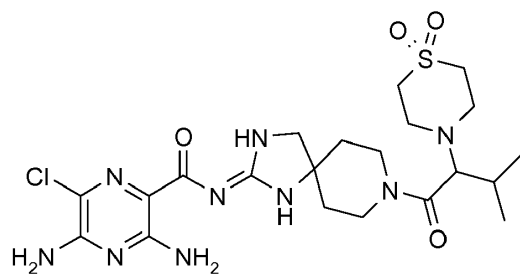
208



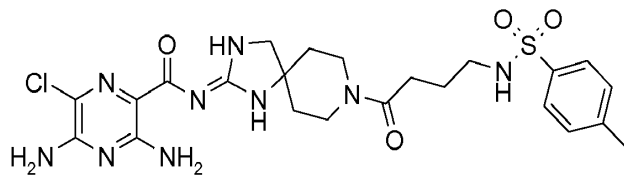
209



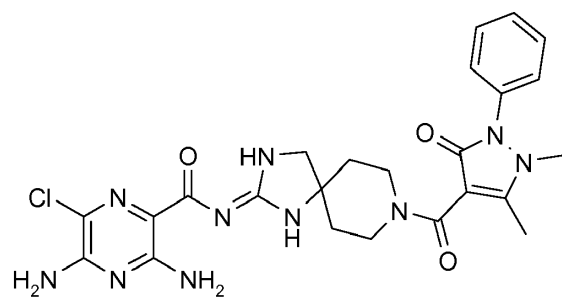
210



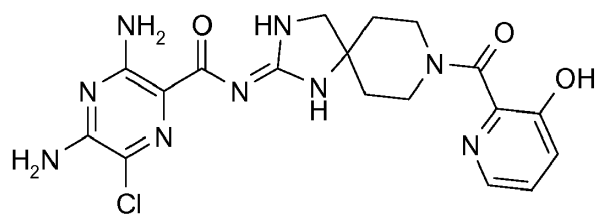
211



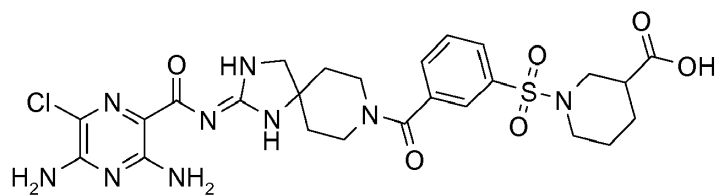
212



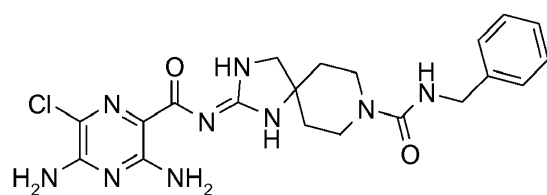
213



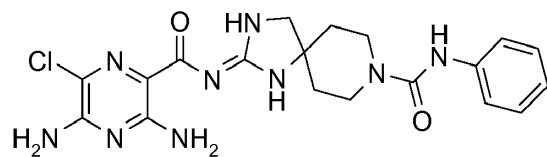
214



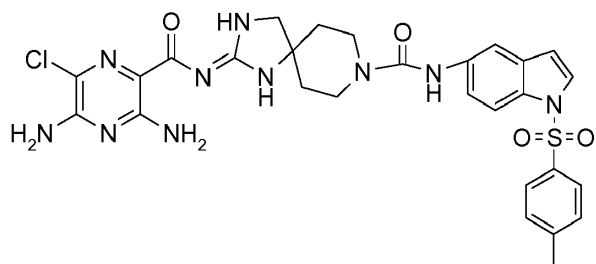
215



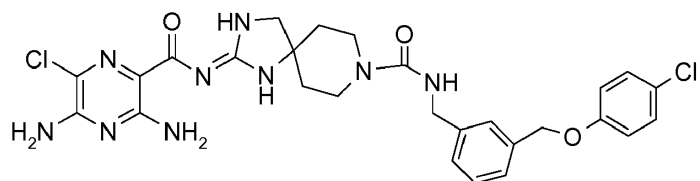
216



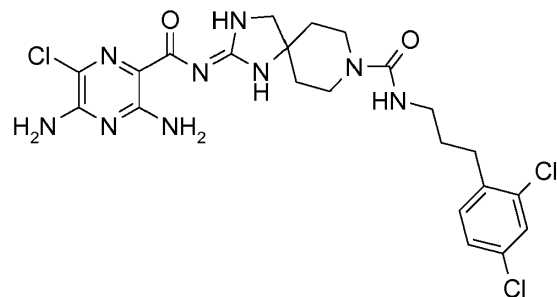
217



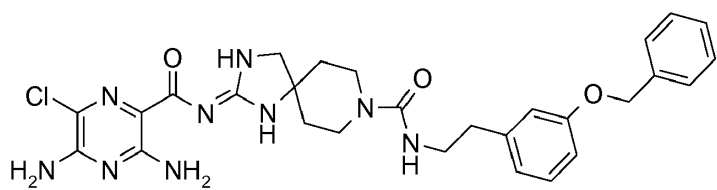
218



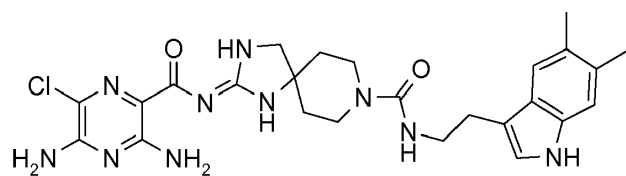
219



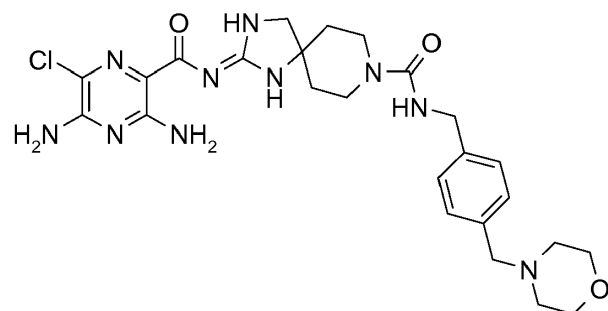
220



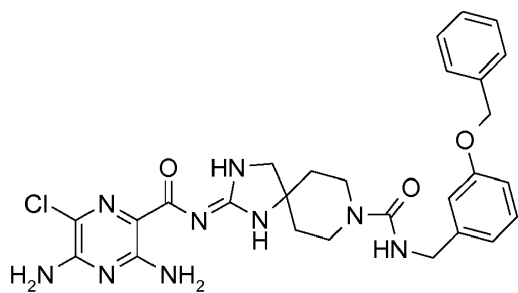
221



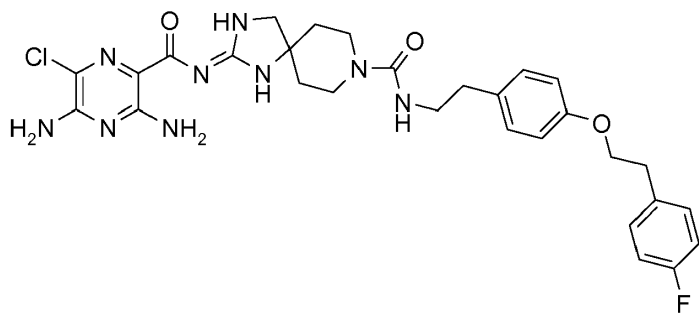
222



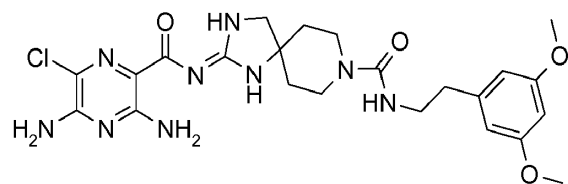
223



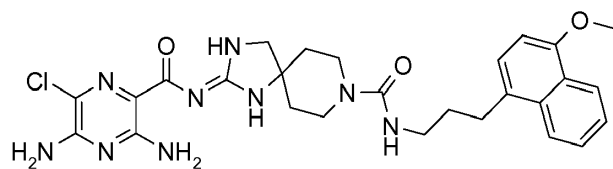
224



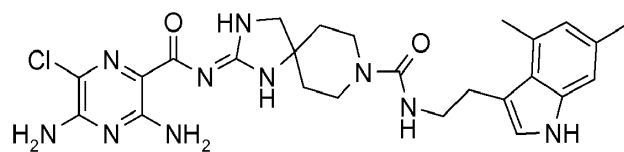
225



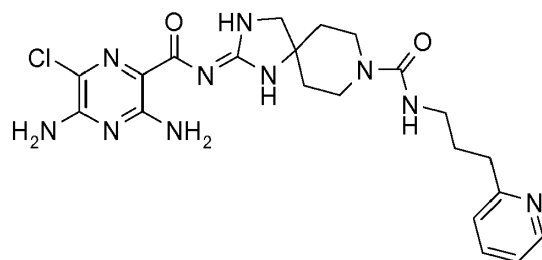
226



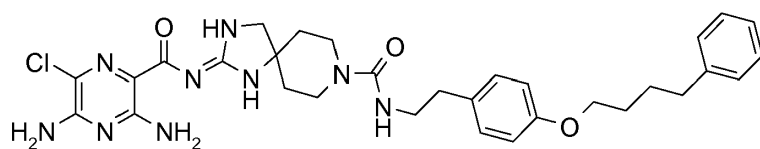
227



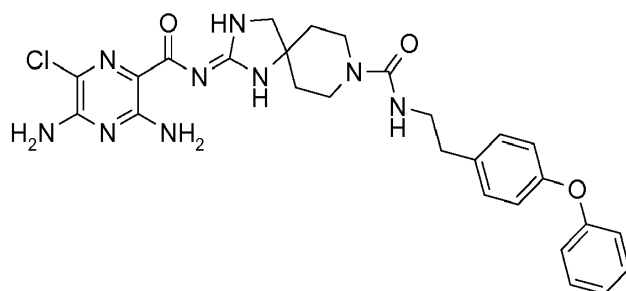
228



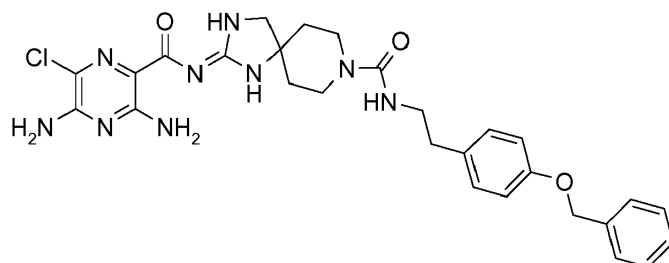
229



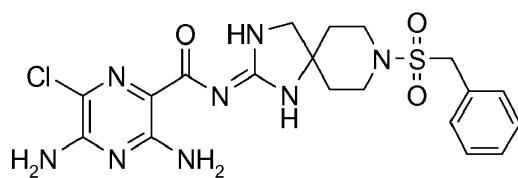
230



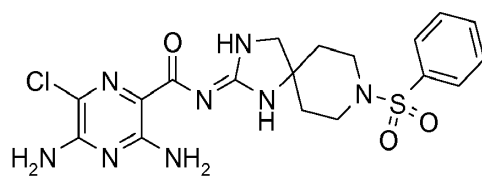
231



232



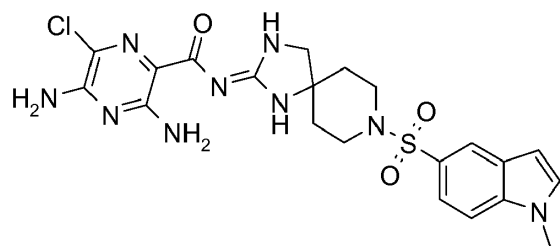
233



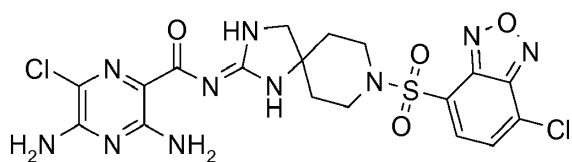
234



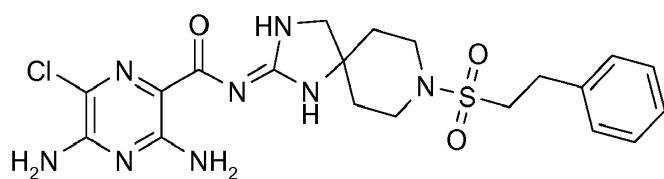
235



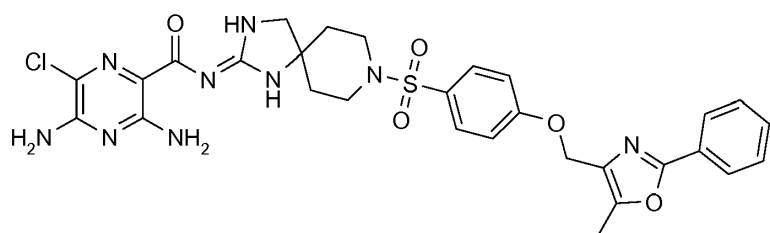
236



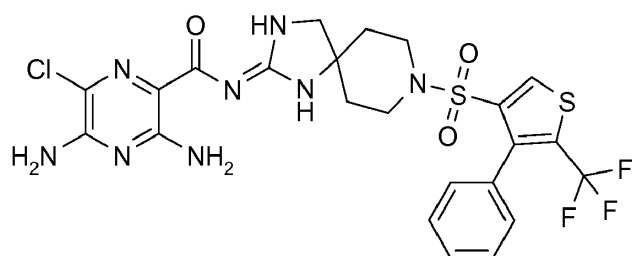
237



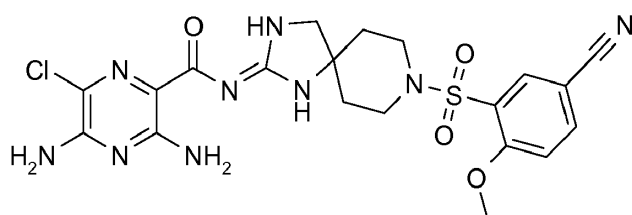
238



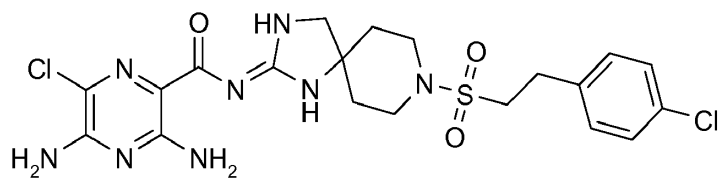
239



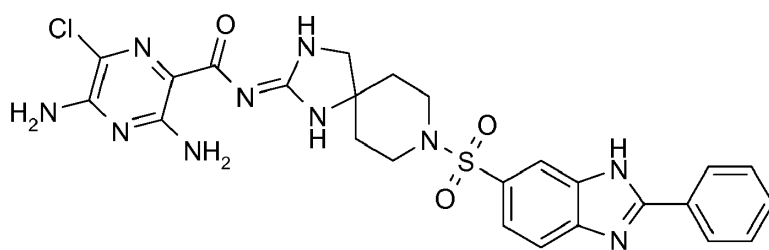
240



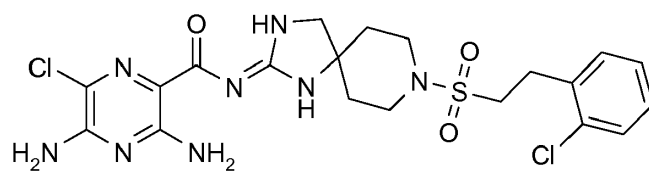
241



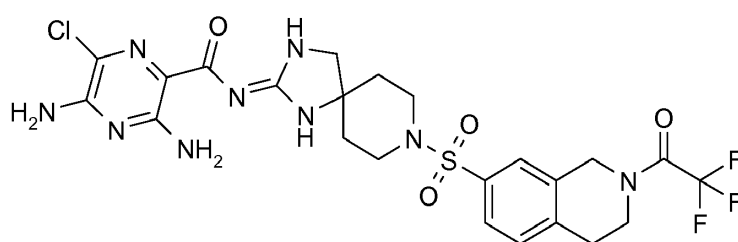
242



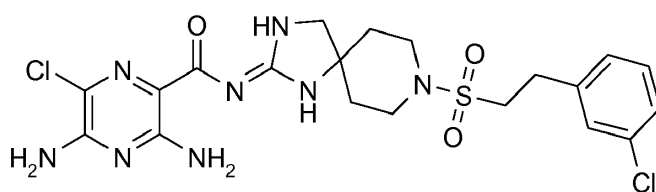
243



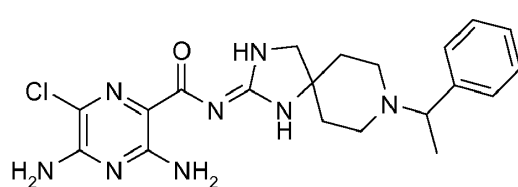
244



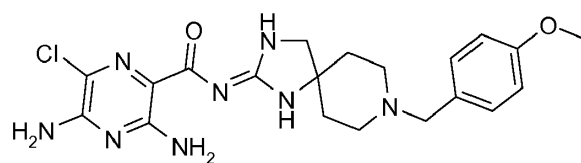
245



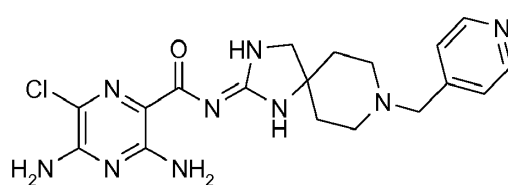
246



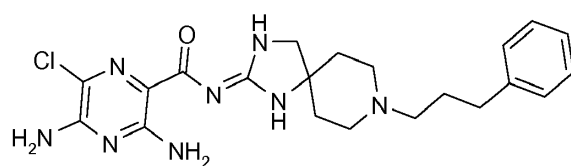
247



248



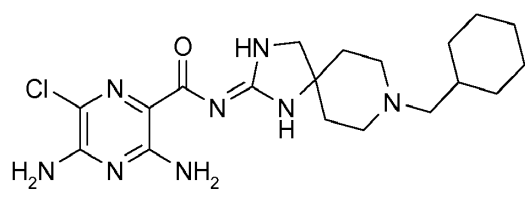
249



;

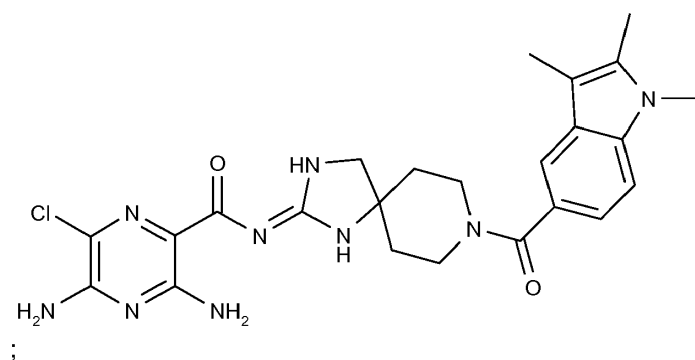
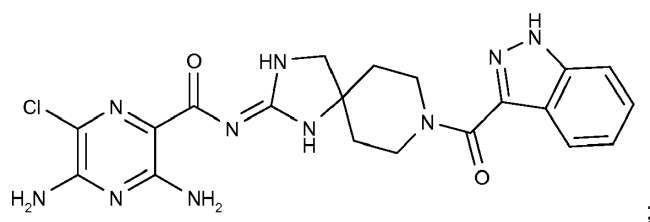
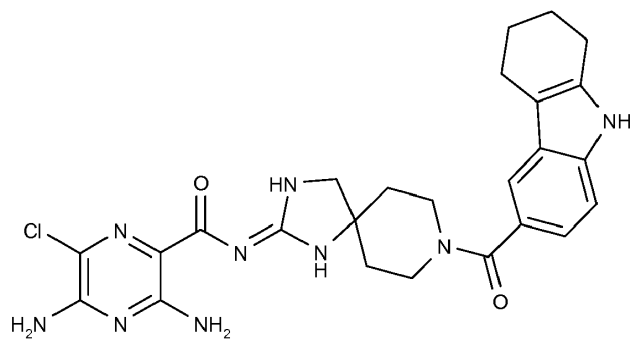
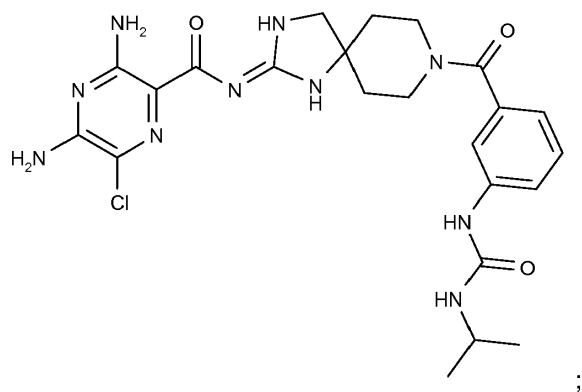
y

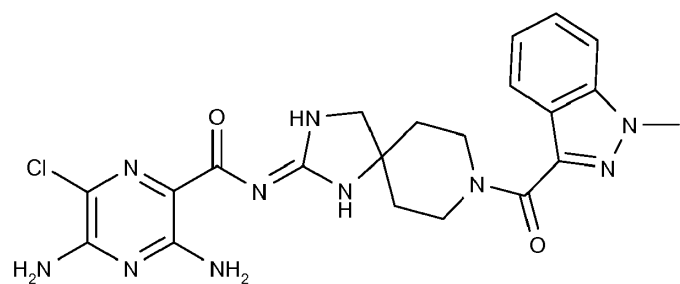
250



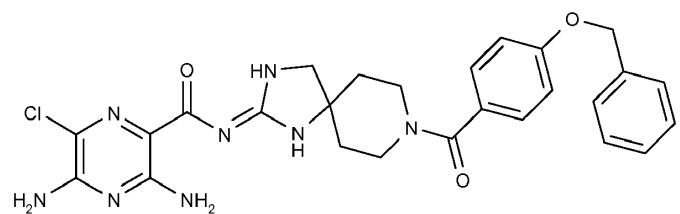
o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

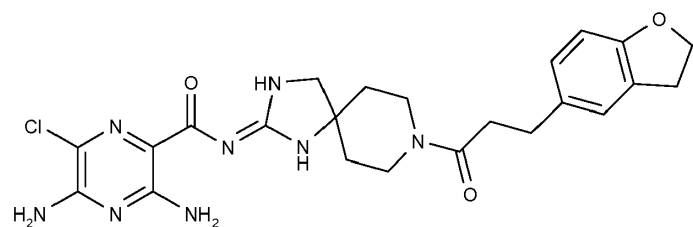




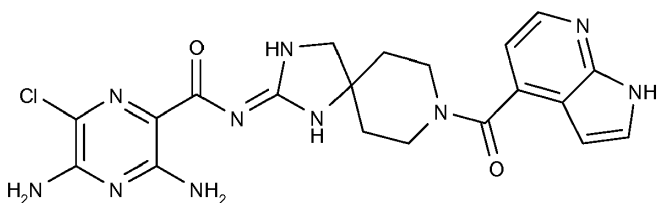
;



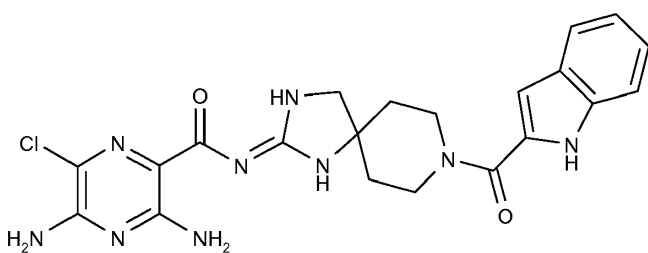
;



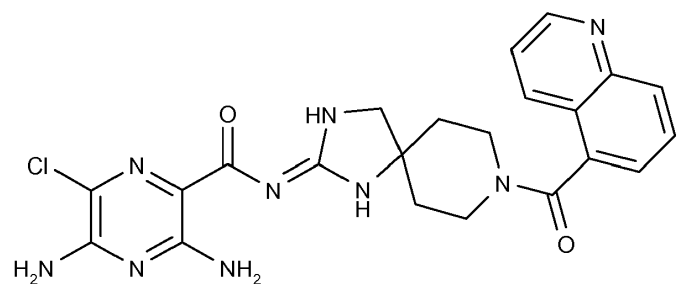
;



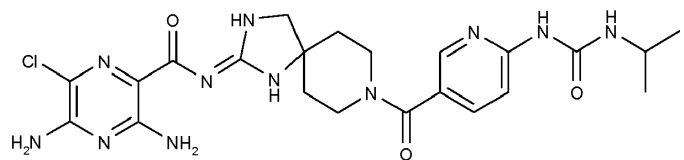
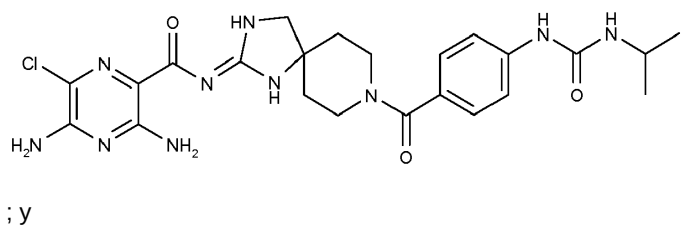
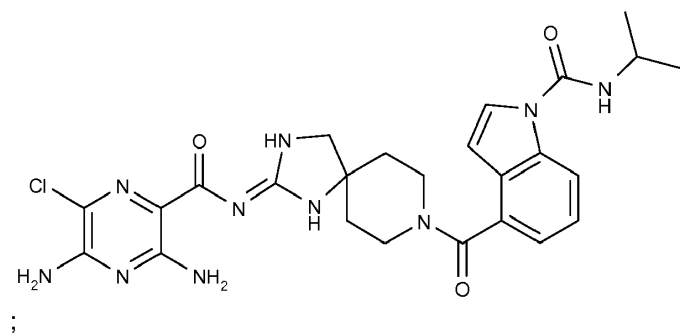
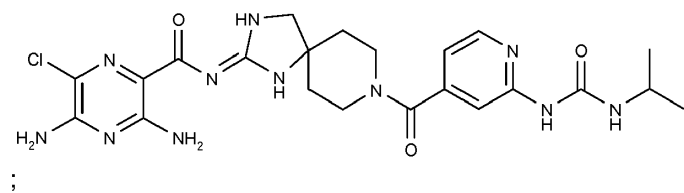
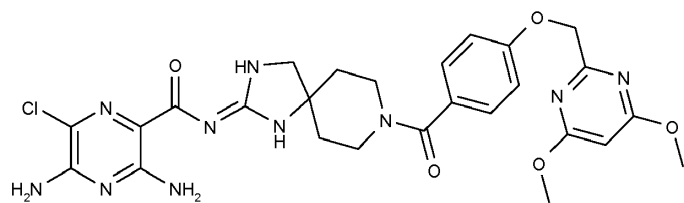
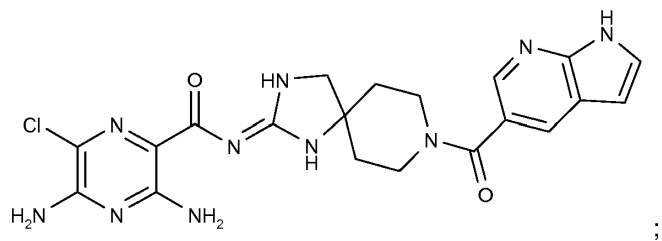
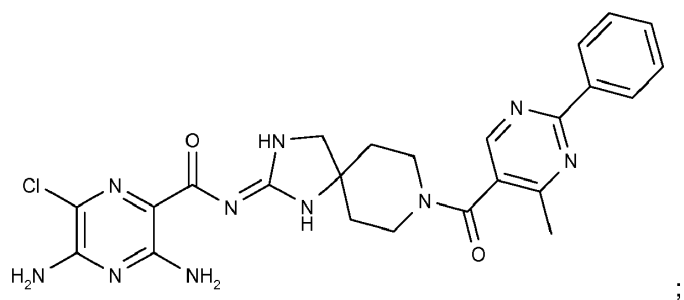
;



;

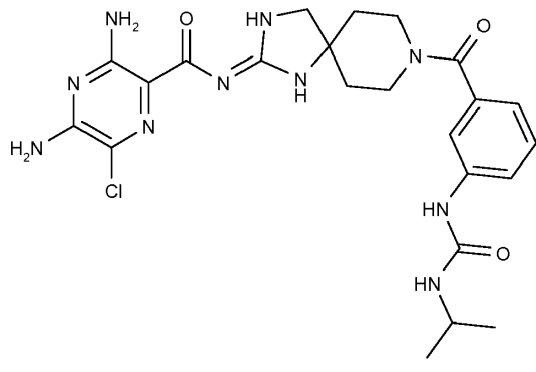


;

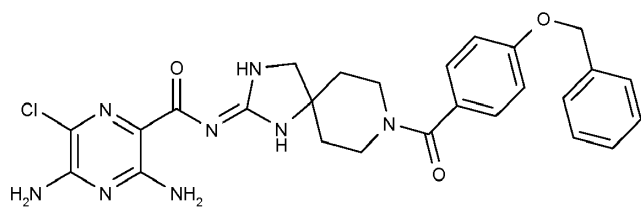


; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

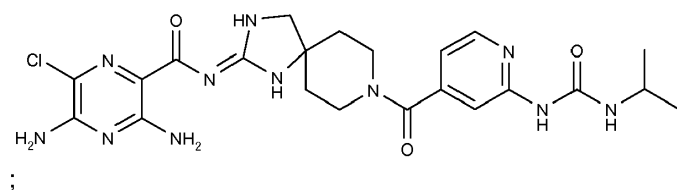
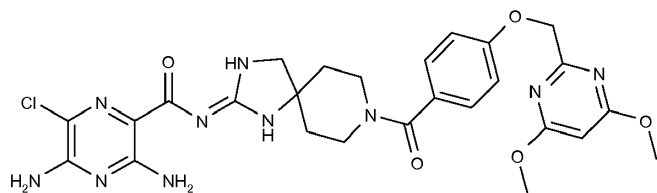
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



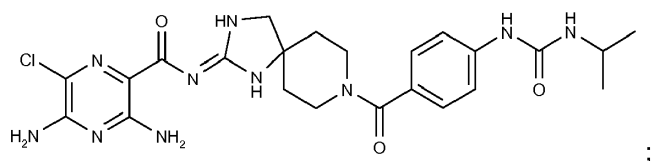
;



;

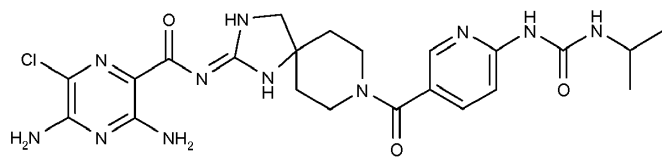


;



;

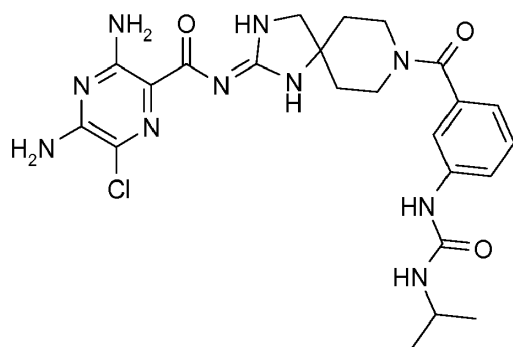
y



;

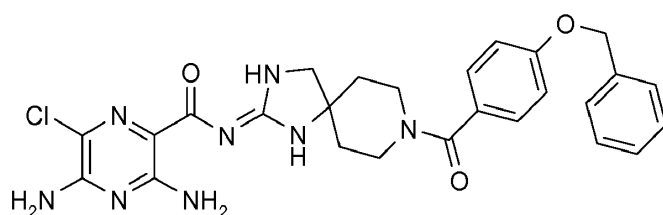
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



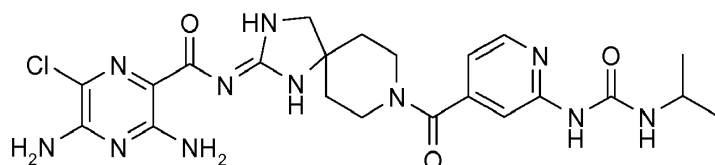
o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



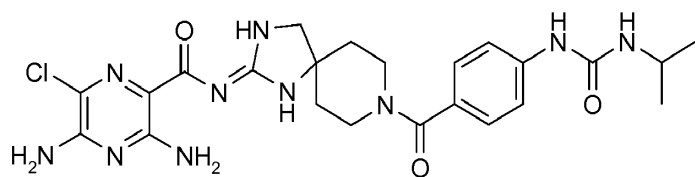
5 o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

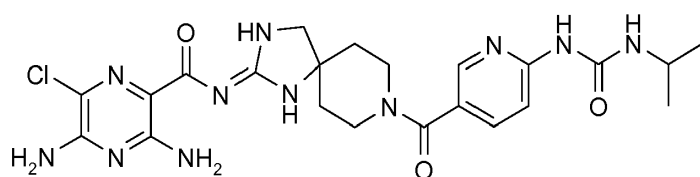
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



10

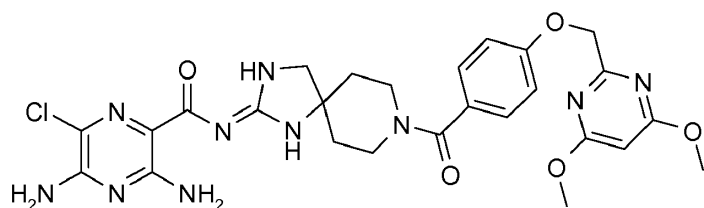
o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como un producto farmacéutico.
- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el bloqueo de un canal de sodio epitelial, que se selecciona de una condición inflamatoria y alérgica seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica., asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.
- 10 12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el bloqueo de un canal de sodio epitelial, que se selecciona de una condición inflamatoria y alérgica seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.
- 15 13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el tratamiento es para una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.
14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma de pulmón, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un excipiente o excipientes farmacéuticos.
16. Una combinación farmacéutica de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva.