

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 938**

51 Int. Cl.:

C07C 311/29 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01) **A61K 31/662** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01) **A61K 47/54** (2007.01)
C07F 9/572 (2006.01) **A61P 1/06** (2006.01)
C07F 9/62 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2009 PCT/US2009/069852**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078449**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09796924 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2384318**

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

30 Prioridad:

31.12.2008 US 141853 P
15.04.2009 US 169509 P
28.08.2009 US 237842 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

ARDELYX, INC. (100.0%)
34175 Ardenwood Blvd.
Fremont, California 94555, US

72 Inventor/es:

CHARMOT, DOMINIQUE;
JACOBS, JEFFREY, W.;
LEADBETTER, MICHAEL, ROBERT;
NAVRE, MARC;
CARRERAS, CHRIS y
BELL, NOAH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 657 938 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5

Antecedentes**Campo**

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

15

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

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

25 síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca congestiva se produce cuando la disfunción cardiaca impide la perfusión adecuada en los tejidos periféricos. La forma más común de insuficiencia cardiaca que conduce a CHF es la insuficiencia cardiaca sistólica, producida por una insuficiencia contráctil del miocardio. Una causa principal de CHF se debe a la arteriopatía coronaria, con o sin infarto. La hipertensión de larga duración, particularmente cuando está

30 poco controlada, puede dar lugar a CHF.

En pacientes con CHF, los mecanismos compensatorios neurohumorales (es decir, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina) se encuentran activados en un esfuerzo para mantener la circulación normal. El sistema renina-angiotensina se activa en respuesta a un gasto cardiaco disminuido, lo que da lugar a niveles

35 crecientes de renina en plasma, angiotensina II, y aldosterona. A medida que aumenta el volumen de sangre en el corazón, el gasto cardiaco aumenta proporcionalmente, hasta el punto en el que el corazón es incapaz de dilatarse más. En el corazón con insuficiencia, se reduce la contractilidad, de tal modo que el corazón opera a mayores volúmenes y mayores presiones de llenado para mantener el gasto. Las presiones de llenado pueden en ocasiones aumentar hasta tal punto que causan la transudación de fluidos a los pulmones y síntomas congestivos (por ejemplo, edema, dificultad respiratoria). Todos estos síntomas están relacionados con el volumen de fluidos y la retención de

40 sales, y esta sobrecarga de fluidos y sales contribuyen además a la progresión de la enfermedad.

El cumplimiento de la pauta terapéutica y de las restricciones de sodio en la dieta es un componente crítico de la autogestión de los pacientes con insuficiencia cardiaca y puede prolongar la vida, reduce las hospitalizaciones y mejora la calidad de vida. Los médicos normalmente recomiendan mantener la ingesta de sal por debajo de los 2,3 g

45 al día y no más de 2 g al día para los pacientes con insuficiencia cardiaca. La mayoría de personas consume considerablemente más de esta cantidad, por lo que es posible que una persona con insuficiencia cardiaca congestiva necesita encontrar nuevas formas de reducir la sal en la dieta.

50 Existen actualmente una serie de terapias farmacológicas para pacientes que padecen CHF. Por ejemplo, pueden usarse o administrarse diuréticos para aliviar la congestión disminuyendo el volumen y, en consecuencia, las presiones de llenado, por debajo de las que producen edema pulmonar. Al contrarrestar el aumento de volumen, los diuréticos reducen el gasto cardiaco; sin embargo, la fatiga y los mareos pueden reemplazar a los síntomas de CHF. Entre las clases o tipos de diuréticos usados actualmente se encuentran las tiazidas. Las tiazidas inhiben el

55 transporte de NaCl en el riñón, evitando de este modo la reabsorción de Na en el segmento de dilución cortical en la porción final del asa de Henle y en la porción proximal del túbulo contorneado distal. Sin embargo, estos fármacos no son eficaces cuando la velocidad de filtración glomerular (GFR) es menor de 30 ml/min. Además, las tiazidas, al igual que otros diuréticos, pueden producir hipocalcemia. También entre las clases o tipos de diuréticos que se están utilizando actualmente se encuentran los diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida). Estos son los diuréticos más

60 potentes y son particularmente eficaces en el tratamiento del edema pulmonar. Los diuréticos del asa inhiben el sistema de transporte de NaKCl, evitando de este modo la reabsorción de Na en el asa de Henle.

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

65 ácidos endógenos compiten con los diuréticos del asa, tales como furosemida, por la vía secretoria de ácidos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos del tracto gastrointestinal

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

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

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

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

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

de cloro, antagonistas del receptor de opioides, agonistas del receptor de guanilato ciclasa y agonistas del receptor P2Y(2) de nucleótidos. Muchas de estas opciones de tratamiento son inadecuadas, ya que pueden crear dependencia, ineficaces en algunos pacientes, pueden causar efectos adversos a largo plazo, o, por el contrario, son menos que óptimas.

5

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

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

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

Los NHE de la membrana plasmática contribuyen al mantenimiento del pH y el volumen intracelular, la absorción transcelular de NaCl y NaHCO_3 , y al equilibrio de fluidos llevado a cabo por células epiteliales, especialmente en el riñón, intestino, vesícula biliar, y glándulas salivales, así como la regulación del pH sistémico. Existe una extensa bibliografía dedicada al papel y a la intervención clínica sobre los NHE sistémicos para tratar trastornos relacionados con la isquemia y la reperusión para la cardioprotección o la protección renal. Se han identificado nueve isoformas de NHE (Kiela, P. R., et al.; *Apical Na^+/H^+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Supl. 7, págs. 51-79 (2006)), de los cuales NHE-2, NHE-3 y NHE-8 se expresan en el lado apical del tracto GI, siendo NHE-3 la que proporciona una mayor contribución al transporte. Otro NHE dependiente de Cl, aún por identificar, se ha identificado en la cripta de células de rata. Además, se ha dedicado mucha investigación a identificar inhibidores de NHE. Los objetivos principales de tales investigaciones han sido NHE-1 y NHE-3. Los inhibidores de NHE de molécula pequeña, por ejemplo, se describen en: las Patentes de Estados Unidos números 5.866.610; 6.399.824; 6.911.453; 6.703.405; 6.005.010; 6.736.705; 6.887.870; 6.737.423; 7.326.705; 5.824.691 (documento WO 94/026709); 6.399.824 (documento WO 02/024637); las Pub. de Pat. de Estados Unidos n.º 2004/0039001 (documento WO 02/020496); 2005/0020612 (documento WO 03/055490); 2004/0113396 (documento WO 03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; las Publicaciones Internacionales números WO 01/072742; WO 01021582 (documento CA2387529); WO 97/024113 (documento CA02241531) y la patente europea n.º. EP0744397 (documento CA2177007) Particularmente, la patente europea EP1794128 (documento WO 2006/032372) y la patente europea EP1453810 (documento WO 03/048129) describen compuestos de fenil-tetrahidroisoquinolina como inhibidores de NHE-3. Sin embargo, hasta la fecha, dicha investigación no consiguió desarrollar o reconocer el valor o la importancia de los inhibidores de NHE que no se absorben (es decir, no sistémicos) y se dirigen al tracto gastrointestinal. Dichos inhibidores podrían utilizarse en el tratamiento de trastornos asociados a la retención de líquidos y la sobrecarga de sales y en el tratamiento de trastornos del tracto GI, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal. Dichos inhibidores serían particularmente ventajosos debido a que podrían administrarse con menor temor de efectos sistémicos en el blanco o fuera del objetivo (por ejemplo, poco o ningún riesgo de complicación renal u otros efectos sistémicos).

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

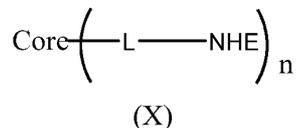
Breve resumen

65

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no está abarcada por el alcance

de las reivindicaciones no forma parte de la invención presentemente reivindicada. En algunas realizaciones, el compuesto es un oligómero, dendrímero o polímero, y Z es un resto de núcleo que tiene dos o más sitios sobre el mismo para su unión a múltiples moléculas pequeñas inhibitoras de NHE, directa o indirectamente a través de un resto de unión, L, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula (X):

5



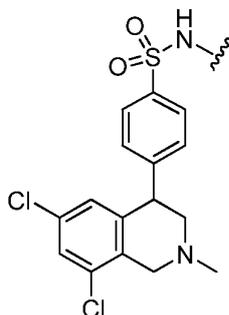
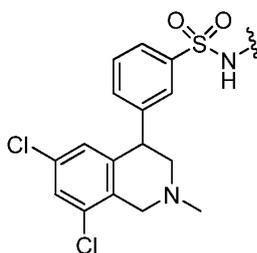
10

en la que L es un enlace o enlazador que conecta el núcleo a la molécula pequeña inhibitora de NHE, y n es un número entero de 2, y además en el que cada molécula pequeña inhibitora de NHE puede ser la misma o diferir de las otras.

La molécula pequeña que inhibe de NHE tiene una de las siguientes estructuras:

15

o

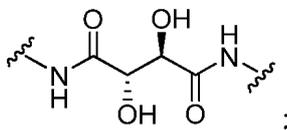
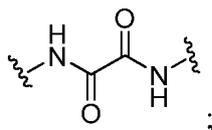
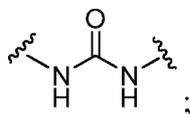


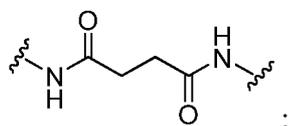
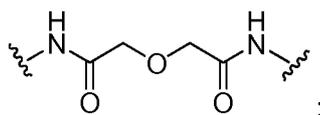
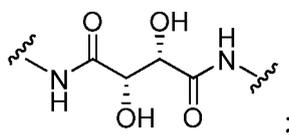
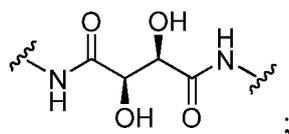
20 o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

L es un enlazador de polialquilenglicol. En algunas realizaciones, L es un enlazador de polietilenglicol.

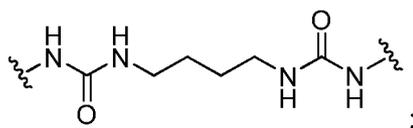
El núcleo se selecciona entre el grupo que consiste en:

25



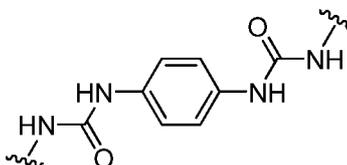


5



10

y



15

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

20

En realizaciones adicionales, la composición comprende además un polímero absorbente de fluidos. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se administra directamente al colon. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos tiene una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g de fluido isotónico por g de polímero a una presión estática de aproximadamente 5 kPa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos tiene una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g de fluido isotónico por g de polímero a una presión estática de aproximadamente 10 kPa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos está caracterizado por una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 10 g/g. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos está caracterizado por una absorbencia de fluidos de al menos aproximadamente 15 g/g. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es superabsorbente. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un hidrogel de polielectrolito reticulado parcialmente neutralizado. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un poliacrilato reticulado. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un polielectrolito. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es carbófilo de calcio. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se prepara mediante un proceso de emulsión de fase interna alta. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es una espuma. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se prepara mediante una polimerización acuosa de radicales libres de acrilamida o uno de sus derivados, un reticulante y un sistema redox iniciador de radicales libres en agua. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un hidrogel. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es una *N*-alquil acrilamida. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un gel superporoso. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es de origen natural. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos se selecciona del grupo que consiste en goma xantana, goma guar, goma wellan, hemicelulosas, alquilcelulosa, hidroalquilcelulosa, carboxialquilcelulosa, carragenato, dextrano, ácido hialurónico y agarosa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es psilio. En realizaciones adicionales, el

35

polímero absorbente de fluidos es un polisacárido que incluye xilosa y arabinosa. En realizaciones adicionales, el polímero absorbente de fluidos es un polisacárido que incluye xilosa y arabinosa, en el que la relación de xilosa a arabinosa es de al menos aproximadamente 3:1, en peso.

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

En otra realización, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo
25 necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra por vía oral, mediante supositorio rectal, o enema.
30

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

En otra realización, se proporciona un método para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o
50 composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente. El trastorno del tracto gastrointestinal es estreñimiento, y el estreñimiento a tratar se asocia con fibrosis quística.

En otra realización, se proporciona un método para tratar el síndrome del intestino irritable, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o
55 composición farmacéutica inhibidor de NHE-3 que comprende un compuesto inhibidor de NHE-3. En realizaciones adicionales, el compuesto inhibidor de NHE-3 o la composición farmacéutica inhibidor de NHE-3 es un compuesto o composición farmacéutica como se ha expuesto anteriormente.

En realizaciones adicionales, el compuesto o composición se administra por vía oral o mediante un supositorio rectal.
60

En realizaciones adicionales, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, junto con uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales. En realizaciones adicionales, el uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales son un péptido o agente
65 analgésico. En realizaciones adicionales, el uno o más agentes o compuestos farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un agente laxante seleccionado de un agente incrementador

de masa (por ejemplo, cascara de psilio (Metamucilo)), metilcelulosa (Citrucel), policarbófilo, fibra alimentaria, manzanas, tensioactivos ablandadores de heces (por ejemplo, docusato, Colace, Diocto), un agente hidratante u osmótico (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio (Leche de magnesia), sulfato de magnesio (que es la sal de Epsom), fosfato de sodio monobásico, bifosfato de sodio), y un agente hiperosmótico (por ejemplo, supositorios de glicerina, sorbitol, lactulosa, y polietilenglicol (PEG)). En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como parte de una única preparación farmacéutica. En realizaciones adicionales, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o composición, y el uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales, se administran como preparaciones farmacéuticas individuales. En realizaciones adicionales, las preparaciones farmacéuticas individuales se administran secuencialmente. En realizaciones adicionales, las preparaciones farmacéuticas individuales se administran simultáneamente.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente divulgación detallada.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una gráfica que ilustra la relación entre tPSA y la permeabilidad (Papp, como se midió en el ensayo PAMPA) de determinados compuestos de ejemplo, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "2. Ejemplo de ensayo farmacológico 2").

Las Figuras 2A y 2B son gráficas que ilustran el contenido de agua del ciego y el colon tras la administración oral de determinados compuestos de ejemplo, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "3. Ejemplo de referencia 3 del ensayo farmacológico").

Las Figuras 3A y 3B son gráficas que ilustran la disminución dependiente de la dosis de los niveles de sales en orina tras la administración de determinados compuestos de ejemplo, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "14. Ejemplo de referencia 14 del ensayo farmacológico").

La Figura 4 es una gráfica que ilustra un aumento dependiente de la dosis en el contenido de agua fecal tras la administración de un determinado compuesto de ejemplo, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "15. Ejemplo de referencia 15 del ensayo farmacológico").

Figuras 5A, 5B y 5C son gráficas que ilustran que suplementar la dieta con psilio da como resultado una ligera reducción de la forma de las heces fecales, pero sin afectar la capacidad de un determinado compuesto de ejemplo para aumentar el contenido de agua fecal o disminuir el sodio en orina, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "16. Ejemplo de referencia 16 del ensayo farmacológico").

La Figura 6 es una gráfica que ilustra que la inhibición de NH-3 reduce la hipersensibilidad a la distensión, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "17. Ejemplo de referencia 17 del ensayo farmacológico").

Las Figuras 7A y 7B son gráficas que ilustran que la inhibición de NHE-3 aumenta la cantidad de sodio excretado en las heces, como se describe además en los Ejemplos (con el subtítulo "18. Ejemplo de referencia 18 del ensayo farmacológico").

Descripción detallada

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

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

Adicionalmente, y también como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento, se ha descubierto además que la inhibición del antipuerto de iones de sodio (Na⁺) e iones de hidrógeno (H⁺) mediada por NHE en el tracto gastrointestinal, y más particularmente el epitelio del tracto gastrointestinal, es una estrategia potente para el tratamiento de la hipertensión, que puede asociarse con o estar causada por la retención de líquidos y/o la sobrecarga de sales. Más específicamente, se ha descubierto que la inhibición del antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediada por NHE en el tracto GI aumenta la excreción fecal de sodio, reduciendo de manera eficaz los niveles sistémicos de sodio y fluido. Esto, a su vez, mejora el estado clínico de un paciente que

padece hipertensión. Tal tratamiento puede potenciarse adicionalmente mediante la administración simultánea de otros compuestos o composiciones beneficiosas, tal como, por ejemplo, un polímero absorbente de fluidos. El polímero absorbente de fluidos puede seleccionarse de forma óptima de manera que no bloquee o interfiera de negativamente de otro modo el mecanismo de acción del compuesto inhibidor de NHE dosificado conjuntamente.

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

Debido a la presencia de los NHE en otros órganos o tejidos del cuerpo, el método de la presente divulgación emplea el uso de compuestos y composiciones que son de manera deseable muy selectivos o localizados, actuando de este modo de manera sustancial en el tracto gastrointestinal sin exposición a otros tejidos u órganos. De esta manera, puede minimizarse cualquier efecto sistémico (ya sea sobre el objetivo o fuera del objetivo). Por consiguiente, debe entenderse que, como se usa en el presente documento, y como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento, "sustancialmente activo en el tracto gastrointestinal" se refiere generalmente a compuestos que no están sustancialmente biodisponibles de manera sistémica y/o sustancialmente impermeables a la capa de células epiteliales, y más específicamente el epitelio del tracto GI. Además debe entenderse que, como se usa en el presente documento, y como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento, "sustancialmente impermeable" comprende más particularmente compuestos que son impermeables a la capa de células epiteliales, y más específicamente al epitelio gastrointestinal (o capa epitelial). El "epitelio gastrointestinal" se refiere al tejido membranoso que recubre la superficie interna del tracto gastrointestinal. Por consiguiente, al ser sustancialmente impermeable, un compuesto tiene una capacidad muy limitada de transferirse a través del epitelio gastrointestinal, y por lo tanto, ponerse en contacto con otros órganos internos (por ejemplo, el cerebro, corazón, hígado, etc.). El mecanismo típico por el cual se puede transferir un compuesto a través del epitelio gastrointestinal es mediante cualquier tránsito transcelular (una sustancia viaja a través de la célula, mediado tanto por transporte pasivo como transporte activo pasando a través de las membranas apical y basolateral) y/o mediante tránsito paracelular, donde una sustancia viaja entre células de un epitelio, normalmente a través de estructuras muy restrictivas conocidas como "uniones estrechas".

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

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

Como se detalla además en otra parte en el presente documento, las moléculas pequeñas que presentan un efecto inhibidor de la antipuerto de iones de sodio e hidrógeno mediado por NHE descritas en el presente documento pueden modificarse o funcionalizarse para volverlas "sustancialmente activas" en el tracto GI (o "sustancialmente impermeable" al tracto GI y/o sustancialmente no biodisponible de forma sistémica" a partir del tracto GI) asegurando, por ejemplo, que el compuesto final tiene: (i) un peso molecular de más de aproximadamente 500

- 5 Daltons (Da) (por ejemplo, más de aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, o incluso aproximadamente 10000 Da) en su forma no salina; y/o (ii) al menos aproximadamente 10 enlaces que rotan libremente en el mismo (por ejemplo, aproximadamente 10, aproximadamente 15, o incluso aproximadamente 20); y/o (iii) un coeficiente de partición de Moriguchi de al menos aproximadamente 10^5 (o un log P de al menos aproximadamente 5), aumentando, (por ejemplo, la hidrofobicidad del compuesto (por ejemplo, insertando o instalando una cadena de hidrocarburo de una longitud suficiente o adecuada en el mismo), o, de forma alternativa, un coeficiente de partición de Moriguchi de menos de 10 (o alternativamente un log P de menos de aproximadamente 1 o menos de aproximadamente 0); y/o (iv) un número de donantes de enlaces de hidrógeno en el mismo mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 15; y/o (v) un número de aceptores de enlaces de hidrógeno en el mismo mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 15; y/o (vi) un número total de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno en el más de más de aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 15; y/o, (vii) un área superficial polar topológica (tPSA) de más de aproximadamente 100 \AA^2 , aproximadamente 120 \AA^2 , aproximadamente 130 \AA^2 , o aproximadamente 140 \AA^2 , y en algunos casos, aproximadamente 150 \AA^2 , aproximadamente 200 \AA^2 , aproximadamente 250 \AA^2 , aproximadamente 270 \AA^2 , aproximadamente 300 \AA^2 , aproximadamente 400 \AA^2 , o incluso aproximadamente 500 \AA^2 , insertando o instalando, por ejemplo un grupo funcional suficientemente hidrófilo en el mismo (por ejemplo, un éter de polialquileño o un polioliol o un grupo ionizable, tal como un fosfonato, sulfonato, carboxilato, amina, amina cuaternaria, etc.), los grupos donantes/aceptores de enlaces de hidrógeno contribuyen también al compuesto tPSA.
- 20 Se pueden utilizar uno o más de los anteriores métodos señalado para modificar o funcionalizar estructuralmente la molécula pequeña inhibidora de NHE a fin de preparar un compuesto adecuado para el uso en los métodos de la presente divulgación, con el fin de volver al compuesto sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica; es decir, una o más de las propiedades físicas ilustrativas señaladas puede diseñarse mediante ingeniería en la molécula pequeña inhibidora de NHE para volver al compuesto resultante sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, o de forma más general, sustancialmente activo, en el tracto GI, aunque poseyendo todavía una región o resto en el mismo que está activa para inhibir el antipuerto de iones de sodio e iones de hidrógeno mediado por NHE.

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

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

A. Estructura general

50 Se divulgan generalmente moléculas pequeñas, que pueden ser monovalentes o polivalentes, que son eficaces o activas como inhibidores de NHE y que son sustancialmente activas en el tracto GI, y más concretamente sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica en el mismo, incluyendo inhibidores de NHE conocidos que se pueden modificar o funcionalizar de acuerdo con la presente divulgación para alterar sus propiedades fisicoquímicas con el fin de volver el compuesto global sustancialmente activo en el tracto GI. En particular, sin embargo, la presente divulgación abarca compuestos monovalentes o polivalentes que son eficaces o activos como inhibidores de NHE-3, NHE-2 y/o NHE-8.

Por consiguiente, los compuestos de la presente divulgación pueden representarse generalmente por la Fórmula (I):



en la que: (i) NHE representa una molécula pequeña inhibidora de NHE, y (ii) Z representa un resto que tiene al menos un sitio en el anterior para la unión a una molécula pequeña inhibidora de NHE, teniendo la molécula NHE-Z resultante propiedades fisicoquímicas generales que la convierten en sustancialmente impermeable o sustancialmente no-biodisponible de manera sistémica. La molécula pequeña inhibidora de NHE comprende generalmente un resto que contiene un heteroátomo y una estructura o resto soporte cíclica o heterocíclica unida directa o indirectamente a la anterior. En particular, el examen de las estructuras de moléculas pequeñas notificadas

hasta la fecha por ser inhibidores de NHE sugiere, como se ilustra además a continuación en el presente documento, que la mayoría comprende un soporte o estructura cíclica o heterocíclica unida directa o indirectamente (mediante, por ejemplo, un resto acilo o un resto hidrocarbilo o heterohidrocarbilo, tal como un resto alquilo, alquenilo, heteroalquilo o heteroalquenilo) a un resto que contiene un heteroátomo que es capaz de actuar como un

- 5 átomo de sodio o un ion que imita el sodio, que se selecciona normalmente entre un resto guanidinilo sustituido y un resto heterocíclico sustituido (por ejemplo, un resto heterocíclico que contiene nitrógeno). Opcionalmente, el resto que contiene heteroátomo puede fusionarse con la estructura o el resto soporte para formar una estructura bicíclica fusionada, y/o esta puede ser capaz de formar una carga positiva a un pH fisiológico.
- 10 A este respecto cabe destacar que, aunque el resto que contiene heteroátomo que es capaz de actuar como un átomo de sodio o imitar un ion puede formar opcionalmente una carga positiva, esto no debe entenderse o interpretarse que es necesario que el compuesto general tenga una carga positiva neta, o solo un único resto cargado positivamente en el mismo. Más bien, el compuesto puede tener restos no cargados, o puede tener
- 15 múltiples restos cargados en el mismo (que pueden tener cargas positivas, cargas negativas, o una de sus combinaciones, siendo el compuesto, por ejemplo, un ion híbrido). Además, debe entenderse que el compuesto general puede tener una carga neutra neta, una carga positiva neta (por ejemplo, +1, +2, +3, etc.), o una carga negativa neta (por ejemplo, -1, -2, -3, etc.).

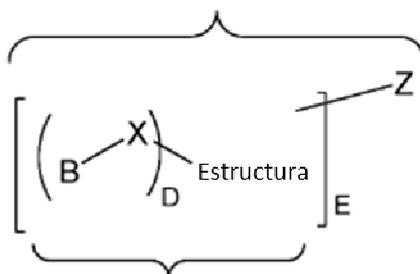
20 El resto Z puede estar unido a esencialmente cualquier posición en, o dentro de, la molécula pequeña de NHE, y en particular puede: (i) unirse a la estructura o al resto soporte, (ii) unirse a una posición en, o dentro, del resto que contiene heteroátomo, y/o (iii) unirse a una posición en, o dentro, un resto separador que se une a la estructura al resto que contiene heteroátomo, con la condición que la instalación del resto Z no afecte significativamente de manera adversa a la actividad inhibidora de NHE. Z puede estar en la forma de un oligómero, dendrímero o polímero unido a la molécula pequeña de NHE (por ejemplo, unido por ejemplo a la estructura del resto separador), o, de

25 forma alternativa, Z puede estar en la forma de un enlazador que une múltiples moléculas pequeñas de NHE entre sí y, por tanto, que actúa para aumentar: (i) el peso de la molécula general y/o el área superficial polar de la molécula NHE-Z; y/o, (ii) el número de enlaces rotables libremente en la molécula de NHE-Z; y/o, (iii) el número de donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno en la molécula de NHE-Z; y/o, (iv) el Log del valor P de la molécula NHE-Z hasta un valor de al menos aproximadamente 5 (o alternativamente menos de 1 o incluso aproximadamente 0),

30 todos como se muestran en el presente documento; de tal manera que el compuesto inhibidor de NHE general (es decir, el compuesto NHE-Z) es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

35 La presente divulgación se dirige más concretamente compuesto sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, el compuesto inhibidor de NHE o una de sus sales farmacéuticas, en el que el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (II):

Compuesto inhibidor de NHE
sustancialmente impermeable o
sustancialmente no biodisponible de
manera sistémica



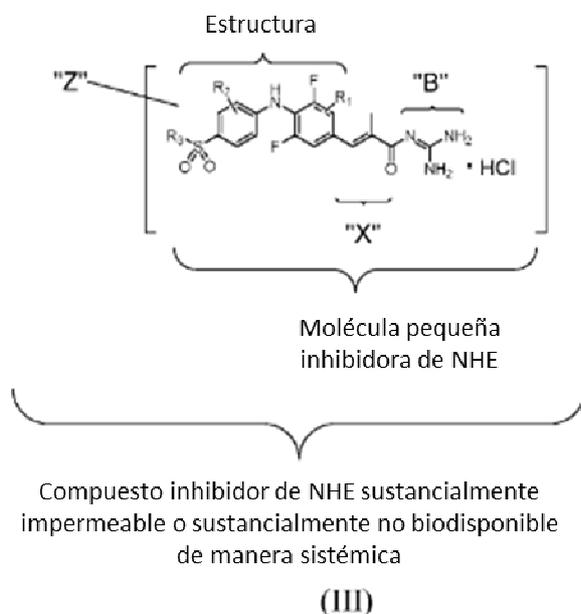
Molécula pequeña
inhibidora de NHE

(II)

- 40 en la que: (i) Z, tal como se ha definido anteriormente, es un resto unido o incorporado en la molécula pequeña inhibidora de NHE, de tal manera que la molécula NHE-Z resultante que posee propiedades fisicoquímicas generales que la convierten en sustancialmente impermeable o sustancialmente no-biodisponible de manera sistémica; (ii) B es un resto que contiene heteroátomo de la molécula pequeña inhibidora de NHE, y se puede seleccionar a partir de un resto guanidinilo sustituido y un resto heterocíclico sustituido, que se puede fusionar
- 45 opcionalmente con un resto de la estructura para formar una estructura bicíclica condensada; (iii) La estructura es el resto cíclico o heterocíclico al cual se une directa o indirectamente el resto que contiene heteroátomo (por ejemplo,

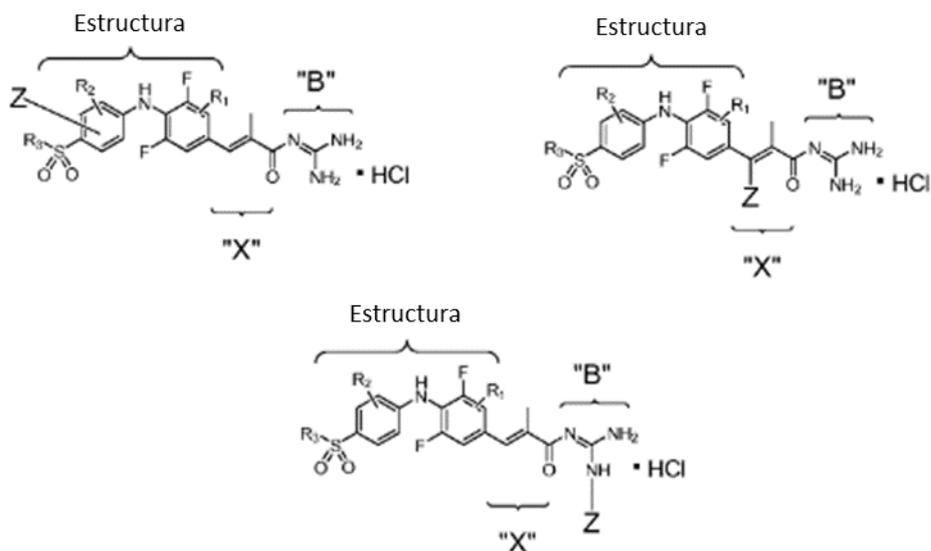
el resto guanidinilo sustituido o un resto heterocíclico sustituido), B, y que está sustituido opcionalmente con uno o más restos hidrocarbilo o heterohidrocarbilo adicionales; (iv) X es un enlace o un resto separador seleccionado entre un grupo que consiste en restos hidrocarbilo o heterohidrocarbilo sustituidos o no sustituidos, y, en particular hidrocarbilo o heterohidrocarbilo C₁-C₇ sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₇, alquenilo, heteroalquilo o heteroalquenilo), y restos cíclicos o heterocíclicos, saturados o insaturados, y sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, restos cíclicos o heterocíclicos C₄-C₇), que se unen a B y a la estructura; y, (v) D y E son números enteros, que tienen cada uno, de forma independiente un valor de 1,2 o más.

Como se ilustra adicionalmente a continuación en el presente documento, B puede seleccionarse entre un resto guanidinilo o un resto que es un bioisómero de guanidinilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclobutenodiona sustituida, imidazol sustituido, tiazol sustituido, oxadiazol sustituido, pirazol sustituido, o una amina sustituida. Más particularmente, B se puede seleccionar entre guanidinilo, acilguanidinilo, sulfonilguanidinilo, o un bioisómero de guanidina tal como una ciclobutenodiona, un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido tal como un imidazol sustituido o no sustituido, aminoimidazol, alquilimidazol, tiazol, oxadiazol, pirazol, alquiltioimidazol, u otra funcionalidad que puede, opcionalmente llegar a cargarse positivamente o funcionar como un mimético de sodio, incluyendo aminas (por ejemplo, aminas terciarias), alquilaminas, y similares, a un pH fisiológico. B puede ser un resto guanidinilo sustituido o un resto heterocíclico sustituido que puede opcionalmente llegar a cargarse positivamente a un pH fisiológico para funcionar como un mimético de sodio. El compuesto de la presente divulgación (o más concretamente, como se ilustra, la sal de HCl farmacéuticamente aceptable) puede tener la estructura de la Fórmula (III):



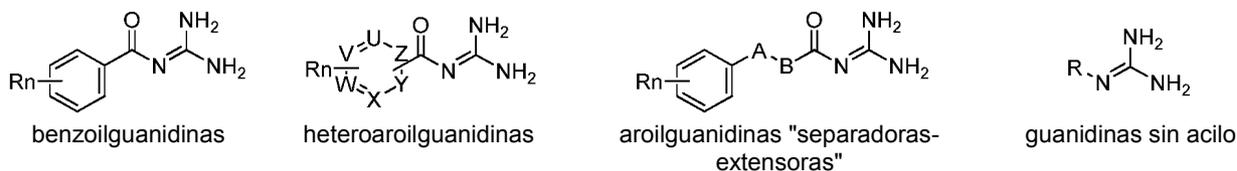
en la que Z puede estar opcionalmente unido a uno cualquiera de numerosos sitios en la molécula pequeña inhibidora de NHE, y además, en la que los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ en los anillos aromáticos son como se detalla en otra parte en el presente documento, y/o en la patente de Estados Unidos n.º 6.399.824.

A este respecto cabe destacar que, sin embargo, los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica de la presente divulgación pueden tener una estructura diferente que la ilustrada anteriormente, sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, uno o ambos de los átomos de nitrógeno terminales en el resto de guanidina pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, y/o el resto Z modificado o funcionalizado puede estar unido al compuesto inhibidor de NHE por medio de (i) la estructura, (ii) el separador X, o (iii) el resto que contiene heteroátomo, B, como se ilustra además generalmente en las estructuras proporcionadas a continuación:



A este respecto, debe indicarse además que, como se usa en el presente documento, "bioisótero" se refiere generalmente a un resto con propiedades físicas y químicas similares para un resto de guanidina, que a su vez imparte propiedades biológicas a ese resto dado similar a, de nuevo, un resto de guanidina, en este caso. (Véase, por ejemplo, Ahmad, S. et al., Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines: Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, págs. 177-180 (2004))

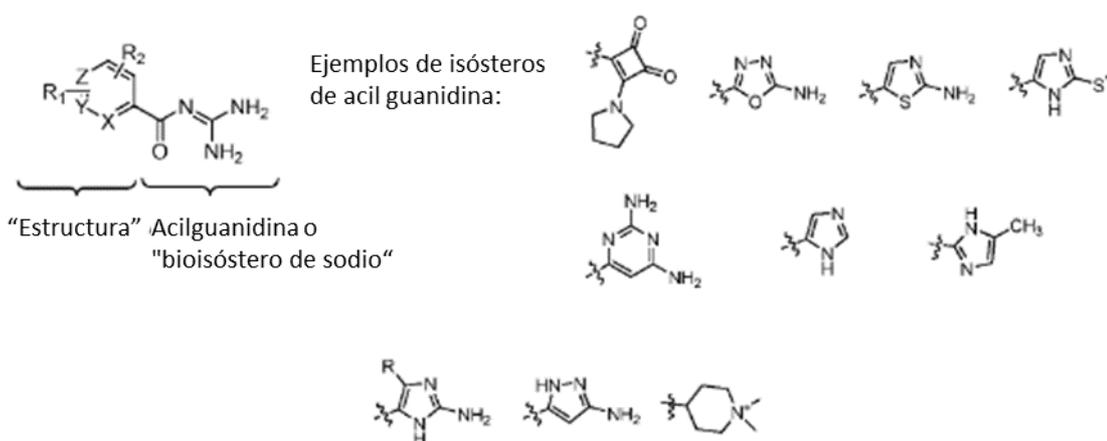
Como se detalla adicionalmente a continuación, las moléculas pequeñas o quimiotipos inhibidores de NHE conocidos que pueden servir como materiales de partida adecuados (para la modificación o funcionalización, a fin de volver las moléculas pequeñas sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles sistémicamente, y/o utilizarse en combinación con, por ejemplo, un polímero absorbente de fluidos) pueden generalmente organizarse en numerosos subconjuntos, tales como, por ejemplo:



en los que: el anillo terminal (o, en el caso de las guanidinas sin acilo, "R"), representa la estructura o el resto soporte; el resto guanidina (o el heterociclo sustituido, y más específicamente, el anillo de piperidina, en el caso de los inhibidores sin guanidina) representa B; y, X es el resto acilo, o el resto acilo-A-B- (o un enlace en el caso de las guanidinas sin acilo y los inhibidores sin guanidina). (Véanse, por ejemplo, Lang, H. J., "Chemistry of NHE Inhibitors" en *The Sodium-Hydrogen Exchanger*, Harmazyn, M., Avkiran, M. y Fliegel, L., Eds., Kluwer Academic Publishers 2003. Véase también B. Masereel et al., *An Overview of Inhibitors of Na⁺ / H⁺ Exchanger*, *European J. of Med. Chem.*, 38, págs. 547-554 (2003)). Sin pretender mantener ninguna teoría concreta, se ha propuesto que un grupo guanidina, o un grupo acilguanidina, o un grupo guanidina o acilguanidina cargado (o, en el caso de inhibidores sin guanidina, un heterociclo u otro grupo funcional que puede replicar las interacciones moleculares de una funcionalidad guanidinilo que incluye, aunque no de forma limitativa, un átomo de nitrógeno protonado en un anillo de piperidina) a pH fisiológico puede imitar un ion de sodio en el sitio de unión del intercambiador o el antiportador (véase, por ejemplo, Vigne, P.; Frelin, C.; Lazdunski, M. *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 9394).

Aunque el resto que contiene heteroátomo puede ser capaz de formar una carga positiva, esto no debería entenderse o interpretarse para requerir que el compuesto general tenga una carga positiva neta, o solo un único resto cargado positivamente en el anterior, o incluso, que el resto que contiene heteroátomo en el anterior puede ser capaz de formar una carga positiva en todos los casos. Más bien, en diversas realizaciones alternativas, el compuesto puede no tener restos cargados en el anterior, o puede tener múltiples restos cargados en el anterior (que pueden tener cargas positivas, cargas negativas, o una de sus combinaciones). Además, debe entenderse que el compuesto general puede tener una carga neutra neta, una carga positiva neta, o una carga negativa neta.

Además de las estructuras ilustradas anteriormente, y en otra parte en el presente documento, debe señalarse que se pueden usar también todas las sustituciones bioisostéricas por guanidina o acilguanidina. Las "sustituciones de guanidina" bioisostéricas potencialmente viables identificadas hasta la fecha tienen un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros con modelos de donantes/aceptores y pKa similares a los de la guanidina o acilguanidina (véase, por ejemplo Ahmad, S. et al., Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines: Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, págs. 177-180 (2004)), e incluyen aquellos ilustrados a continuación:



Los anteriores compuestos bioisostéricos (es decir, el grupo de estructuras anterior) corresponden a "B" en la estructura de la Fórmula (II), uniéndose el enlace roto en el anterior a "X" (por ejemplo, el resto acilo, o alternativamente, un enlace unido a bioisómero en la estructura), con uniones a Z en la Fórmula (III) que no se muestran aquí.

Debe señalarse que, en las muchas estructuras ilustradas en el presente documento, todos los diversos enlaces o uniones no se mostrarán en cada caso. Por ejemplo, en una o más de las estructuras ilustradas anteriormente, no siempre se muestra un enlace o conexión entre la molécula pequeña inhibidora de NHE y el resto Z modificado o funcionalizado. Sin embargo, esto no debe verse en un sentido limitante. Más bien, debe entenderse que la molécula pequeña inhibidora de NHE está unida o conectada de algún modo (por ejemplo, mediante un enlace o enlazador de algún tipo) a Z, de tal manera que la molécula de NHE-Z es adecuada para su uso (es decir, sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica en el tracto GI). Como alternativa, Z se puede incorporar en la molécula pequeña inhibidora de NHE, tal como, por ejemplo, situándolo entre el resto guanidina y la estructura.

Debe señalarse además que se proporcionan numerosas estructuras en el presente documento para los compuestos sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles sistémicamente, y/o para las moléculas pequeñas inhibidoras de NHE adecuadas para la modificación o funcionalización de acuerdo con la presente divulgación con el fin de volverlas sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica. Debido al gran número de estructuras, pueden utilizarse diversos identificadores (por ejemplo, identificadores de átomos en una cadena o anillo, identificadores de sustituyentes en un anillo o cadena, etc.) más de una vez. Un identificador en una estructura no debe por tanto suponerse que tiene el mismo significado en una estructura diferente, a no ser que se indique específicamente (por ejemplo, "R₁" en una estructura puede ser o puede no ser el mismo que "R₁" en otra estructura).

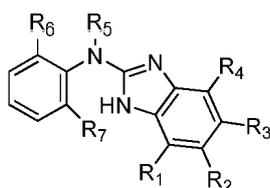
B. Moléculas pequeñas ilustrativas

Los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no sistémicamente

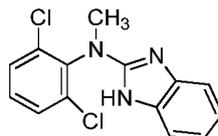
biodisponibles de la presente divulgación pueden en general derivarse o prepararse a partir esencialmente de cualquier molécula pequeña que posea la capacidad de inhibir la actividad de NHE, incluyendo moléculas pequeñas que ya se han notificado o identificado como inhibidores de actividad de NHE pero carecen de impermeabilidad (es decir, no son sustancialmente impermeables). Particular y preferentemente, los compuestos utilizados en los diversos procedimientos de la presente divulgación se obtienen o se preparan a partir de moléculas pequeñas que inhiben las isomorfas NHE-3, -2 y/o -8. Hasta la fecha, se ha dedicado una cantidad considerable de trabajo al estudio de moléculas pequeñas que exhiben inhibición de NHE-1, mientras que menos se ha dedicado, por ejemplo, al estudio de moléculas pequeñas que exhiben inhibición de NHE-3. Aunque la presente divulgación se dirige en general a compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no sistémicamente biodegradables, son de particular interés, los compuestos sustancialmente impermeables o sustancialmente no sistémicamente biodisponibles que presentan inhibición de NHE-3, -2 y/o -8. Sin embargo, mientras que se prevé que los puntos de partida apropiados pueden ser la modificación de NHE-3, -2 y/o -8 que inhiben moléculas pequeñas, moléculas pequeñas identificadas para la inhibición de otros subtipos de NHE, incluyendo NHE-1, también puede ser de interés, y puede optimizarse para la selectividad y la potencia para el antiportador del subtipo NHE-3, -2 y/o -8.

Las moléculas pequeñas adecuadas para su uso (es decir, adecuadas para la modificación o funcionalización de acuerdo con la presente descripción) para preparar los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no sistémicamente biodisponibles de la presente divulgación incluyen los ilustrados a continuación. A este respecto, debe observarse que no se muestra específicamente un enlace o enlace a Z (es decir, la modificación o funcionalización que hace que las moléculas pequeñas sean sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de forma sistémica). Como se ha indicado anteriormente, el resto Z puede unirse a, o incluirse en, la molécula pequeña en esencialmente cualquier sitio o posición que no interfiera (por ejemplo, interferir estéricamente) con la capacidad del compuesto resultante para inhibir eficazmente el antiportador de NHE de interés. Más particularmente, Z puede unirse a esencialmente cualquier sitio en la molécula pequeña inhibidora de NHE, Z, por ejemplo, desplazando todo o una porción de un sustituyente inicial u originalmente presente sobre el mismo y como se ilustra a continuación, con la condición de que el sitio de instalación del resto Z no tenga un impacto sustancialmente adverso sobre la actividad inhibidora de NHE del mismo. Sin embargo, un enlace o enlazador se extiende desde Z a un sitio en la pequeña molécula que efectivamente posiciona el punto de unión lo más lejos posible (basado, por ejemplo, en el número de átomos o enlaces intermedios) del átomo o átomos presentes en el compuesto resultante que actúa eficazmente como el imitador de iones de sodio (por ejemplo, el átomo o átomos capaces de formar un ion positivo en condiciones de pH fisiológicas). Preferentemente, el enlace o enlazador se extenderá desde Z a un sitio en un anillo, y más preferentemente un anillo aromático, dentro de la molécula pequeña, que sirve de almacén.

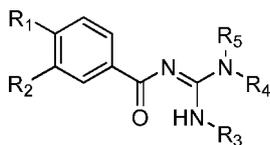
En vista de lo anterior, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0054705, puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a, o modificado para incluir Z, de manera que la molécula de NHE-Z resultante sea sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de forma sistémica).



Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada. Particular y preferentemente, R₆ y R₇ son un halógeno (por ejemplo, Cl), R₅ es alquilo inferior (por ejemplo, CH₃), y R₁-R₄ son H, el compuesto que tiene, por ejemplo la estructura:

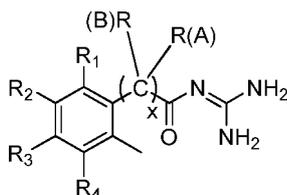


Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica).



Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

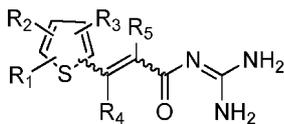
- 5 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



10

Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

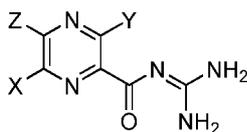
- 15 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



20

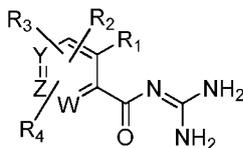
Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

- 25 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



- 30 Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada. A este respecto debe observarse que el sustituyente Z dentro de la estructura ilustrada anteriormente no se debe confundir con el resto Z que, de acuerdo con la presente divulgación, se une a la molécula pequeña inhibidora de NHE con el fin de hacer efectivo el resultando una molécula "NHE-Z" sustancialmente impermeable).

- 35 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) es adecuada para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

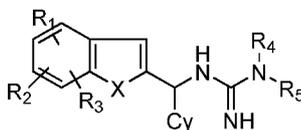


40

Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada. (A este respecto, debe observarse que Z dentro del anillo de la estructura ilustrada anteriormente no se debe confundir con el resto Z que, de acuerdo con la presente descripción, se une a la molécula pequeña inhibidora de NHE para su procesamiento efectivo la molécula

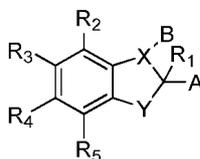
"NHE-Z" resultante es sustancialmente impermeable).

5 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



10 Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

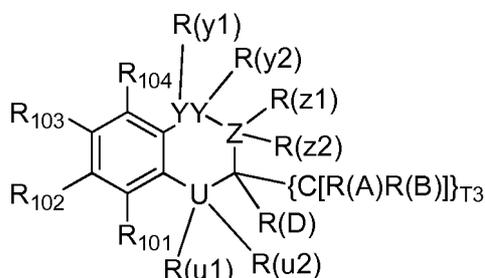
15 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



20 Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

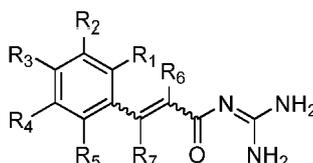
20 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

25



30 Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada. (A este respecto, debe observarse que Z dentro de la estructura anular ilustrada anteriormente no se debe confundir con el resto Z que, de acuerdo con la presente descripción, se une a la molécula pequeña inhibidora de NHE para su procesamiento efectivo la molécula "NHE-Z" resultante es sustancialmente impermeable).

35 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

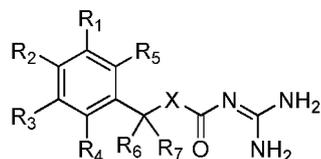


40 Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada (en la que, en particular, los enlaces ondulados indican longitud variable, o un número variable de átomos, en el mismo).

Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o

Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

5

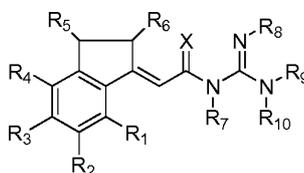


Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

10

Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgado en la Patente de Estados Unidos n.º 5.900.436 (o documento EP 0822182 B1), pueden ser adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

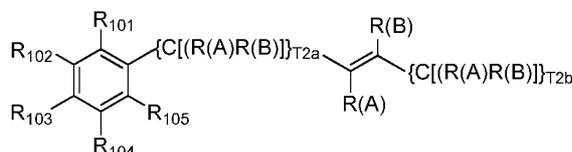
15



Las variables en las estructuras se definen en las patentes citadas.

20

Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

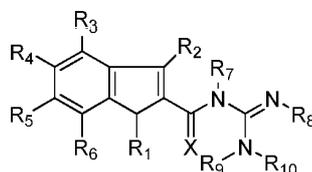


25

Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

30

Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

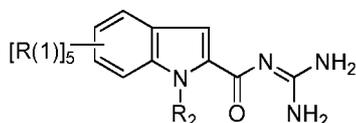


35

Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

40

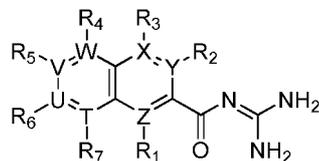
Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.



Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Canadá n.º 2.241.531 (o Publicación de Patente Internacional n.º WO 97/24113) puede ser adecuado para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

5

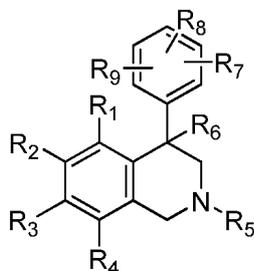


Las variables en la estructura se definen en la solicitud de patente citada. (A este respecto, debe observarse que Z dentro de la estructura anular ilustrada anteriormente no se debe confundir con el resto Z que, de acuerdo con la presente descripción, se une a la molécula pequeña inhibidora de NHE para su procesamiento efectivo la molécula "NHE-Z" resultante es sustancialmente impermeable).

10

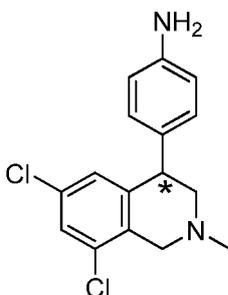
Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.911.453 y 6.703.405, pueden ser adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

15



Las variables en la estructura se definen en las patentes citadas. Una molécula pequeña particularmente preferida que cae dentro de la estructura indicada anteriormente se ilustra adicionalmente a continuación (véase, por ejemplo, Ref. Ejemplo 1 de la patente 6.911.453):

20

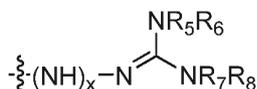
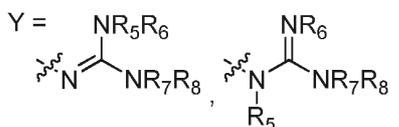
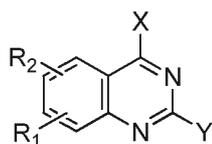


25

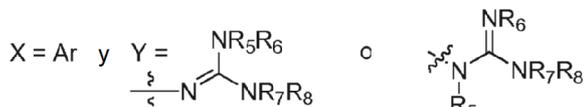
Como alternativa, las siguientes moléculas pequeñas, divulgadas en la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0039001, 2004/0224965, 2005/0113396 y 2005/0020612, pueden ser adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

30

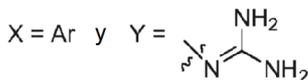
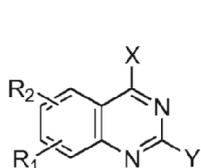
X = Ar (arilo), Het (heterociclo)



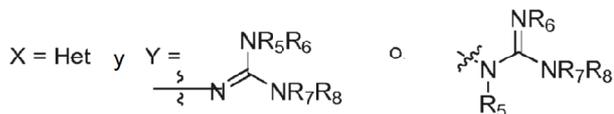
Las variables en las estructuras se definen anteriormente y/o en una o más de las solicitudes de patente citadas, y/o como se ilustra anteriormente (en el que los enlaces interrumpidos indican un punto de unión para el resto Y al anillo heterocíclico condensado). En particular, la combinación de X e Y puede ser como sigue a continuación:



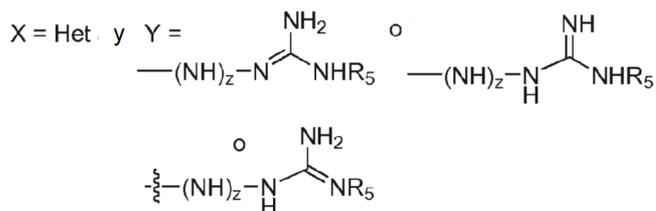
(véase, por ejemplo, US 2004/0039001, pág.1 del mismo)



(véase, por ejemplo, US 2004/0224965, pág.1 del mismo)



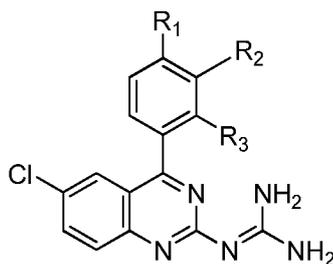
(véase, por ejemplo, US 2005/0113396, pág.1 del mismo)



(véase, por ejemplo, US 2005/00020612, pág.1 del mismo)

5

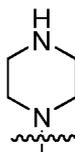
En un caso particularmente preferido de la estructura indicada anteriormente, la molécula pequeña tiene la estructura general:



10

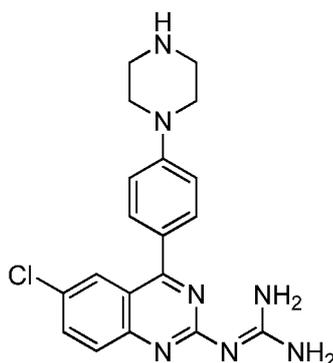
en la que R₁, R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes, pero son preferentemente diferentes y se seleccionan independientemente entre H, NR'R'' (en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre H y hidrocarbilo, tal como alquilo inferior, como se define en otra parte del presente documento) y la estructura:

15

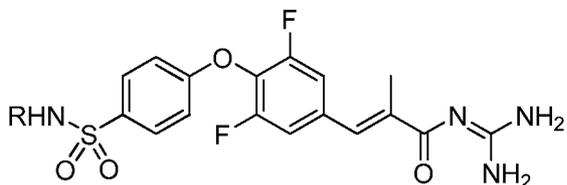


En un caso particularmente preferido de la estructura anterior, una molécula pequeña que cae dentro de la estructura indicada anteriormente se ilustra adicionalmente a continuación (véase, por ejemplo, compuesto 11 en pág. 5 de la solicitud de patente 2005/0020612):

20

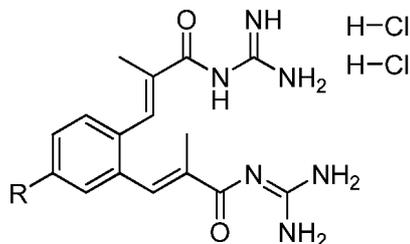


- 5 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgado en la Patente de Estados Unidos n.º 6.399.824, puede ser particularmente adecuado para uso o modificación de acuerdo con la presente descripción (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, de manera que la molécula NHE-Z resultante sea sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente).



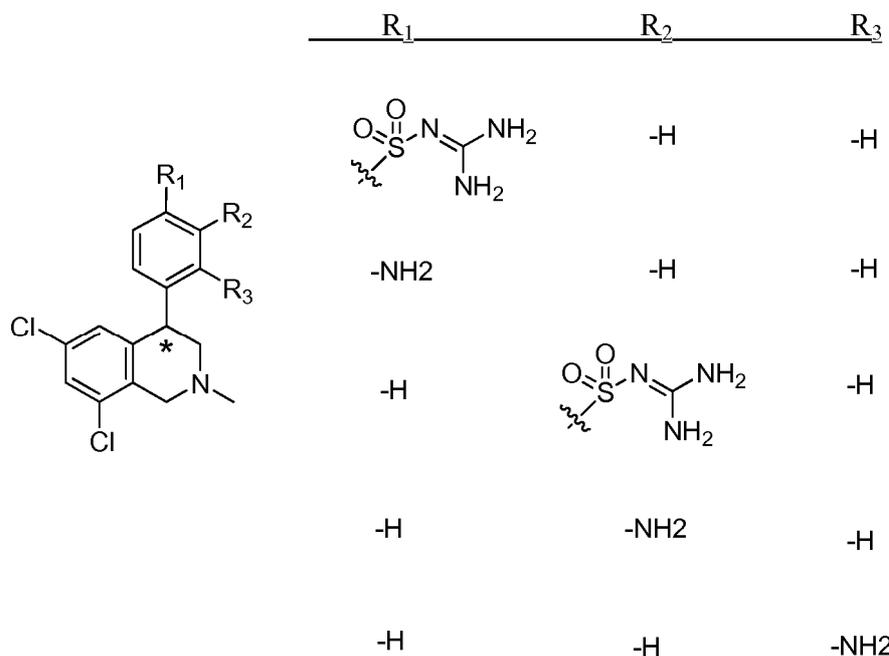
- 10 En la estructura, R puede seleccionarse preferentemente entre H y $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, siendo H particularmente preferido.

- 15 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgado en la Patente de Estados Unidos n.º 6.005.010 (y en particular las columnas 1-3 en él) y/o la Patente de Estados Unidos n.º 6.166.002 (y en particular las columnas 1-3 en la misma), pueden ser adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unido a o modificado para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica).



- 20 La variable ("R") en la estructura se definen en la solicitud de patente citada.

- 25 Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2008/0194621, pueden ser particularmente adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica).

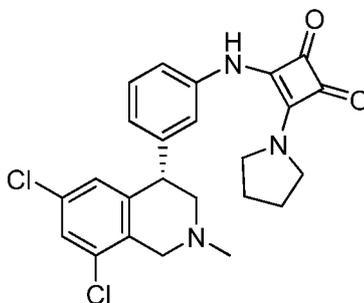


Las variables ("R₁", "R₂" y "R₃") en la estructura son como se han definido anteriormente, y/o como se definen en la solicitud de patente citada.

5

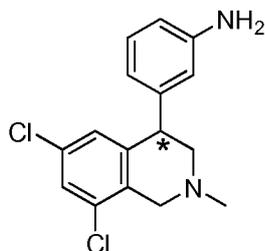
Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2007/0225323, pueden ser particularmente adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

10

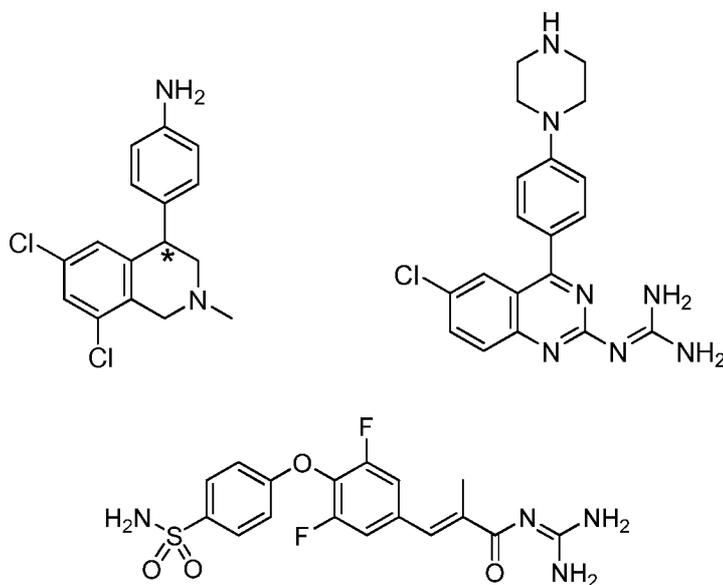


Como alternativa, la siguiente molécula pequeña, divulgada en la Patente de Estados Unidos n.º 6.911.453, pueden ser particularmente adecuados para su uso o modificación de acuerdo con la presente divulgación (por ejemplo, unidos a o modificados para incluir Z, tal que la molécula NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

15



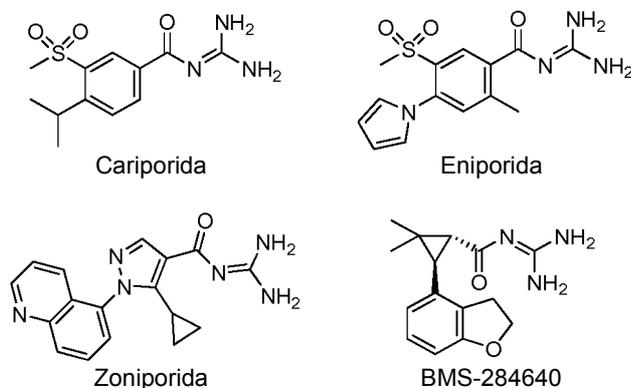
20 Como alternativa de la presente divulgación, la molécula pequeña puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



- 5 En estas estructuras, un enlace o enlazador (no mostrado) puede extenderse, por ejemplo, entre el núcleo y el anillo aromático sustituido con amina (primera estructura), el anillo heterocíclico o el anillo aromático al que está unido, o alternativamente el anillo aromático sustituido con cloro (segunda estructura), o el anillo aromático sustituido con difluoruro o el anillo aromático sustituido con sulfonamida (tercera estructura).

C. Selectividad de moléculas pequeñas ilustrativas

- 10 A continuación se muestran ejemplos de diversas moléculas pequeñas inhibitoras de NHE y su selectividad a través de las isoformas de NHE-1, -2 y -3. (Véase, por ejemplo, B. Masereel et al., An Overview of Inhibitors of Na⁺ / H⁺ Exchanger, European J. of Med. Chem., 38, págs. 547-554 (2003)). La mayoría de estas moléculas pequeñas se optimizaron como inhibidores de NHE-1, y esto se reflejó en su selectividad con respecto al anterior (Las CI50 son significativamente más potentes para el subtipo 1 (numéricamente inferior) que para el subtipo 3). Sin embargo, los
- 15 datos en la Tabla 1 indican que la actividad de NHE-3 puede diseñarse mediante ingeniería en una serie de inhibidores optimizada originalmente frente a una isoforma diferente. Por ejemplo, amilorida es un mal inhibidor de NHE-3 y fue inactivo frente a este antiportador a la concentración más elevada ensayada (CI50 >100 μM); sin embargo, los análogos de este compuesto, tales como DMA y EIPA, tienen valores de CI50 para NHE-3 de 14 y 2,4 μM, respectivamente. La cinamoilguanidina S-2120 es aproximadamente 500 veces más activa frente a NHE-1 que
- 20 NHE-3; sin embargo, esta selectividad está invertida en el regioisómero S-3226. Es por tanto posible diseñar mediante ingeniería la selectividad de NHE-3 en una serie química optimizada para la potencia frente a otra isoforma antiportadora; es decir, las clases de inhibidores ilustradas en la técnica pueden modificarse adecuadamente para la actividad y la selectividad frente a NHE-3 (o, de forma alternativa NHE-2 y/o NHE-8) así como modificarse para volverse sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.
- 25



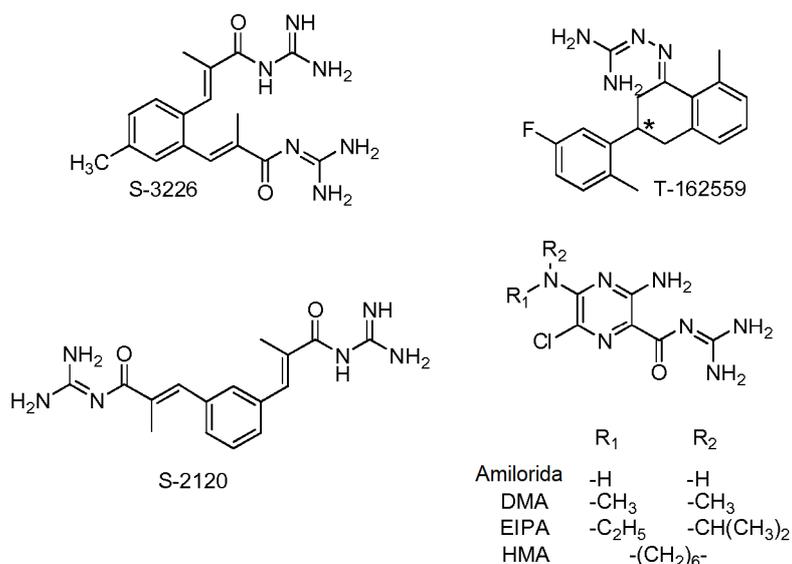


Tabla 1

Fármaco ^a	Cl ₅₀ o Ki (μM) ^b			
	NHE-1	NHE-2	NHE-3	NHE-5
Amilorida	1-1,6*	1,0**	>100*	21
EIPA	0,01*-0,02**	0,08*-0,5**	2,4*	0,42
HMA	0,013*	--	2,4*	0,37
DMA	0,023*	0,25*	14*	--
Cariporida	0,03-3,4	4,3-62	1->100	>30
Eniporida	0,005-0,38	2-17	100-460	>30
Zoniporida	0,059	12	>500*	--
BMS-284640	0,009	1800	>30	3,36
T-162559(S)	0,001	0,43	11	--
T-162559 (R)	35	0,31	>30	--
S-3226	3,6	80**	0,02	
S-2120	0,002	0,07	1,32	

* = de rata, ** = de conejo. NA = no activo
^aTabla adaptada de Masereel, B. et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 38, 547-54.
los valores de ^bK_i están en cursiva

5

Como se ha indicado anteriormente, las moléculas pequeñas inhibitoras de NHE divulgadas en el presente documento, incluyendo aquellas indicadas anteriormente, pueden modificarse sustancialmente para volverlas sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica. Por consiguiente, los compuestos, como se describen en el presente documento, se localizan eficazmente en el tracto gastrointestinal o la luz, y en una realización concreta el colon. Debido a que las diversas isoformas de NHE pueden encontrarse en muchos órganos internos diferentes (por ejemplo, cerebro, corazón, hígado, etc.), es deseable la localización de los inhibidores de NHE en la luz intestinal a fin de minimizar o eliminar los efectos sistémicos (es decir, evitar o limitar significativamente la exposición de dichos órganos a estos compuestos). Por consiguiente, la presente divulgación proporciona inhibidores de NHE, y en particular, inhibidores de NHE-3, NHE-2 y/o NHE-8, que son sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica en el tracto GI, y más específicamente sustancialmente impermeables de manera sistémica en el epitelio del intestino, como se describe adicionalmente a continuación.

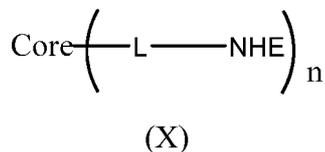
II. Estructuras polivalentes: Macromoléculas y oligómeros

20 A. Estructura general

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente divulgación comprenden una molécula pequeña inhibitora de NHE que se ha modificado o funcionalizado estructuralmente para alterar sus propiedades fisicoquímicas (mediante la unión o inclusión de un resto Z), y, más específicamente, las propiedades fisicoquímicas de la molécula de NHE-Z, volviendo esta sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de

25

manera sistémica. En realizaciones de la invención, y como se detalla adicionalmente en otra parte en el presente documento, el compuesto de NHE-Z es polivalente (es decir, un oligómero), en el que Z puede denominarse generalmente en esta realización resto "núcleo", y la molécula pequeña inhibidora de NHE puede unirse, directa o indirectamente (por medio de un resto de unión) al anterior, los compuestos polivalentes que tienen la siguiente estructura general de Fórmula (X):



en la que: el núcleo (o Z) y NHE son como se ha definido anteriormente; L es un enlace o enlazador, como se define adicionalmente en otra parte en el presente documento a continuación, y n es un número entero de 2.

en la que: L es un resto de enlace; NHE es una molécula pequeña inhibidora de NHE, cada NHE es como se ha descrito anteriormente y en detalle adicional a partir de ahora en el presente documento; y n es un entero no cero (es decir, un entero de 1).

El resto núcleo tiene dos sitios de unión a los cuales se unen las moléculas pequeñas inhibidoras de NHE, y se unen preferentemente de manera covalente, mediante un enlace o enlazador, L. El resto núcleo puede, en general, ser cualquier cosa que sirva para habilitar el compuesto general para que sea sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica (por ejemplo, un átomo, una molécula pequeña, etc.), pero preferentemente es un oligómero, un dendrímero o un resto de polímero, teniendo en cada caso más de un sitio de unión para L (y por tanto, para la molécula pequeña inhibidora de NHE). La combinación del núcleo y la molécula pequeña inhibidora de NHE (es decir, la molécula "NHE-Z") puede tener propiedades fisicoquímicas que permitan al compuesto general ser sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica.

A este respecto, aún debe indicarse además que, como se ilustra además en otra parte en el presente documento, determinados compuestos polivalentes inhibidores de NHE de la presente divulgación muestran una potencia inesperadamente mayor, como se midió mediante ensayos de inhibición (como se detalla adicionalmente en otra parte en el presente documento) y se caracterizó mediante la concentración de dicho inhibidor de NHE dando como resultado una inhibición del 50% (es decir, los valores de la CI_{50}). Se ha observado que determinadas estructuras multivalentes, representadas generalmente por la Fórmula (X), anterior, tienen un valor de la CI_{50} varias veces menor en magnitud que el de la estructura de NHE individual, o L-NHE, (que puede denominarse el "monómero" o la forma monovalente). Por ejemplo, se observaron compuestos multivalentes de acuerdo con la Fórmula (X) que tenían un valor de la CI_{50} de al menos aproximadamente 5 veces menos (es decir, una potencia de aproximadamente 5 veces más) que el monómero o forma (monovalente) (por ejemplo, Ejemplos 46 y 49). Se observaron otros compuestos multivalentes de acuerdo con la Fórmula (X) que tenían un valor de la CI_{50} de al menos aproximadamente 10 veces menos (es decir, una potencia de aproximadamente 10 veces más) que la forma monomérica (por ejemplo, Ejemplos de referencia 87 y 88).

Debe señalarse que, en una o más de las diversas alternativas ilustradas en el presente documento, las moléculas pequeñas inhibidoras adecuadas para el uso (es decir, adecuadas para la modificación o la funcionalización, a fin de volverlas sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica) pueden, en particular, seleccionarse de forma independiente entre una o más de las moléculas pequeñas descritas como benzoilguanidinas, heteroarilguanidinas, aroilguanidinas "separadoras-extensoras", guanidinas sin acilo e isómeros de acilguanidina, anteriormente, y como se describe en detalle adicional a partir de ahora en el presente documento y/o en las moléculas pequeñas detalladas en, por ejemplo: los documentos US5866610; US6399824; US6911453; US6703405; US6005010; US6887870; US6737423; US7326705; US 55824691 (WO94/026709); US6399824 (WO02/024637); US 2004/0339001 (WO02/020496); US 2005/0020612 (WO03/055490); WO01/072742; CA 2387529 (WO01021582 CA 02241531 (WO97/024113); US 2005/0113396 (WO03/051866); US2005/0020612; US2005/0054705; US2008/0194621; US2007/0225323; US2004/0039001; US2004/0224965; US2005/0113396; US2007/0135383; US2007/0135385; US2005/0244367; US2007/0270414; y CA 2177007 (EP0744397). De nuevo, debe señalarse que cuando se dice que la molécula pequeña inhibidora de NHE se selecciona de forma independiente, se pretende que, por ejemplo, la estructura oligomérica representada en la Fórmula (X) anterior puede incluir diferentes estructuras de las moléculas pequeñas de NHE, en el mismo oligómero o polímero. En otras palabras, cada "NHE" en una realización polivalente dada puede ser independientemente la misma o diferente que otros restos de "NHE" en la misma realización polivalente.

En el diseño y preparación de los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica, Los compuestos inhibidores de NHE que se pueden utilizar para los tratamientos detallados en la presente divulgación, pueden ser en algunos casos ventajosos para determinar en primer lugar un punto de unión probable en un inhibidor de NHE de molécula pequeña, donde un núcleo o enlazador puede instalarse o unirse antes de preparar una serie de compuestos candidatos multivalentes o polivalentes. Esto puede realizarse por un experto en la técnica por métodos bien conocidos instalando sistemáticamente grupos

funcionales, o grupos funcionales que muestran un fragmento del núcleo o enlazador deseado, en diversas posiciones del inhibidor de NHE de molécula pequeña y después sometiendo a ensayo estos aductos para determinar si el inhibidor modificado aún conserva las propiedades biológicas deseadas (por ejemplo, inhibición de NHE). Una comprensión de la SAR del compuesto permite también el diseño de núcleos y/o enlazadores que contribuyen positivamente a la actividad de los compuestos resultantes. Por ejemplo, la SAR de una serie de inhibidores de NHE muestra que la instalación de una piperazina *N*-alquilada contribuye positivamente a la actividad bioquímica (potencia aumentada) o a las propiedades farmacéuticas (solubilidad aumentada); a continuación puede utilizarse el resto de piperazina como el punto de unión para el núcleo o enlazador deseado mediante *N*-alquilación. De esta manera, el compuesto resultante retiene por tanto las propiedades bioquímicas o farmacéuticas favorables de la molécula pequeña precursora. En otro ejemplo, la SAR de una serie de inhibidores de NHE puede indicar que un donante de enlaces de hidrógeno es importante para la actividad o selectividad. Pueden a continuación los restos núcleo y/o enlazadores para asegurar que se retiene este donante de enlaces H. Estos núcleos y/o enlazadores pueden diseñarse adicionalmente para atenuar o potenciar el pKa del donante de enlaces H, permitiendo potencialmente mejoras en la potencia y la selectividad. En otro escenario, un anillo aromático en un inhibidor podría ser un importante farmacóforo, interactuando con la diana biológica mediante un efecto de apilado π o interacción catiónica π . Los motivos del enlazador y el núcleo pueden diseñarse de forma similar para ser isostéricos o ser sinérgicos de otra forma con las características aromáticas de la molécula pequeña. Por consiguiente, una vez que se entienden las relaciones de estructura-actividad en una serie molecular, las moléculas de interés pueden romperse en farmacóforos clave que actúan como elementos de reconocimiento molecular esenciales. Cuando se considera la instalación de un núcleo o motivo enlazador, dichos motivos pueden diseñarse para aprovechar esta SAR y pueden instalarse para ser isómeros e isoelectrónicos con estos motivos, dando como resultado compuestos que retienen la actividad biológica pero que tienen una permeabilidad significativamente reducida.

Otra manera de aprovechar la SAR de una serie de inhibidores en la instalación de grupos núcleo o enlazadores es comprender que regiones de la molécula son insensibles a los cambios estructurales. Por ejemplo, Las estructuras de rayos X de los cocrystalos de los inhibidores unidos a proteínas pueden desvelar aquellas porciones del inhibidor que se exponen al disolvente y que no están implicadas en las interacciones productivas con la diana. Dichas regiones pueden identificarse también empíricamente cuando las modificaciones químicas en estas regiones da como resultado una "SAR uniforme" (es decir, las modificaciones que aparecen tienen una mínima contribución a la actividad bioquímica). Los expertos en la materia aprovecharán con frecuencia dichas regiones para diseñar mediante ingeniería las propiedades farmacéuticas en un compuesto, por ejemplo, instalando motivos que pueden mejorar la solubilidad o potenciar las propiedades ADME. Del mismo modo, se espera que dichas regiones sean lugares ventajosos para instalar grupos núcleo o enlazadores para crear compuestos, como se describe en la presente divulgación. Se espera también que estas regiones sean sitios para añadir, por ejemplo, funcionalidades muy polares tales como ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos, y similares a fin de aumentar en gran medida la tPSA.

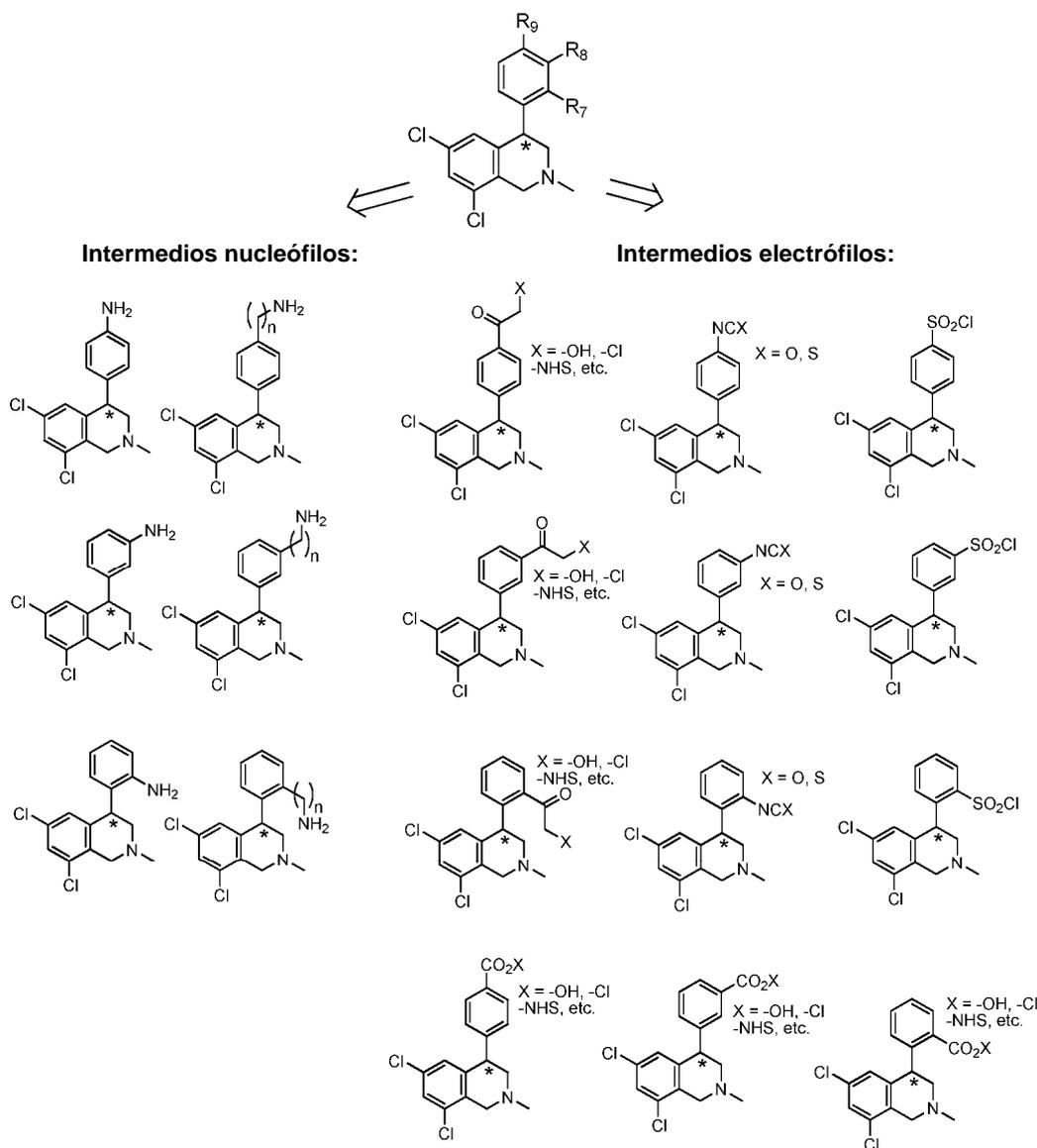
Otro aspecto que debe considerarse en el diseño de núcleos y enlazadores que presentan un inhibidor de NHE es la limitación o prevención del colapso hidrófobo. Los compuestos con funcionalidades hidrocarburo extendidas pueden colapsarse en sí mismos de forma intramolecular, provocando una barrera entálpica aumentada para la interacción con la diana biológica deseada. Por consiguiente, cuando se diseñan núcleos y enlazadores, estos se diseñan preferentemente para que sean resistentes al colapso hidrófobo. Por ejemplo, pueden instalarse restricciones conformacionales, como anillos rígidos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos rígidos en un núcleo o enlazador para aumentar la rigidez de la estructura. Pueden instalarse también o instalarse de forma alternativa enlaces insaturados, tales como alquenos y alquinos. Dichas modificaciones pueden asegurar que el compuesto inhibidor de NHE sea accesible para una unión productiva con su diana. Además, puede mejorarse la hidrofiliidad de los enlazadores añadiendo motivos donantes o aceptores de enlace de hidrógeno, o motivos iónicos, tal como aminas que están protonadas en el GI, o ácidos que están desprotonados. Dichas modificaciones aumentarán la hidrofiliidad del núcleo o enlazador y ayudan a prevenir el colapso hidrófobo. Además, dichas modificaciones también contribuirán a la impermeabilidad de los compuestos resultantes aumentando la tPSA.

Se ilustran a continuación ejemplos específicos de moléculas pequeñas inhibitoras de NHE modificadas de forma consistente con los principios detallados anteriormente. Estos restos presentan grupos funcionales que facilitan su adición a "Z" (por ejemplo, un grupo núcleo, núcleo, o grupo enlazador, L). Estos grupos funcionales pueden incluir electrófilos, que pueden reaccionar con grupos o enlazadores nucleófilos, y nucleófilos, que pueden reaccionar con núcleo o enlazadores electrófilos. Los inhibidores de NHE de molécula pequeña pueden derivarse de forma análoga con, por ejemplo, grupos de ácidos borónicos que pueden a continuación reaccionar con núcleos o enlazadores adecuados mediante reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio. El inhibidor de NHE puede contener también olefinas que pueden reaccionar a continuación con núcleos o enlazadores adecuados mediante la química de la metatesis de olefinas, o alquinos, o azidas, que pueden reaccionar a continuación con núcleos o enlazadores adecuados mediante cicloadición [2 + 3]. Un experto en la materia puede considerar varios grupos funcionales que permitirá la unión fácil y específica de una molécula pequeña inhibitora de NHE a un núcleo o enlazador deseado. Los derivados funcionalizados ilustrativos de los NHE incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:

Esquema 2

Resto inhibidor de tetrahidroisoquinolina NHE funcionalizado para presentar grupos electrófilos o nucleófilos para facilitar la reacción con núcleo y enlazadores

5



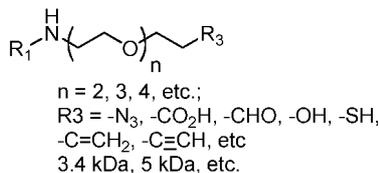
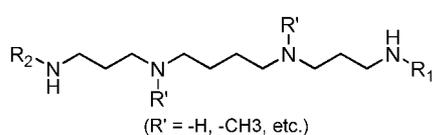
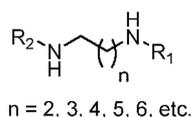
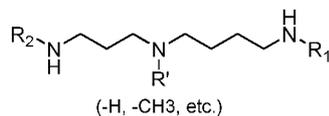
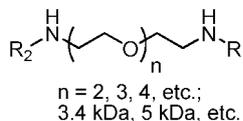
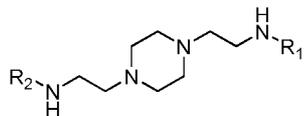
en los que las variables en las estructuras anteriormente indicadas (por ejemplo, R₇₋₉, etc.) son como se definen en la patente de Estados Unidos n.º 6.911.453.

- 10 Debe señalarse que un experto en la materia puede imaginar numerosos restos núcleo o enlazadores que pueden funcionalizarse con un electrófilo o nucleófilo adecuado. Se muestra a continuación una serie de dichos compuestos seleccionados basándose en varias consideraciones de diseño, incluyendo la solubilidad, los efectos estéricos, y su capacidad para conferir, o ser consistentes con, relaciones de estructura-actividad favorables. A este respecto, debe indicarse además, sin embargo, que las estructuras proporcionadas a continuación, y anteriormente, son únicamente a fines ilustrativos, y por tanto no deben considerarse en un sentido limitante.
- 15

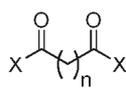
Los restos enlazadores electrófilos y nucleófilos ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, los restos enlazadores ilustrados en los ejemplos y los siguientes:

20

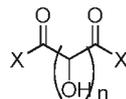
Enlazadores nucleófilos (para uso con derivados inhibidores de NHE electrófilos)



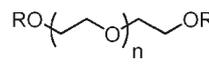
5 Enlazadores electrófilos (para uso con derivados inhibidores de NHE nucleófilos)



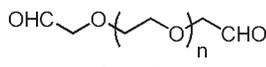
n = 0, 1, 2, 3, 4, etc.
X = -OH, -Cl, -NHS, etc



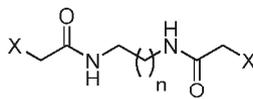
n = 1, 2, 3, 4, etc.
X = -OH, -Cl, -NHS, etc



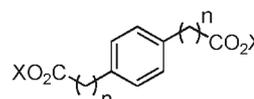
n = 2, 3, 4, etc.;
3.4 kDa, 5 kDa, etc.
R = tosilo, mesilo, etc



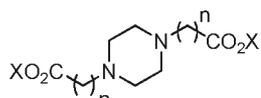
n = 2, 3, 4, etc.;
3.4 kDa, 5 kDa, etc.
R = tosilo, mesilo, etc



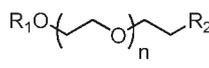
n = 2, 3, 4, 5, 6, etc.
X = -Cl, -Br, -OTs, etc.



n = 1, 2, 3, etc.
X = -Cl, -NHS, OH, etc.



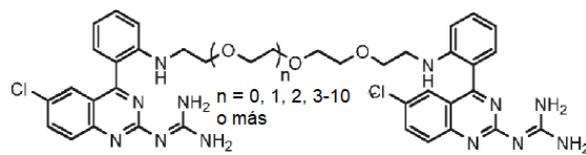
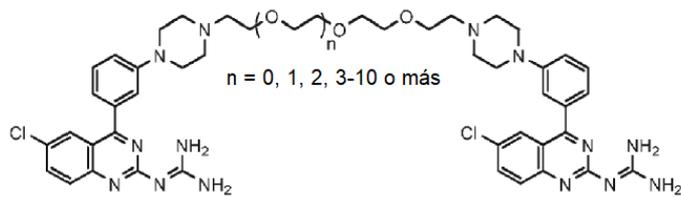
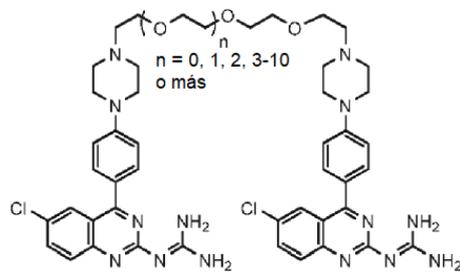
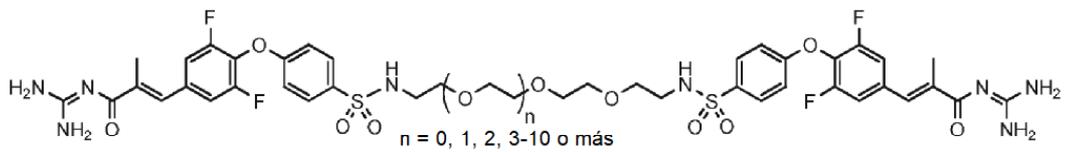
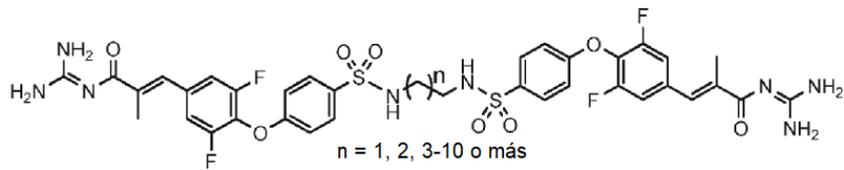
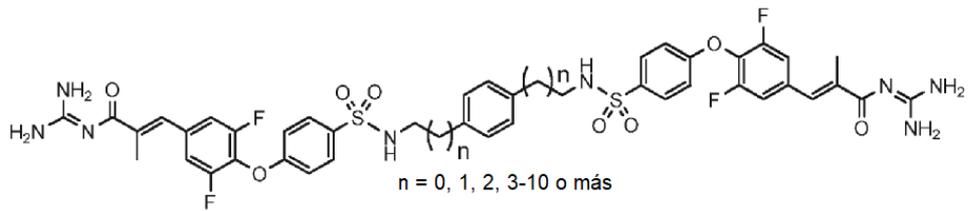
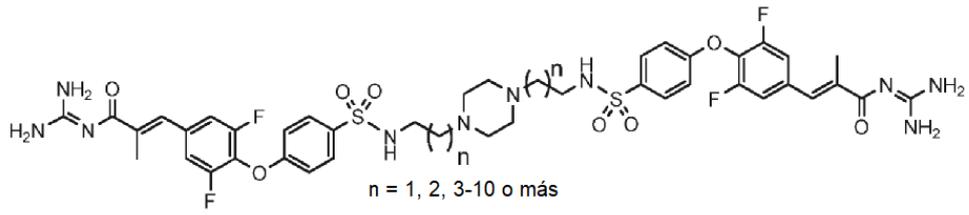
n = 1, 2, 3, etc.
X = -Cl, -NHS, OH, etc.

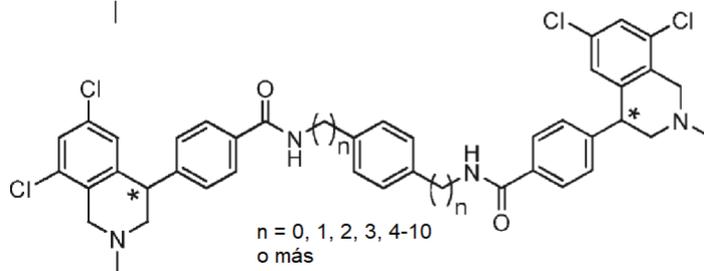
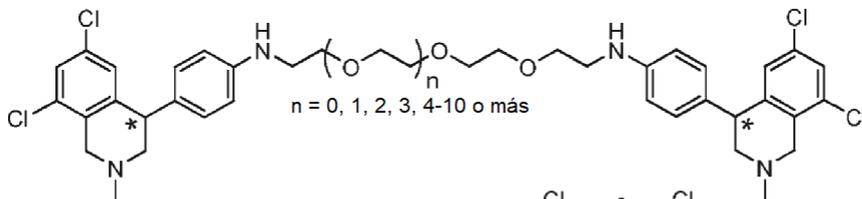
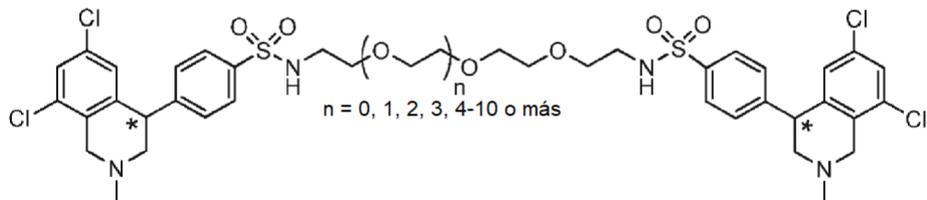
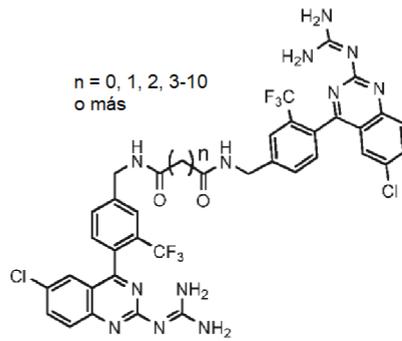
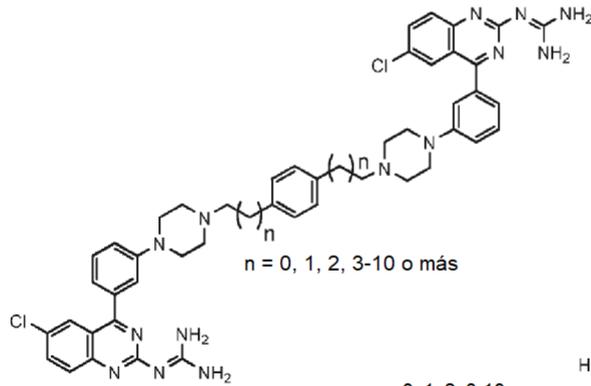
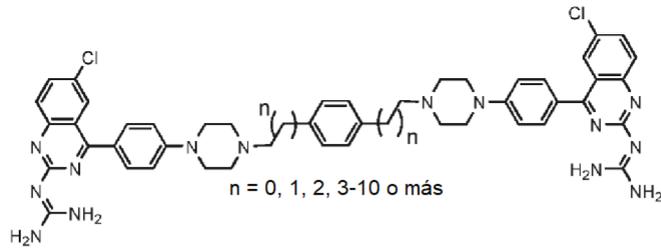


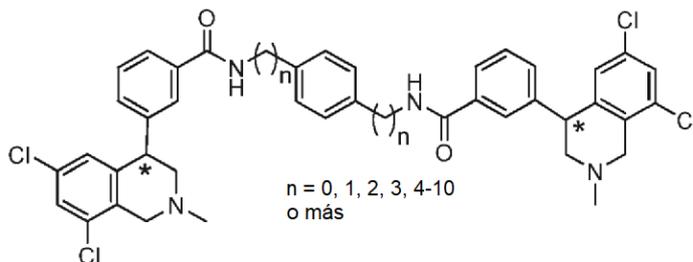
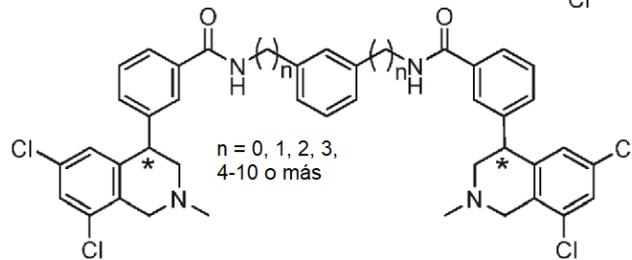
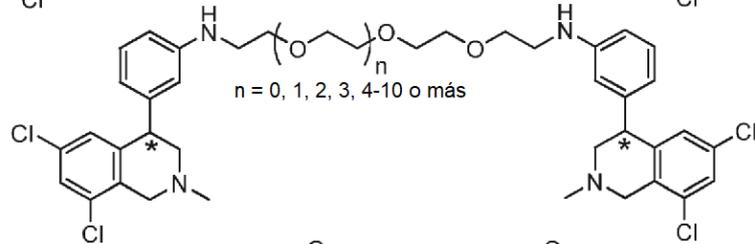
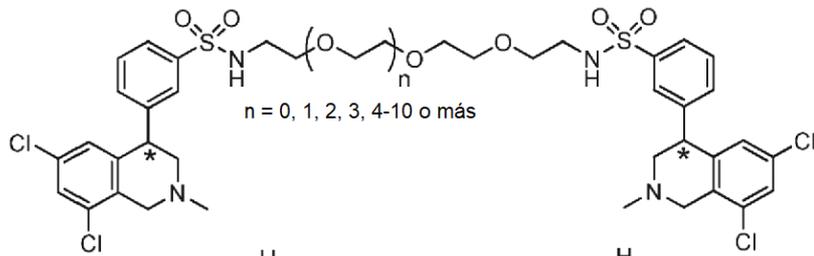
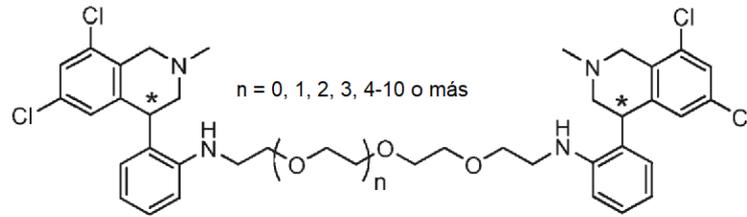
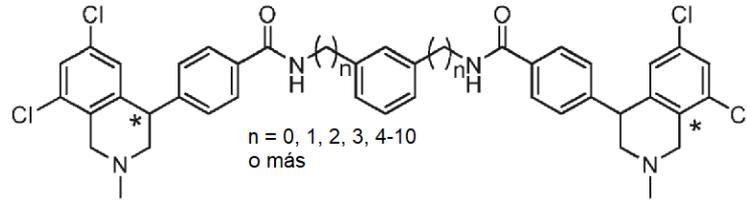
n = 2, 3, 4, etc.;
3.4 kDa, 5 kDa, etc.
R₁ = tosilo, mesilo, etc
R₂ = -N₃, -CO₂H, -CHO, -OH, -SH,
-C=CH₂, -C≡CH, etc

10 El resto del enlazador, L, en cada una de las realizaciones descritas (incluyendo realizaciones en las que una molécula pequeña inhibidora de NHE está unida a un núcleo, tal como una molécula pequeña, un resto polimérico, un resto oligomérico o un resto no repetitivo) puede ser un enlazador químico, tal como un enlace u otro resto, por ejemplo, que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 200 átomos, o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 átomos o aproximadamente 1 a aproximadamente 50 átomos, que puede ser hidrófilo y/o hidrofóbico. En una realización, el resto del enlazador puede ser un resto polimérico injertado sobre una cadena principal de polímero, por ejemplo, usando enfoques de polimerización de radicales libres vivos conocidos en la técnica. Las estructuras o restos de L preferidos también pueden seleccionarse entre, por ejemplo, oligoetilenglicol, oligopéptido, oligoetilenoimina, oligotetrametilenglicol y oligocaprolactona.

20 El NHE que inhibe la molécula pequeña, NHE, está unido a ambos extremos de la cadena polimérica. Por ejemplo, una macromolécula (por ejemplo, un polímero u oligómero) que tiene una de las siguientes estructuras a modo de ejemplo puede diseñarse y construirse como se describe en este documento:







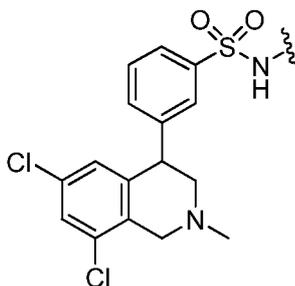
5 Debe observarse que las diversas propiedades de los oligómeros y polímeros que forman el resto del núcleo como se describe en el presente documento anteriormente pueden optimizarse para un uso o aplicación dado usando medios y principios experimentales, generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, el peso molecular total de los compuestos o estructuras presentados anteriormente en el presente documento puede seleccionarse de manera que se logre la no absorbibilidad, la persistencia de la inhibición y/o la potencia.

Además, con respecto a las realizaciones poliméricas que abarcan o incluyen los compuestos generalmente representados por la estructura de Fórmula (I) en este documento, y/o los divulgados, por ejemplo, en las numerosas patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento (véase, por ejemplo, US5866610; US6399824; US6911453; US6703405; US6005010; US6887870; US6737423; US7326705; US 55824691 (WO94/026709);
 5 US6399824 (WO02/024637); US 2004/0339001 (WO02/020496); US 2005/0020612 (WO03/055490); WO01/072742; CA 2387529 (WO01021582 CA 02241531 (WO97/024113); US 2005/0113396 (WO03/051866); US2005/0020612; US2005/0054705; US2008/0194621; US2007/0225323; US2004/0039001; US2004/0224965; US2005/0113396; US2007/0135383; US2007/0135385; US2005/0244367; US2007/0270414; y CA 2177007 (EP0744397), tales como aquellos en los que estos compuestos o estructuras son colgantes de una cadena principal o cadena polimérica, la
 10 composición de la cadena principal o cadena polimérica, así como el tamaño global o el peso molecular del polímero, y/o el número de moléculas colgantes presentes en los mismos, pueden seleccionarse de acuerdo con varios principios conocidos en la técnica a la vista de la aplicación o uso previsto.

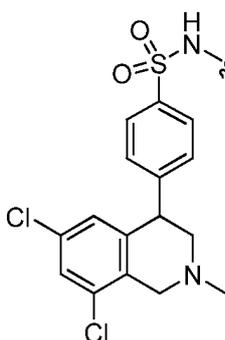
En realizaciones preferentes, el resto polimérico es estable bajo condiciones fisiológicas del tracto GI. Por "estable" se entiende que el resto polimérico no se degrada o no se degrada de manera significativa o esencialmente no se degrada en las condiciones fisiológicas del tracto GI. Por ejemplo, al menos aproximadamente un 90 %, preferentemente al menos aproximadamente un 95 %, y más preferentemente al menos aproximadamente un 98 % e incluso más preferentemente al menos aproximadamente un 99 % del resto polimérico permanece sin degradar o
 15 intacto después de al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 24 horas o al menos aproximadamente 48 horas de residencia en un tracto gastrointestinal. La estabilidad en un tracto gastrointestinal puede evaluarse usando imitaciones gastrointestinales, por ejemplo, imitaciones gástricas o imitaciones intestinales del intestino delgado, que modelan aproximadamente las condiciones fisiológicas en una o más ubicaciones en el mismo.

25 **B. Divulgaciones Particulares**

En realizaciones de la invención, la molécula pequeña que inhibe de NHE tiene una de las siguientes estructuras:



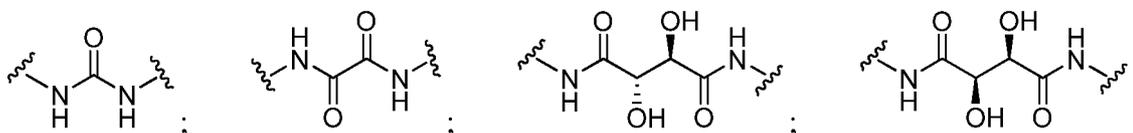
30 o

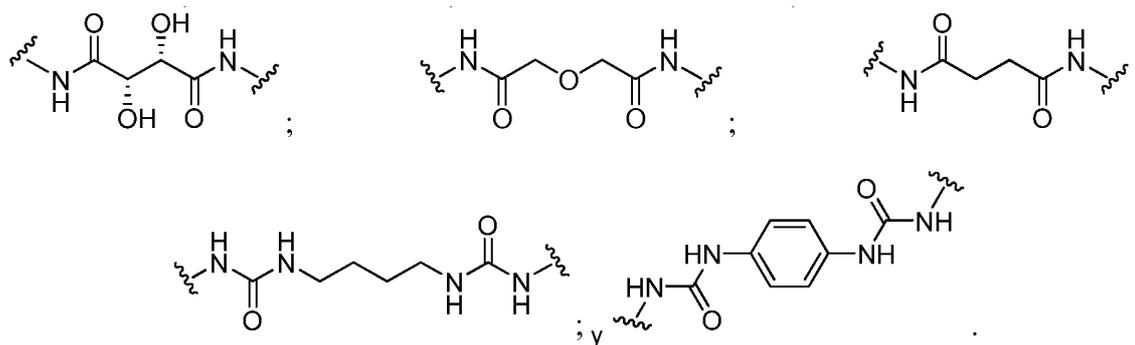


35 o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

L es un enlazador de polialquilenglicol, tal como un enlazador de polietilenglicol y n es 2.

40 En realizaciones de la invención, el núcleo se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 III. Terminología, propiedades físicas y de rendimiento

A. Terminología

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

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

20 "Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Ciano" se refiere al radical -CN .

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

"Imino" se refiere al sustituyente =NH .

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

30 "Oxo" se refiere al sustituyente =O .

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S .

35 "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que está saturada o insaturada (*es decir*, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), preferentemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

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

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

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

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

10 "Arilo" se refiere a un radical del sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

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

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

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

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

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

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

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

50 "N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un

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

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

10 "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o enlazados por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

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

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

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (*es decir*, alquilo, alquileo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos distintos de hidrógeno, tal como, pero sin limitación: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos, tal como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos, tal como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos, tal como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos, tal como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. "Sustituido" también se refiere a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de un orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo, tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; y nitrógeno en grupos, tal como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también se refiere a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" se refiere adicionalmente a cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores.

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

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

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido de forma covalente, que libera al compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que se escindan las modificaciones, ya sea mediante manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto precursor de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque no de forma limitativa, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención y similares.

La invención divulgada en el presente documento también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o a un ser humano, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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

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

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

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales

obtenidas a partir de base inorgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas incluyendo aminos sustituidas de origen natural, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, tal como amoniaco, resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzetina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

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

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

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

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

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

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

"Sustancialmente no disponible de manera sistémica" y/o "sustancialmente impermeable" como se usan en el presente documento (así como variantes de los mismos) se refiere generalmente a situaciones en las que una cantidad estadísticamente significativa, y en algunas realizaciones esencialmente todo el compuesto de la presente divulgación (que incluye el inhibidor de NHE de molécula pequeña), permanece en el lumen gastrointestinal. Por ejemplo, de acuerdo con una o más realizaciones de la presente divulgación, preferentemente al menos aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%,

aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99 %, o incluso aproximadamente el 99,5 %, del compuesto permanece en el lumen gastrointestinal. En tales casos, la localización en el lumen gastrointestinal se refiere a reducir el movimiento neto a través de la capa gastrointestinal de células epiteliales, por ejemplo, mediante transporte tanto transcelular y paracelular, así como mediante transporte activo y/o pasivo. El compuesto en tales realizaciones se ve impedido para la permeación neta de una capa de células epiteliales gastrointestinales en el transporte transcelular, por ejemplo, a través de una membrana apical de una célula epitelial del intestino delgado. El compuesto en estas realizaciones también se ve impedido para la permeación neta a través de las "uniones estrechas" en el transporte paracelular entre las células epiteliales gastrointestinales que revisten el lumen.

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

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

B. Permeabilidad

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

A la vista de lo anterior, y como se ha indicado anteriormente en el presente documento, se puede usar esencialmente cualquier molécula pequeña inhibidora de NHE conocida (descrita en el presente documento y/o en la técnica) en el diseño de una estructura molecular de un inhibidor de NHE sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, de acuerdo con la presente divulgación. Además de los parámetros indicados anteriormente, el área superficial polar molecular (es decir, "PSA"), que puede caracterizarse como la superficie que pertenece a átomos polares, es un descriptor que también se ha demostrado que está bien correlacionado con el transporte pasivo a través de las membranas y, por lo tanto, permite la predicción de las propiedades de transporte de los fármacos. Se ha aplicado con éxito para la predicción de la absorción intestinal y la penetración en monocapas de células Caco2. (Para los detalles del ensayo de penetración en monocapa de células Caco2, véase, por ejemplo, la

divulgación del modelo Caco2 proporcionada en el Ejemplo 31 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.737.423, y el texto del Ejemplo 31 en particular, que puede aplicarse, por ejemplo, para la evaluación o ensayo de los compuestos de la presente divulgación). La PSA se expresa en Å² (Angstrom cuadrados) y se calcula a partir de una representación molecular tridimensional. Actualmente hay disponible un método de cálculo rápido (véase, por ejemplo, Ertl et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 3714-3717, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento por referencia a todos los fines relevantes y consistentes) utilizando un ordenador de sobremesa y paquetes de herramientas gráficas químicas comercialmente disponibles, tal como ChemDraw. La expresión "PSA topológica" (tPSA) se ha acuñado para este método de cálculo rápido. La tPSA está bien correlacionada con los datos de absorción en seres humanos con fármacos comunes (véase, por ejemplo, por ejemplo, Tabla 2, a continuación):

Tabla 2

nombre	% de FA ^a	TPSA ^b
metoprolol	102	50,7
nordtazepam	99	41,5
diazepam	97	32,7
oxprenolol	97	50,7
fenazona	97	26,9
oxazepam	97	61,7
alprenolol	96	41,9
practolol	95	70,6
pindolol	92	57,3
ciprofloxacina	69	74,6
metolazona	64	92,5
ácido tranexámico	55	63,3
atenolol	54	84,6
sulpirida	36	101,7
manitol	26	121,4
foscarnet	17	94,8
sulfasalazina	12	141,3
olsalazina	2,3	139,8
lactulosa	0,6	197,4
rafinosa	0,3	268,7

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

Ya que hay excepciones a la "regla" de Lipinski, o el modelo de tPSA, las propiedades de permeabilidad de los compuestos de la presente divulgación pueden explorarse de manera experimental. El coeficiente de permeabilidad puede determinarse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, mediante un ensayo de permeabilidad en Caco-2 y/o usando una membrana artificial como modelo de una célula epitelial gastrointestinal. (Como se ha señalado anteriormente, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 6.737.423, Ejemplo 31 para una descripción del Modelo de Caco-2). Una membrana sintética impregnada con, por ejemplo, lecitina y/o dodecano para imitar las características de permeabilidad neta de una mucosa gastrointestinal, puede utilizarse como un modelo de mucosa gastrointestinal. La membrana puede usarse para separar un compartimento que contiene el compuesto de la presente divulgación de un compartimento donde la velocidad de permeación se va a controlar. También, pueden llevarse a cabo ensayos de permeabilidad en membrana artificial paralela (PAMPA). Tales mediciones *in vitro* pueden indicar de manera razonable la permeabilidad real *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Wohnsland et al., J. Med. Chem., 2001, 44:923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Application Note, 2002, n.º AN1725EN00, y n.º AN1728EN00)

Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos usados en los métodos de la presente divulgación

pueden tener un coeficiente de permeabilidad, P_{app} , de menos de aproximadamente 100×10^{-6} cm/s, o menos de aproximadamente 10×10^{-6} cm/s, o menos de aproximadamente 1×10^{-6} cm/s, o menos de aproximadamente $0,1 \times 10^{-6}$ cm/s, cuando se miden usando medios conocidos en la técnica (tales como, por ejemplo, el experimento de permeabilidad descrito en Wohnsland et al., J. Med. Chem., 2001, 44. 923-930).

5 Como se ha indicado anteriormente, de acuerdo con la presente divulgación, las moléculas pequeñas inhibitoras de NHE están modificadas como se ha descrito anteriormente para impedir la absorción neta a través de una capa de células epiteliales intestinales, volviéndolas sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica. En algunas divulgaciones concretas, los compuestos de la presente divulgación comprenden una molécula pequeña inhibitora de NHE enlazado, acoplada o unida de otra forma a un resto Z, que puede ser un resto de oligómero, un resto de polímero, un resto hidrófobo, un resto hidrófilo, y/o un resto cargado, que vuelve el compuesto general sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. En algunas divulgaciones, la molécula pequeña inhibitora de NHE se acopla a una porción o resto de multímero o polímero, de tal manera que la molécula de NHE-Z resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica. La porción o resto de multímero o polímero puede ser de un peso molecular mayor de aproximadamente 15 500 Dalton (Da), aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 10.000 Da o más, y en particular puede tener un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 Dalton (Da) a aproximadamente 500.000 Da, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 5000 a aproximadamente 200.000 Da, y más preferentemente puede tener un peso molecular que sea lo suficientemente elevado como para evitar cualquier absorción neta del compuesto a través de la capa de células epiteliales del intestino. Por ejemplo, una molécula pequeña inhibitora de NHE puede unirse a al menos una unidad de repetición de una porción o resto de polímero de acuerdo, por ejemplo, con la estructura de la Fórmula (XIIA) o Fórmula (XIIB), como se ilustra en el presente documento. En esta u otras divulgaciones concretas, la molécula pequeña inhibitora NHE está modificada, como se describe en el presente documento para impedir sustancialmente su absorción neta a través de una capa de células epiteliales intestinales, por ejemplo, un compuesto inhibitor de NHE enlazado, acoplado o unido de otra manera a un resto "núcleo" sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, como se ha descrito anteriormente.

30 C. Efecto inhibitor persistente

En otras realizaciones, los compuestos inhibidores de NHE sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles de manera sistémica utilizados en los métodos de tratamiento de la presente divulgación pueden presentar además un efecto inhibitor persistente. Este efecto se manifiesta por sí mismo cuando la acción inhibitora de un compuesto a una determinada concentración en equilibrio con la célula epitelial (por ejemplo, a, o por encima de su concentración inhibitora CI) no revierte a un valor inicial (es decir, un inhibitor sin transporte de sodio) después que el compuesto se agota mediante un simple lavado del contenido luminal.

Este efecto puede interpretarse como un resultado de la unión estrecha de los compuestos inhibidores de NHE a la proteína NHE en el lado apical intestinal de la célula del epitelio intestinal. La unión puede considerarse prácticamente irreversible hasta el punto que, después de que el compuesto se haya puesto en contacto con la célula del epitelio intestinal y posteriormente al lavado de dicha célula del epitelio intestinal, el flujo de transporte de sodio es aun significativamente menor que en el control sin el compuesto. Este efecto inhibitor persistente tiene la ventaja clara de mantener la actividad del fármaco en el tracto GI incluso aunque que el tiempo de residencia del compuesto activo en el tracto GI superior sea corto, y cuando ningún proceso de reciclado enterohepático es eficaz para reponer la concentración del compuesto cerca de su sitio de acción.

Dicho efecto inhibitor persistente tiene una ventaja obvia en términos de cumplimiento por el paciente, pero también en cuanto a limitar la exposición al fármaco en el interior del tracto GI.

50 El efecto de persistencia puede determinarse usando métodos *in vitro*; en un caso, las líneas de células que expresan transportadores de NHE se dividen en diferentes viales y se tratan con un compuesto inhibitor de NHE y solución de sodio para medir la velocidad de captación de sodio. Las células en un conjunto de viales se lavan durante diferentes periodos de tiempo para eliminar el inhibitor, y se repite la medida de captación de sodio después del lavado. Los compuestos que mantienen su efecto inhibitor después de múltiples/prolongadas etapas de lavado (en comparación con el efecto inhibitor medido en los viales donde no se produce el lavado) son inhibidores persistentes. El efecto de persistencia también puede caracterizarse *ex vivo* usando la técnica del saco intestinal evertido, mediante la cual se controla el transporte de Na usando un segmento extirpado de tracto GI perfundido con una solución que contiene el inhibitor y enjuagando a continuación la solución del baño con una solución de tampón libre de inhibitor. Se puede caracterizar también *in vivo* un efecto de persistencia observando el tiempo necesario para que el equilibrio de sodio vuelva a la normalidad cuando se interrumpe el tratamiento con inhibitor. El límite del método reside en el hecho de que las células apicales (y por lo tanto los transportadores de NHE apicales) se desprenden después de un periodo de 3 a 4 días, el tiempo de rotación típico de las células epiteliales intestinales. Puede lograrse un efecto de persistencia aumentando el tiempo de residencia del compuesto activo en la superficie apical de las células del epitelio intestinal; esto puede obtenerse diseñando inhibidores de antipuerto de NHE con varios restos de moléculas pequeñas inhibidores de NHE incluidos en la molécula pequeña u oligómero (en donde "varios" como se usa en el presente documento, significa al menos 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6 o

más). Los ejemplos de dichas estructuras en el contexto de los análogos del antibiótico vancomicina se proporcionan en Griffin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6517-6531. Como alternativa, el compuesto comprende grupos que contribuyen a aumentar la afinidad hacia la célula del epitelio intestinal para aumentar el tiempo de contacto con la superficie de la célula del epitelio intestinal. Dichos grupos se denominan "mucoadhesivos". Más específicamente, los restos núcleo o L pueden sustituirse por dichos grupos mucoadhesivos, tal como poliácridatos, quitosana parcialmente desacetilada o polialquilenglicol. (Véase también Patil, S.B. et al., Curr. Drug. Deliv., 2008, Oct. 5(4), págs. 312-8.)

D. Resistencia a enzimas GI

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

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

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

E. Producción de sodio y/o líquidos

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

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

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

Tambi3n debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente divulgaci3n, uno o m3s de los compuestos inhibidores de NHE (monovalentes o divalentes) detallados en el presente documento, cuando se administran tanto en solitario como en combinaci3n con uno o m3s compuestos o agentes farmac3uticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un pol3mero absorbente de fluidos) a un paciente que lo necesita a una dosis que d3 como resultado un aumento del 10 % en el contenido de agua fecal, tiene una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la Cl_{50} para NHE-3, m3s espec3ficamente, menos de aproximadamente 10X (10 veces) la Cl_{50} , y, a3n m3s espec3ficamente, menos de aproximadamente 100X (100 veces) la Cl_{50} .

Adem3s, o como alternativa, tambi3n debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente divulgaci3n, uno o m3s de los compuestos inhibidores de NHE (monovalentes o divalentes) detallados en el presente documento, cuando se administran tanto en solitario como en combinaci3n con uno o m3s compuestos o agentes farmac3uticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un pol3mero absorbente de fluidos) a un paciente que lo necesita, puede tener una $C_{m\acute{a}x}$ de menos de aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente 7,5 ng/ml, aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente 2,5 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 0,5 ng/ml, estando la $C_{m\acute{a}x}$, por ejemplo, comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml, o aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml.

Adem3s, o como alternativa, tambi3n debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente divulgaci3n, uno o m3s de los compuestos inhibidores de NHE (monovalentes o divalentes) detallados en el presente documento, cuando se administran tanto en solitario como en combinaci3n con uno o m3s compuestos o agentes farmac3uticamente activos adicionales (incluyendo, por ejemplo, un pol3mero absorbente de fluidos) a un paciente que lo necesita, puede tener una Cl_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M, aproximadamente 7,5 μ M, aproximadamente 5 μ M, aproximadamente 2,5 μ M, aproximadamente 1 μ M, o aproximadamente 0,5 μ M, estando la Cl_{50} , por ejemplo, comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, o aproximadamente 2,5 μ M a aproximadamente 7,5 μ M.

Adem3s, o como alternativa, tambi3n debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente divulgaci3n, uno o m3s de los compuestos inhibidores de NHE (monovalentes o divalentes) detallados en el presente documento, cuando se administra a un paciente que lo necesita, puede tener una relaci3n de $Cl_{50}:C_{m\acute{a}x}$, en la que Cl_{50} y $C_{m\acute{a}x}$ se expresan en t3rminos de las mismas unidades, de al menos aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 750, o aproximadamente 1000.

Adem3s, o como alternativa, tambi3n debe entenderse que, en diversas realizaciones de la presente divulgaci3n, en las que uno o m3s de los compuestos inhibidores de NHE (monovalentes o divalentes) como se detalla en el presente documento se administran por v3a oral a un paciente que los necesita, dentro del intervalo o concentraci3n terap3utica, la concentraci3n m3xima del compuesto detectada en suero, definida como $C_{m\acute{a}x}$, es menor que la concentraci3n inhibidora Cl_{50} de NHE de dicho compuesto. Como se ha indicado anteriormente, como se usa en el presente documento, se define Cl_{50} como la medida cuantitativa que indica la concentraci3n del compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad de antipuerto de Na/H mediada por NHE en un ensayo basado en c3lulas.

IV. Composiciones farmac3uticas y m3todos de tratamiento**A. Composiciones y m3todos****1. Trastornos de retenci3n de l3quidos y/o sobrecarga de sales**

Una composici3n o preparaci3n farmac3utica que puede usarse de acuerdo con la presente divulgaci3n para el tratamiento de diversos trastornos asociados a la retenci3n de l3quidos y/o sobrecarga de sales en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, hipertensi3n, insuficiencia cardiaca (en particular, insuficiencia cardiaca congestiva), enfermedad renal cr3nica, enfermedad renal terminal, enfermedad hep3tica y/o retenci3n de fluidos inducida por un agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR)) comprende, en general, el compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sist3mica de la presente divulgaci3n, as3 como otros diversos componentes opcionales como se detalla adicionalmente a continuaci3n en el presente documento (por ejemplo, excipientes farmac3uticamente aceptables, etc.). Los compuestos utilizados en los m3todos de tratamiento de la presente divulgaci3n, as3 como las composiciones farmac3uticas que los comprenden, pueden por consiguiente administrarse solos, o como parte de un protocolo o r3gimen de tratamiento que incluye la administraci3n o uso de otros compuestos beneficiosos (como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento). En algunas realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de NHE, incluyendo cualquier composici3n farmac3utica que comprenda el compuesto, se administra con un pol3mero absorbente de fluidos (como se describir3 en m3s detalle a continuaci3n).

Un "sujeto" o "mam3fero" es preferentemente un ser humano, pero tambi3n puede ser un animal que necesite

tratamiento con un compuesto de la divulgación, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

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

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

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

45 Por consiguiente, cabe destacar que la presente divulgación se dirige adicionalmente a métodos de tratamiento que implican la administración del compuesto de la presente divulgación, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. Dichos métodos pueden incluir, por ejemplo, un método para tratar la hipertensión, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición que lo comprenda. El método puede ser para reducir la sobrecarga de fluidos asociada a la insuficiencia cardiaca (en particular, insuficiencia cardiaca congestiva), comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición farmacéutica que lo comprenda. El método puede ser para reducir la sobrecarga de fluidos asociada a la enfermedad renal en etapa terminal, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición que lo comprenda. El método puede ser para reducir la sobrecarga de fluidos asociada a la terapia con agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica o una composición que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para disminuir la actividad de un transportador de NHE intestinal en un paciente, comprendiendo el método: administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, o una composición que lo comprenda.

60 2. Trastornos del tracto gastrointestinal

65 Una composición o preparación farmacéutica que puede usarse de acuerdo con la presente divulgación para el tratamiento de diversos trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento o reducción del dolor asociado a trastornos del tracto gastrointestinal, comprende, en general, cualquier molécula pequeña, que puede ser monovalente o polivalente, que sea eficaz o activa como un inhibidor de NHE y que sea sustancialmente activa en el tracto GI, en particular, el compuesto inhibidor de NHE sustancialmente impermeable o sustancialmente no

biodisponible de manera sistémica de la presente divulgación, así como otros diversos componentes opcionales como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento (por ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables, etc.). Los compuestos utilizados en los métodos de tratamiento de la presente divulgación, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden, pueden por consiguiente administrarse
5 solos, o como parte de un protocolo o régimen de tratamiento que incluye la administración o uso de otros compuestos beneficiosos (como se detalla adicionalmente en otras partes del presente documento). En algunas realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de NHE, incluyendo cualquier composición farmacéutica que comprenda el compuesto, se administra con un polímero absorbente de fluidos (como se describirá en más detalle a continuación).

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

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

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

40 Por consiguiente, cabe destacar que la presente divulgación se dirige adicionalmente a métodos de tratamiento que implican la administración del compuesto de la presente divulgación, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. Dichos métodos pueden incluir, por ejemplo, un método para aumentar la motilidad gastrointestinal en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE
45 sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprende. Además, o como alternativa, el método puede ser para disminuir la actividad de un transportador de NHE intestinal en un paciente, comprendiendo el método: administrar al paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible de manera sistémica, o una composición que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar un trastorno del tracto gastrointestinal,
50 un trastorno de la motilidad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico inducido por calcio en pacientes con osteoporosis, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con fibrosis quística, estreñimiento crónico que aparece en pacientes con enfermedad renal crónica, un trastorno funcional del tracto gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, acidez funcional, dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia no ulcerosa, gastroparesis, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica, enfermedad de Crohn, colitis
55 ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, comprendiendo el método administrar un antagonista del NHE intestinal y, de forma más específica, un compuesto, o composición inhibidora de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, por vía oral o mediante un supositorio rectal. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar o reducir el dolor, incluyendo el dolor visceral, el dolor asociado a un trastorno del tracto gastrointestinal o dolor asociado a algún otro trastorno, comprendiendo el método administrar a
60 un paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición farmacéutica que lo comprenda. Además, o como alternativa, el método puede ser para tratar la inflamación, incluyendo la inflamación del tracto gastrointestinal, por ejemplo, la inflamación asociada a un trastorno o infección del tracto gastrointestinal o algún otro trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible, o una composición
65 farmacéutica que lo comprenda.

B. Terapias de combinación

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

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

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en tratamiento combinado con un diurético. Entre los agentes analgésicos útiles se encuentran, por ejemplo: diuréticos del techo alto del asa [Furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), bumetanida (Bumex)], diuréticos de benzotiadiazida [hidroclorotiazida (Hidrodiuril), clorotiazida (Diurilo), clortalidona (Higrotón), benziazida (Aguapres), bendroflumetiazida (Naturetin), meticlorotiazida (Aguatensen), politiazida (Renese), indapamida (Lozol), ciclotiazida (Anhidron), hidroflumetiazida (Diucardin), metolazona (Diulo), quinetzona (Hydromox), triclormetiazida (Naqua)], diuréticos ahorradores de potasio [espironolactona (Aldactona), triamtereno (Direnium), amilorida (Midamor)], y diuréticos osmóticos [manitol (Osmitrol)]. Se conocen y describen en la bibliografía agentes diuréticos de diversas clases.

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

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

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

Los bloqueantes de los canales de calcio, como amlodipina (Norvasc, Lotrel), Bepridil (Vascor), Diltiazem (Cardizem, Tiazac), Felodipina (Plendilo), Nifedipina (Adalat, Procardia), Nimodipina (Nimotop), Nisoldipina (Sular), Verapamil (Calan, Isoptin, Verelan) y compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, el documento EP 625162B1, la patente de Estados Unidos n.º 5.364.842, la patente de Estados Unidos n.º 5.587.454, la patente de Estados Unidos n.º 5.824.645, la patente de Estados Unidos n.º 5.859.186, la patente de Estados Unidos n.º

5.994.305, la patente de Estados Unidos n.º 6.087.091, la patente de Estados Unidos n.º 6.136.786, los documentos WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, la patente de Estados Unidos n.º 5.795.864, la patente de Estados Unidos n.º 5.891.849, la patente de Estados Unidos n.º 6.054.429, el documento WO 97/01351 A1 se pueden usar con los compuestos de la divulgación.

5 Pueden administrarse betabloqueantes con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los betabloqueantes útiles se encuentran, por ejemplo: Acebutolol (Sectral), Atenolol (Tenormin), Betaxolol (Kerlone), Bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), Bisoprolol (Zebeta), Carteolol (Cartrol), Metoprolol (Lopressor, Toprol XL), Nadolol (Corgard), Propranolol (Inderal), Sotalol (Betapace), Timolol (Blocadren). Se describen en la bibliografía betabloqueantes de diversas clases.

15 Pueden administrarse agonistas de PPAR gamma, tal como tiazolidinonas (también denominadas glitazonas) con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los agonistas de PPAR útiles se encuentran, por ejemplo: rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos) y rivoglitazona.

Pueden administrarse antagonistas de aldosterona con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los antagonistas de aldosterona útiles se encuentran, por ejemplo: eplerenona, espironolactona, y canrenona.

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

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

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

35 Pueden administrarse diluyentes de la sangre con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los diluyentes de la sangre se encuentran, por ejemplo: warfarina (Coumadina) y heparina. Se describen en la bibliografía diluyentes de la sangre de diversas clases.

40 Pueden administrarse agentes antiplaquetarios con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los agentes antiplaquetarios útiles se encuentran, por ejemplo: inhibidores de ciclooxigenasa (Aspirina), inhibidores del receptor de adenosin difosfato (ADP) [clopidogrel (Plavix), ticlopidina (Ticlid)], inhibidores de fosfodiesterasa [cilostazol (Pletal)], inhibidores de glucoproteína IIB/IIIA [Abciximab (ReoPro), eptifibatida (Integrilina), tirofiban (Aggrastat), defibrotida], inhibidores de la recaptación de adenosina [Dipiridamol (Persantina)]. Se describen en la bibliografía agentes antiplaquetarios de diversas clases.

45 Pueden administrarse agentes reductores de lípidos con los compuestos de la divulgación en tratamiento simultáneo. Entre los agentes reductores de lípidos útiles se encuentran, por ejemplo: estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa), [atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altoprev), pravastatina (Pravachol), rosuvastatina calcio (Crestor), simvastatina (Zocor)], inhibidores de la absorción selectiva de colesterol [ezetimiba (Zetia)], resinas (secuestrantes de ácidos biliares o fármacos de unión a los ácidos biliares) [colestiramina (Questran, Questran Light, prevalite, locholest, locholest light), colestipol (Colestid), clorhidrato de colestevlam (WelChol)], fibratos (derivados del ácido fíbrico) [gemfibrozilo (Lopid), fenofibrato (Antara, Lofibra, Tricor, y Triglide), clofibrato (Atromid-S)], niacina (Ácido nicotínico). Se describen en la bibliografía agentes reductores de lípidos de diversas clases.

55 Los compuestos de la divulgación pueden usarse junto con péptidos o análogos peptídicos que activan el receptor de la guanilato ciclasa en el intestino y dan como resultado la elevación del segundo mensajero intracelular, o de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), con secreción aumentada de cloro y bicarbonato en la luz del intestino y secreción simultánea de fluidos. Los ejemplos de tales péptidos son linaclotida (Acetato de MD-1100), las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina y los péptidos bacterianos entéricos de la familia de enterotoxinas estables al calor (péptidos ST) y los descritos en los documentos US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 y US 7041786.

65 Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con agonistas del canal de cloro de tipo 2, tal como amitiza (Lubiprostona) y otros compuestos relacionados descritos en el documento US 6414016.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con agonistas del receptor de P2Y₂, tales como los descritos en los documentos EP 1196396B1 y US 6624150.

Otros agentes incluyen péptidos natriuréticos, como nesiritida, una forma recombinante de péptido natriurético del cerebro (BNP) y un péptido natriurético atrial (ANP). Los antagonistas del receptor de vasopresina, tales como tolvaptán y conivaptán pueden administrarse simultáneamente, así como aglutinantes de fosfato, tales como renagel, renleva, foslo y fosrenol. Otros agentes incluyen inhibidores del transporte de fosfato (como se describe en las Patentes de Estados Unidos N.º 4.806.532; 6.355.823; 6.787.528; 7.119.120; 7.109.184; las publicaciones de patente de Estados Unidos números 2007/021509; 2006/0280719; 2006/0217426; las publicaciones de patente internacionales WO 2001/005398, WO 2001/087294, WO 2001/082924, WO 2002/028353, WO 2003/048134, WO 2003/057225, WO2003/080630, WO 2004/085448, WO 2004/085382; las patentes europeas números 1465638 y 1485391; y la patente japonesa número 2007131532, o antagonistas del transporte de fosfato, tales como nicotinamida.

15 2. Trastornos del tracto gastrointestinal

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

El tratamiento combinado puede lograrse administrando dos o más agentes, por ejemplo, un compuesto inhibidor de NHE sustancialmente no permeable o sustancialmente no biodisponible descrito en el presente documento y un péptido o compuesto analgésico, cada uno de los cuales se formula y se administra por separado, o administrando dos o más agentes en una única formulación. Otras combinaciones están también abarcadas por el tratamiento combinado. Por ejemplo, pueden formularse dos agentes juntos y administrarse conjuntamente con una formulación separada que contenga un tercer agente. Aunque los dos o más agentes en el tratamiento combinado pueden administrarse de manera simultánea, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en minutos, horas, días, o semanas. Por tanto, los dos o más agentes pueden administrarse con una diferencia de minutos entre sí o con una diferencia de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, o 24 horas entre sí o en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí, o en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Aunque en muchos casos es deseable que los dos o más agentes usados en un tratamiento combinado estén presentes en el interior del cuerpo del paciente a la vez, esto no es necesario.

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

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

Los antagonistas y agonistas del receptor opioideo pueden administrarse con los compuestos de la descripción en tratamiento simultáneo o unirse al compuesto de la divulgación, por ejemplo, mediante un enlace covalente. Por ejemplo, los antagonistas del receptor opioideo, tal como naloxona, naltrexona, metil naloxona, nalmefeno, cipridima, beta funaltrexamina, naloxonazina, natrinodol, y nor-binaltorfimina se cree que son útiles en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (OIC). Puede ser útil formular antagonistas de opioides de este tipo en una formulación de liberación sostenida o retardada, de tal forma que la liberación inicial del antagonista es en el intestino delgado medio a distal o en el colon ascendente. Dichos antagonistas se describen en el documento US 6.734.188 (WO 01/32180 A2). El pentapéptido de encefalina (HOE825; Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-homoserina) es un agonista de los receptores μ y γ -opioideos y se cree que es útil para aumentar la motilidad intestinal (Eur. J. Pharm., 219:445, 1992), y este péptido puede usarse junto con los compuestos de la divulgación. También es útil la trimebutina, que se cree que se une a los receptores opioideos μ /delta/kappa y activa la liberación de motilina y modula la liberación de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina y glucagones. Los agonistas del receptor K-opioide, tal como fedotozina, cetociclazocina, y los compuestos descritos en el documento US 2005/0176746 (WO 03/097051 A2), pueden usarse con, o unirse a, los compuestos de la divulgación. Además, se pueden usar agonistas del receptor μ opioideo, tales como morfina, difeniloxilato, fraquefamida (H-Tyr-D-AlaPhe(F)-Phe-NH₂;

divulgados en el documento WO 01/019849 A1), y loperamida.

Tyr-Arg (kiotorfina) es un dipéptido que actúa estimulando la liberación de metencefalinas para provocar un efecto analgésico (J. Biol. Chem. 262:8165, 1987). La kiotorfina se puede usar con o unirse a los compuestos de la divulgación. Los agonistas del receptor de CKK, tal como caeruleína de anfibios y otras especies, son agentes analgésicos útiles que pueden usarse con o unirse a los compuestos de la divulgación.

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

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

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

Otros agentes analgésicos útiles incluyen agonistas de 5-HT₄, como tegaserod/zelnorm y lorexaprida. Dichos agonistas se describen en los documentos: EP1321142 A1, WO 03/053432A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1, EP 507672 A1, EP 507672 B1, patente de Estados Unidos n.º 5.510.353 y la patente de Estados Unidos n.º 5.273.983.

Los bloqueantes del canal de calcio, tal como ziconotida y los compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, el documento EP 625162B1, la patente de Estados Unidos n.º 5.364.842, la patente de Estados Unidos n.º 5.587.454, la patente de Estados Unidos n.º 5.824.645, la patente de Estados Unidos n.º 5.859.186, la patente de Estados Unidos n.º 5.994.305, la patente de Estados Unidos n.º 6.087.091, la patente de Estados Unidos n.º 6.136.786, los documentos WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, la patente de Estados Unidos n.º 5.795.864, la patente de Estados Unidos n.º 5.891.849, la patente de Estados Unidos n.º 6.054.429, el documento WO 97/01351 A1 se pueden usar con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Diversos antagonistas de los receptores de NK-1, NK-2 y NK-3 (para una revisión véase Giardina et al. 2003 Drugs 6:758) pueden usarse con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Los antagonistas del receptor de NK1, tales como: aprepitant (Merck & Co Inc), vofopitant, ezlopitant (Pfizer, Inc.), R-673 (Hoffmann-La Roche Ltd), SR-14033 y los compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, los documentos EP 873753 A1, U.S. 20010006972 A1, U.S. 20030109417 A1, el documento WO 01/52844 A1 se pueden usar con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Los antagonistas del receptor de NK-2, tal como nepadutant (Menarini Ricerche SpA), saredutant (Sanofi-Synthelabo), SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) y UK-290795 (Pfizer Inc) pueden usarse con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Los antagonistas del receptor de NK3 como osanetant (Sanofi-Synthelabo), talnetant y los compuestos relacionados descritos en, por ejemplo, los documentos WO 02/094187 A2, EP 876347 A1, WO 97/21680 A1, la patente de Estados Unidos n.º 6.277.862, WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927, y Boden et al. (J Med. Chem. 39:1664-75, 1996) se pueden usar con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina-serotonina tales como milnacipran y los compuestos relacionados en el documento WO 03/077897 A1, los antagonistas del receptor vaniloide tales como arvanilo y los compuestos relacionados descritos en el documento WO 01/64212 A1 se pueden usar con o unirse a los compuestos de la divulgación.

Los compuestos se pueden usar e tratamiento combinado con un inhibidor de fosfodiesterasa (pueden encontrarse ejemplos de dichos inhibidores en la patente de Estados Unidos n.º 6.333.354).

Los compuestos pueden usarse en solitario o en tratamiento combinado para tratar trastornos asociados a la secreción de cloruro o bicarbonato que pueden dan lugar a estreñimiento, por ejemplo, fibrosis quística.

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

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con un opioide. El uso del opioide se dirige principalmente al alivio del dolor, siendo un efecto secundario notable un trastorno GI, por ejemplo,

estreñimiento. Estos agentes funcionan uniéndose a los receptores opioideos, que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Los receptores en estos dos sistemas de órganos median los efectos tanto beneficiosos, como los efectos secundarios no deseados (por ejemplo, disminución de la motilidad intestinal y el consiguiente estreñimiento). Los opioides adecuados para su uso pertenecen normalmente a una de las siguientes clases ilustrativas: opioides naturales, alcaloides contenidos en la resina de la amapola del opio incluyendo morfina, codeína y tebaína; opioides semisintéticos, creados a partir de opioides naturales, tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina (heroína), nicomorfina, dipropanoil morfina, bencilmorfina y etilmorfina; opioides completamente sintéticos, tales como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno; péptidos opioides endógenos, producidos naturalmente en el organismo, tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas, y endomorfina.

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

Los compuestos de la divulgación pueden usarse junto con péptidos o análogos peptídicos que activan el receptor de la guanilato ciclasa en el intestino y dan como resultado la elevación del segundo mensajero intracelular, o de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), con secreción aumentada de cloro y bicarbonato en la luz del intestino y secreción simultánea de fluidos. Los ejemplos de tales péptidos son linaclotida (Acetato de MD-1100), las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina y los péptidos bacterianos entéricos de la familia de enterotoxinas estables al calor (péptidos ST) y los descritos en los documentos US 5140102, US 5489670, US 5969097, WO 2006/001931A2, WO 2008/002971A2, WO 2008/106429A2, US 2008/0227685A1 y US 7041786.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con agonistas del canal de cloro de tipo 2, tal como amitiza (Lubiprostona) y otros compuestos relacionados descritos en el documento US 6414016.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con agonistas del receptor de P2Y₂, tales como los descritos en los documentos EP 1196396B1 y US 6624150.

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

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

M, McKinzie S, Fox J, et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2004;2:895-904.

C. Tratamiento combinado de polímeros

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

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

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

En una realización de la presente divulgación, el FAP es un polímero "superabsorbente" (es decir, un hidrogel polielectrolítico ligeramente reticulado, parcialmente neutralizado, similar a los usados en pañales para bebé, productos de higiene femenina, aditivos para agricultura, etc.). Los polímeros superabsorbentes pueden fabricarse de un hidrogel de poliacrilato ligeramente reticulado. El hinchamiento del polímero se efectúa esencialmente mediante dos efectos: (i) la hidratación de la estructura del polímero y la entropía del mezclado y (ii) la presión osmótica que surge de los contraiones (por ejemplo, iones de Na) en el gel. La proporción de hinchado del gel en el equilibrio se controla mediante la resistencia elástica inherente a la red del polímero y mediante el potencial químico del fluido de baño, es decir, el gel se deshinchará a la concentración más elevada de sales ya que el electrolito de fondo reducirá la densidad de carga aparente sobre el polímero y reducirá la diferencia de concentraciones de iones libres dentro y fuera del gel, lo que aumenta la presión osmótica. La proporción de hinchado SR (g de fluido por g de polímero seco y de manera sinónima la "absorbancia de fluido") puede variar desde 1000 en agua pura hasta 30 en solución de NaCl al 0,9 % representativa del suero salino fisiológico (es decir, isotónica). La SR puede aumentar con el grado de neutralización y puede disminuir con la densidad de reticulación. La SR disminuye generalmente con una carga aplicada hasta el punto de la reducción dependiente de la fuerza del gel, es decir, la densidad de reticulación. La concentración de sales en el gel, en comparación con la solución externa, puede ser menor como resultado del efecto Donnan debido al potencial eléctrico interno.

El polímero absorbente de fluidos puede incluir poliacrilatos reticulados que son absorbentes de fluidos como los preparados a partir de monómeros α,β -etilénicamente insaturados, tal como ácidos monocarboxílicos, ácidos policarboxílicos, acrilamida y sus derivados. Estos polímeros pueden tener unidades repetidas de ácido acrílico, ácido metacrílico, sales metálicas de ácido acrílico, acrilamida, y derivados de acrilamida (como ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) junto con varias combinaciones de dichas unidades de repetición como copolímeros.

Dichos derivados incluyen polímeros acrílicos que incluyen injertos hidrófilos de polímeros, tales como alcohol polivinílico. Los ejemplos de polímeros y procesos adecuados, incluyendo procesos de polimerización de geles, para preparar dichos polímeros se describen en las patentes de Estados Unidos números 3.997.484; 3.926.891; 3.935.099; 4.090.013; 4.093.776; 4.340.706; 4.446.261; 4.683.274; 4.459.396; 4.708.997; 4.076.663; 4.190.562; 5 4.286.082; 4.857.610; 4.985.518; 5.145.906; 5.629.377 y 6.908.609 (además, véanse Buchholz, F. L. y Graham, A. T., "Modern Superabsorbent Polymer Technology," John Wiley & Sons (1998)). Una clase de polímeros preferidos para el tratamiento en combinación con los inhibidores de NHE son los polielectrolitos.

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

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

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

En algunas realizaciones, los geles absorbentes de fluidos se preparan mediante polimerización acuosa de radicales libres de acrilamida o uno de sus derivados, un reticulador (por ejemplo, metileno-bis-acrilamida) y un sistema redox iniciador de radicales libres en agua. El material se obtiene como una placa. Normalmente, la relación de hinchamiento de la poli(acrilamida) reticulada a una densidad de reticulación baja (por ejemplo, 2%-4% expresada como % en peso de metileno-bis-acrilamida) está entre 25 y 40 (F. Horkay, *Macromolecules*, 22, págs. 2007-09 (1989)). Las propiedades de hinchado de estos polímeros se han estudiado extensamente y son esencialmente las mismas de aquellos ácidos poli(acrílicos) reticulados a una concentración elevada de sales. En estas condiciones, la presión osmótica es nula debido a la presencia de contraiones y se controla el hinchado mediante la energía libre de mezclado y la energía elástica de la red. Dicho de otra manera, un gel de poli(acrilamida) reticulado de la misma densidad de reticulación que un ácido poli(acrílico) neutralizado presentará la misma relación de hinchamiento (es decir, propiedades absorbentes de fluidos) y se cree que el mismo grado de deshinchado bajo presión, que el polielectrolito reticulado a un alto contenido de sales (por ejemplo, 1 M). Las propiedades (por ejemplo, hinchado) de los hidrogeles neutros no serán sensibles al ambiente salino siempre que el polímero se mantenga en buenas condiciones de disolvente. Sin pretender mantener ninguna teoría concreta, se cree que el fluido contenido en el gel tiene la misma composición de sales que el fluido circundante (es decir, no existe reparto de sales debido al efecto Donnan).

Otra subclase de polímeros absorbentes de fluidos que pueden utilizarse son los materiales de hidrogel que incluyen polímeros de N-alquil acrilamida (por ejemplo, N-isopropilacrilamida (NIPAM)). El correspondiente hidrogel acuoso de poliNIPAM muestra una transición de temperatura a aproximadamente 35 °C. Por encima de esta temperatura, el hidrogel puede colapsarse. El mecanismo es generalmente reversible y el gel vuelve a hincharse a su proporción de hinchado original cuando la temperatura revierte a temperatura ambiente. Esto permite la producción de nanopartículas mediante polimerización en emulsión (R. Pelton, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85, págs. 1-33, (2000)). Se han notificado características de hinchado de las nanopartículas de poli-NIPAM por debajo de la temperatura de transición y son similares a las notificadas para gel a granel de poliNIPAM y equivalentes a las encontradas para poli(acrilamida) (es decir, 30-50 g/g) (W. McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, págs. 24-30 (1993); y, K. Oh, *Journal of Applied Polymer Science*, 69, págs. 109-114 (1997)).

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

Los hidrogeles macroporosos también pueden formarse usando un método mediante el cual se induce la separación

de la fase polimérica por un no disolvente. El polímero puede ser poli-NIPAM y el no disolvente utilizado puede ser glucosa (véase, por ejemplo, Z. Zhang, J. Org. Chem., 69, 23 (2004)) o NaCl (véase, por ejemplo, Cheng et al., Journal of Biomedical Materials Research - Parte A, Volumen 67, Tema 1, 1 de octubre de 2003, Páginas 96-103). La separación de fase inducida por la presencia de NaCl conduce a un aumento en la relación de hinchado. Se prefieren estos materiales si la relación de hinchado del material, SR, se mantiene en solución isotónica de sales y si los genes no colapsan con carga. La temperatura de "servicio" debe desplazarse más allá de la temperatura corporal, por ejemplo, diluyendo NIPAM en el polímero con monómero sin fenómeno de transición de temperatura.

En algunas realizaciones, el polímero absorbente de fluidos puede seleccionarse a partir de determinados polímeros de origen natural, tales como los que contienen restos de hidratos de carbono. En una realización preferida, dichos hidrogeles que contienen hidratos de carbono no son digeribles, tienen una baja fracción de material soluble y una elevada fracción de materiales formadores de gel. En algunas realizaciones, el polímero absorbente de fluidos se selecciona entre goma xantana, goma guar, goma wellan, hemicelulosas, alquilcelulosa, hidroalquilcelulosa, carboxialquilcelulosa, carragenato, dextrano, ácido hialurónico y agarosa. En una realización preferida, el polímero formador de gel es psilio. Psilio (o "ispágula") es el nombre común usado para varios miembros del género de plantas *Plantago* cuyas semillas se usan comercialmente para la producción de mucílago. Lo más preferente, el polímero absorbente de fluidos está en la fracción formadora de gel de psilio, es decir, un copolímero de sacárido neutro de arabinosa (25 %) y xilosa (75 %) como se caracteriza en (J. Marlett, Proceedings of the Nutrition Society, 62, págs. 2-7-209 (2003); y, M. Fischer, Carbohydrate Research, 339, 2009-2012 (2004)), y descrito adicionalmente en las Pat. de Estados Unidos N.º 6.287.609; 7.026.303; 5.126.150; 5.445.831; 7.014.862; 4.766.004; 4.999.200, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento a todos los fines relevantes y consistentes, y agentes que contienen psilio que no necesitan prescripción médica tales como los comercializados con el nombre comercial metamucilo (The Procter and Gamble company). Preferentemente, una forma farmacéutica que contiene psilio es adecuada para mascar, donde la acción de mascado disgrega el comprimido en partículas discretas más pequeñas, antes de tragar pero que sufre una gelificación mínima en la boca, y tiene una sensación en boca aceptable y una buena estética percibida por el paciente.

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

En algunas realizaciones, el FAP es una partícula de polisacárido en la que el componente de polisacárido incluye xilosa y arabinosa. La proporción de xilosa con respecto a arabinosa puede ser al menos de aproximadamente 3:1 en peso, como se describe en las patentes de Estados Unidos números 6.287.609; 7.026.303 y 7.014.862, cada una de las cuales se incorporan en el presente documento para todos los fines relevantes y consistentes.

Los polímeros absorbentes de fluidos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con los compuestos inhibidores de NHE o una composición farmacéutica que contiene el compuesto. El inhibidor de NHE y el FAP también puede administrarse con otros agentes incluyendo los descritos en el encabezado "Tratamientos combinados" sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Como se ha descrito anteriormente, el inhibidor de NHE puede administrarse en solitario sin el uso de polímero absorbente de fluidos para aliviar los síntomas sin provocar una diarrea o secreción de fluido fecal significativa que requeriría la administración simultánea de un polímero absorbente de fluidos.

Los polímeros absorbentes de fluidos descritos en el presente documento pueden seleccionarse para no inducir una interacción sustancial con los compuestos inhibidores de NHE o una composición farmacéutica que contiene el compuesto. Tal como se usa en el presente documento, "interacción no sustancial" significa generalmente que la administración simultánea del polímero FAP no alteraría sustancialmente (es decir, ni disminuye sustancialmente ni aumenta sustancialmente) las propiedades farmacológicas de los compuestos inhibidores de NHE administrados solos. Por ejemplo, los FAP que contienen una funcionalidad cargada negativamente, tal como carboxilatos, sulfonatos, y similares, pueden interactuar iónicamente de manera potencial con los inhibidores de NHE cargados positivamente, evitando que el inhibidor alcance su diana farmacológica. Además, puede ser posible que la forma y la disposición de funcionalidad en un FAP pueda actuar como un elemento de reconocimiento molecular, y secuestrar a los compuestos inhibidores de NHE mediante interacciones "hospedador-huésped" a través del reconocimiento de enlaces de hidrógeno específicos y/o regiones hidrófobas de un inhibidor dado. Por consiguiente, en diversas realizaciones de la presente divulgación, el polímero de FAP puede seleccionarse para la administración simultánea o su uso con un compuesto de la presente divulgación, para asegurarse de que (i) no interactúa iónicamente con o se une con el compuesto de la presente divulgación (por medio de, por ejemplo, un resto presente en el anterior que posee una carga opuesta a la de un resto en el propio compuesto), y/o (ii) no posee una carga y/o conformación estructural (o forma o disposición) que permita que se establezca una interacción "hospedador-huésped" con el compuesto de la presente divulgación (por medio de, por ejemplo, un resto presente en el anterior que pueda actuar como un elemento de reconocimiento molecular y secuestrar al inhibidor de NHE o resto inhibidor del compuesto).

D. Dosificación

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

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

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

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

La frecuencia de administración de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento puede variar de una vez al día (QD) a dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), etc., variando la frecuencia precisa de administración con, por ejemplo, la afección del paciente, la dosis, etc. Por ejemplo, en el caso de un régimen dual, el inhibidor de NHE puede tomarse una vez al día mientras que el polímero absorbente de fluido puede tomarse en cada comida (TID).

E. Modos de administración

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

Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando un compuesto de la presente descripción con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de

gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tal como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tal como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

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

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

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

F. Liberación retardada

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

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

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

A diferencia del NHE-1 expresado en el lado basolateral de las nefronas y en las células epiteliales intestinales, NHE-2 a -4 se expresan predominantemente en el lado apical de los epitelios del riñón y del tracto gastrointestinal. Diversas líneas de pruebas demuestran que NHE-3 es el principal contribuidor del Na^+ en bruto renal y de la reabsorción de fluido por el túbulo proximal. La secreción asociada de H^+ por NHE-3 en el lumen de los túbulos renales también es esencial para aproximadamente 2/3 de la reabsorción renal de HCO_3^- . La alteración completa de la función de NHE-3 en ratones causa una fuerte reducción de HCO_3^- , Na^+ y reabsorción de fluidos en el riñón, que se asocia de manera consistente con la hipovolemia y la acidosis.

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

En otra realización, los compuestos de la invención se administran al intestino delgado con poca o ninguna interacción con el tracto GI superior, como el compartimento gástrico y el duodeno. Los solicitantes descubrieron que una liberación temprana de los compuestos en el estómago o el duodeno puede tener un efecto no deseado en la secreción gástrica o secreción de bicarbonato (también citado como "volcado de bicarbonato"). En esta realización,

los compuestos se diseñan para liberarse en forma activa pasado el duodeno. Esto puede lograrse mediante una estrategia de profármaco o mediante sistemas de liberación de fármaco específicos.

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

En una estrategia de administración de fármaco, los compuestos inhibidores de NHE de la invención, se formulan en determinadas composiciones farmacéuticas para la administración oral que liberan al compuesto activo en las áreas objetivo del tracto GI, es decir, yeyuno, íleo o colon, o preferentemente el íleo distal y el colon, o aún más preferentemente el colon.
20

Son aplicables procedimientos conocidos para un experto en la materia. (Véase, por ejemplo, Kumar, P. and Mishra, B., Colon Targeted Drug Delivery Systems - An Overview, *Curr. Drug Deliv.*, 2008, 5 (3), 186-198; Jain, S. K. y Jain, A., Target-specific Drug Release to the Colon., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2008, 5 (5), 483-498; Yang, L., Biorelevant
25 Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora, *J. Control Release*, 2008, 125 (2), 77-86; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; and Bodmeier, R., Polymer Blends for Controlled Release Coatings, *J. Control Release* 2008, 125 (1), 1-15; Patel, M.; Shah, T.; y Amin, A., Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems, *Crit. Rev. Ther. Drug Carries Syst.*, 2007, 24 (2), 147-202; Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K., Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon., *J. Pharm. Sci.*, 2007, 10 (1), 86-128; Van den, M. G., Colon Drug Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*,
30 2006, 3 (1), 111-125; Basit, A. W., Advances in Colonic Drug Delivery, *Drugs* 2005, 65 (14), 1991-2007; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Polysaccharides for Colon-Targeted Drug Delivery, *Drug Deliv.* 2004, 11 (2), 129-148; Shareef, M. A.; Khar, R. K.; Ahuja, A.; Ahmad, F. J.; and Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, *AAPS Pharm. Sci.* 2003, 5 (2), E17; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Sci.* 2003, 6 (1), 33-66; y Sinha, V. R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, *Pharm. Res.* 2001, 18 (5), 557-564. Normalmente, el principio farmacéutico activo (API) está contenido en un comprimido/cápsula diseñada para liberar tal API en función del entorno (por ejemplo, el pH, actividad enzimática, la temperatura, etc.) o en función del tiempo. Un ejemplo de esta estrategia es Eudracol™ (Pharma Polymers Business Line of Degussa's Specialty Acrylics Business Unit), en la que el comprimido de núcleo que contiene API está
40 revestido con diversos recubrimientos poliméricos con perfiles de disolución específicos. La primera capa asegura que el comprimido pasa a través del estómago intacto de tal forma que continúa a través del intestino delgado. El cambio de un ambiente ácido en el estómago a un ambiente alcalino en el intestino delgado inicia la liberación de la capa protectora exterior. A medida que viaja a través del colon, la siguiente capa se hace permeable por la alcalinidad y el fluido intestinal. Esto permite que el fluido penetre en la capa interior y libere al principio activo, que se difunde desde el núcleo hacia el exterior, en el que puede absorberse por la pared intestinal. Se contemplan otros procedimientos sin apartarse del ámbito de la presente divulgación.
45

En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse con vehículos para fármacos incluyendo pectina y galactomanano, polisacáridos que son degradables por las enzimas bacterianas colónicas. (Véase, por ejemplo, Pat. de Estados Unidos n.º 6.413.494). Mientras que la pectina o el galactomanano, si se usan en solitario como vehículo para fármacos, se disuelven fácilmente en fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado, una mezcla de estos dos polisacáridos preparada a un pH de aproximadamente 7 o mayor produce un gel fuerte, elástico e insoluble que no se disuelve o disgrega en los fluidos gástricos e intestinales simulados, protegiendo de este modo a los fármacos recubiertos con la mezcla de liberarse en el tracto GI superior. Cuando la
50 mezcla de pectina y galactomanano llega al colon, se degrada rápidamente por la acción sinérgica de las enzimas bacterianas colónicas. En otro aspecto más, las composiciones de la invención pueden usarse con la matriz farmacéutica de un complejo de gelatina y un polisacárido aniónico (por ejemplo, pectinato, pectato, alginato, sulfato de condroitina, ácido poligalacturónico, goma tragacanto, goma arábiga y una mezcla de los mismos), que es degradable por enzimas colónicas (Pat. de Estados Unidos n.º 6.319.518).
55

En otras realizaciones más, los polímeros absorbentes de fluido que se administran de acuerdo con procedimientos de tratamiento de la presente descripción se formulan para proporcionar propiedades organolépticas aceptables/placenteras como sensación en la boca, sabor, y/o para evitar el hinchado/gelificación prematuro en la boca y en el esófago y que se provoque asfixia u obstrucción. La formulación puede diseñarse de tal forma que se asegure la hidratación e hinchado completo del FAP en el tracto GI y evita la formación de grumos. Las dosificaciones orales para el FAP pueden tomar varias formas, incluyendo, por ejemplo, polvo, granulados,
60

comprimidos, obleas, galletas y similares, y se administran lo más preferentemente en el intestino delgado con poca o ninguna interacción con el tracto GI superior, tal como el compartimento gástrico y el duodeno.

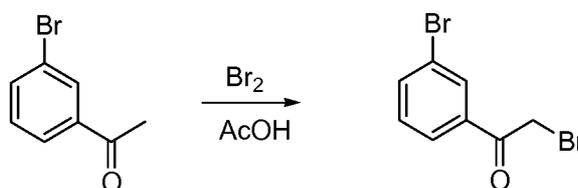
- 5 Las estrategias o procedimientos anteriormente descritos son solo algunos de los muchos procedimientos comunicados por administrar de manera selectiva un compuesto activo en la parte inferior del intestino. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente descripción.

Ejemplos

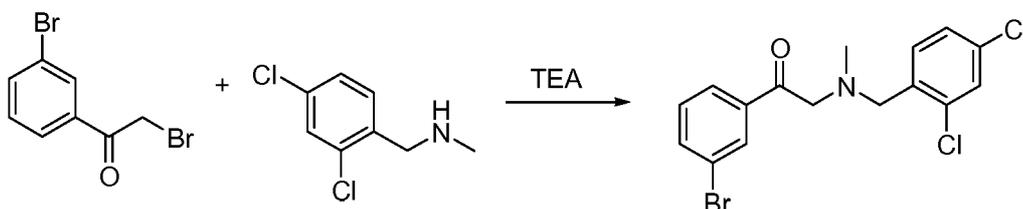
10 Síntesis de compuestos a modo de ejemplo

Ejemplo de Ref. 1

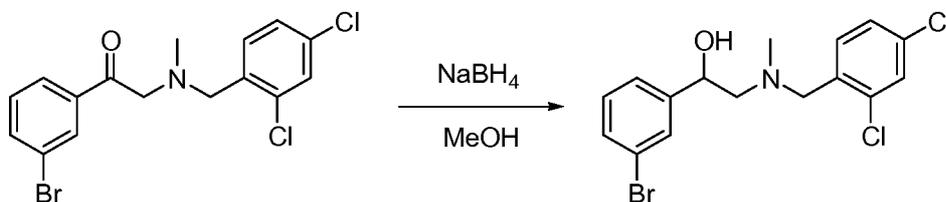
15 ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etilfosfónico



- 20 **Intermedio 1.1: 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de 1-(3-bromofenil)etanona (40 g, 202,02 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (200 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de Br₂ (32 g, 200,00 mmol) en ácido acético (50 ml) gota a gota con agitación a 60 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recristalizó a partir de éter de petróleo:acetato de etilo en la relación de 8:1. Esto dio como resultado 24 g (43 %) de 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona en forma de un sólido de color amarillo.

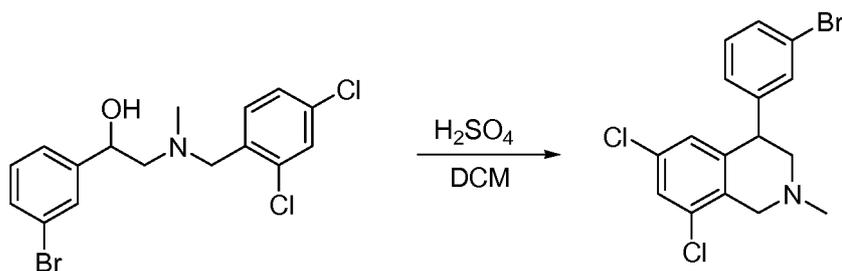


- 25 **Intermedio 1.2: 1-(3-bromofenil)-2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)etanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (55 g, 199,28 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (300 ml), TEA (40 g, 396,04 mmol, 1,99 equiv.) y (2,4-diclorofenil)-N-metilmetanamina (38 g, 201,06 mmol, 1,01 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se usó sin purificación adicional.

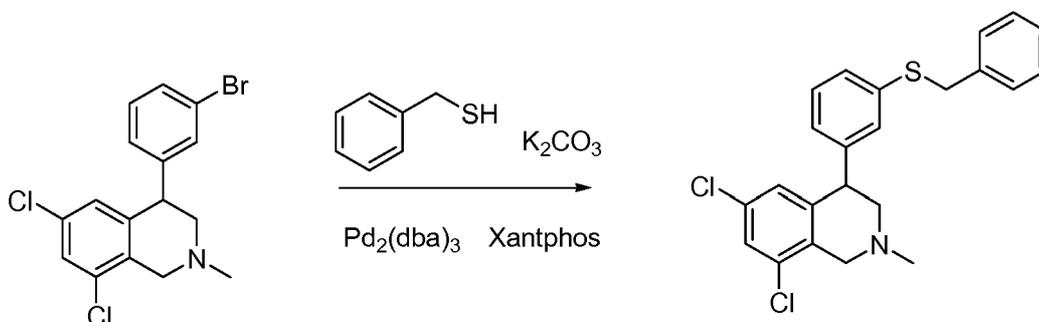


- 35 **Intermedio 1.3: 1-(3-bromofenil)-2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)etanol:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-bromofenil)etanona (77 g, 198,97 mmol, 1,00 equiv, rendimiento teórico) en metanol (300 ml). Esto se siguió de la adición de NaBH₄ (15 g, 394,74 mmol, 1,98 equiv.) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de acetona. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 50 g (65 %) de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-bromofenil)etanol en forma de un aceite de color amarillo.

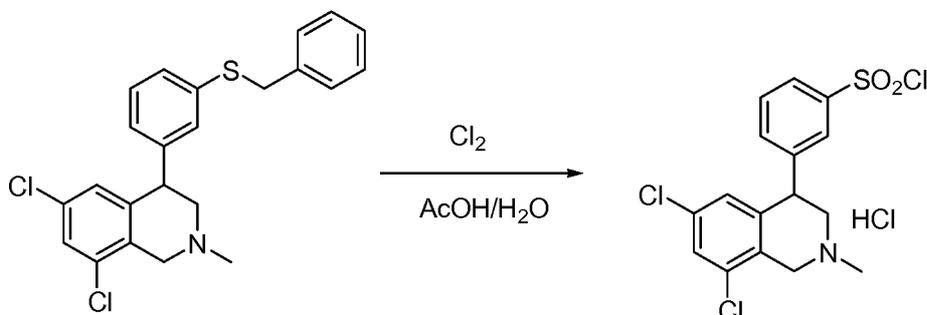
45



5 **Intermedio 1.4: 4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-bromofenil)etanol (25 g, 64,27 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml). Esto se siguió de la adición de ácido sulfúrico (100 ml) gota a gota con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua enfriada con hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con 3x300 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recrystalizó a partir de éter de petróleo:acetato de etilo en la relación de 8:1. Esto dio como resultado 15 g (63 %) de 4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un sólido de color blanco.

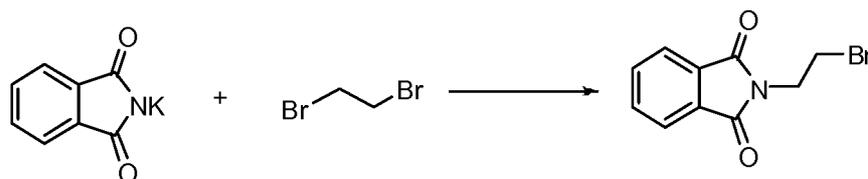


15 **Intermedio 1.5: 4-(3-(benciltio)fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de carbonato potásico (930 mg, 0,50 equiv.) en xileno (50 ml). Esto se siguió de la adición de fenilmetanotiol (2,5 g, 1,50 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. En otro matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió una solución de 4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,0 g, 1 equiv.) en xileno (50 ml), Pd₂(dba)₃ (300 mg), Xantphos (300 mg). La solución resultante se agitó durante 30 min a 25 °C y después se añadió a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó durante una noche a 140 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 2,5 g (45 %) de 4-(3-(benciltio)fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite de color amarillo.

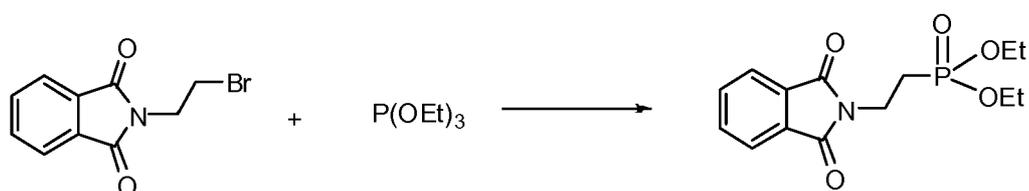


30 **Intermedio 1.6: cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso una solución de 4-(3-(benciltio)fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (8 g, 13,53 mmol, 1,00 equiv, 70 %) en ácido acético/agua (80/8 ml). Se introdujo Cl₂(g) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 5,0 g (90 %) de clorhidrato de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo en forma de un sólido de color amarillento.

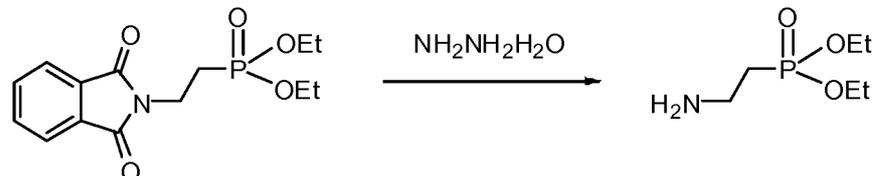
35



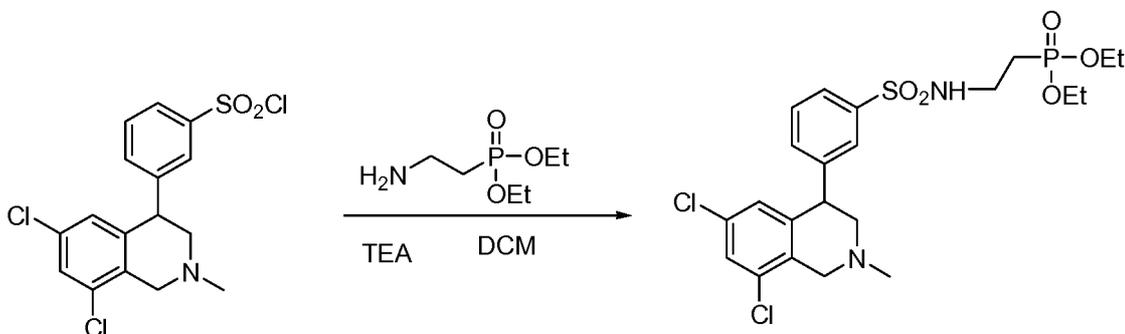
5 **Intermedio 1.7: 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona:** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 1,2-dibromoetano (30 g, 159,57 mmol, 2,95 equiv.) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Esto se siguió de la adición de ftalimida potásica (10 g, 54,05 mmol, 1,00 equiv.) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 24 h a 60 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 8 g (57 %) de 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco.



15 **Intermedio 1.8: 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (8 g, 31,50 mmol, 1,00 equiv.) y fosfito de trietilo (6,2 g, 37,35 mmol, 1,19 equiv.). La solución resultante se agitó durante 18 h a 130 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó a partir de éter:n-hexano (1:2). Esto dio como resultado 5 g (48 %) de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etilfosfonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco.

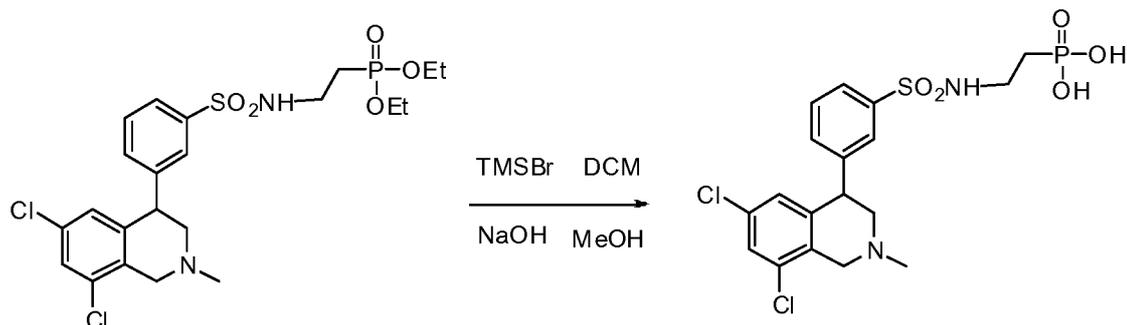


20 **Intermedio 1.9: 2-aminoetilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etilfosfonato de dietilo (5 g, 16,08 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (200 ml) e hidrato de hidrazina (8 g, 160,00 mmol, 9,95 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (9:1). Esto dio como resultado 1,5 g (51 %) de 2-aminoetilfosfonato de dietilo en forma de un aceite incoloro.



30 **Intermedio 1.10: 2-(3-(6,8-Dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-aminoetilfosfonato de dietilo (100 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) con TEA (220 mg, 2,18 mmol, 3,94 equiv.). Esto se siguió de la adición de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (300 mg, 0,60 mmol, 1,08 equiv, 78 %) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano:metanol (50:1). Esto dio como resultado 0,07 g (24 %) del compuesto del título en

forma de un aceite incoloro.

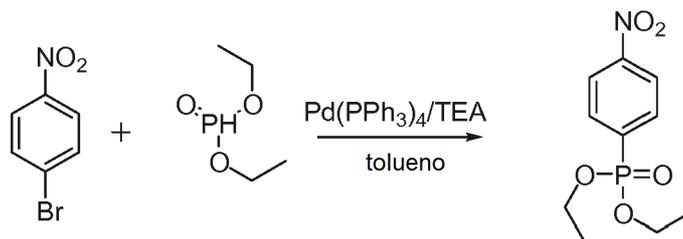


5 **Compuesto 1: ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etil-fosfónico:**

A una solución del Intermedio 1,10 (70 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (200 mg, 1,32 mmol, 10,04 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. A lo anterior se le añadió metanol. Esto se siguió de la adición de una solución de hidróxido sódico (11 mg, 0,28 mmol, 2,10 equiv.) en metanol (2 ml). La solución resultante se agitó durante un adicional de 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El sólido se secó en un horno a presión reducida. Esto dio como resultado 52,3 mg (73 %) del compuesto del título como una sal sódica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,82 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,68 (m, 2H). EM (ES, m/z): 479 [M+H]⁺.

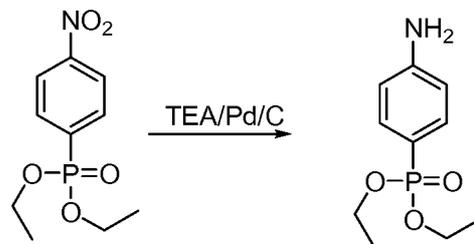
15 **Ejemplo 2**

20 **ácido 4-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)fenilfosfónico**

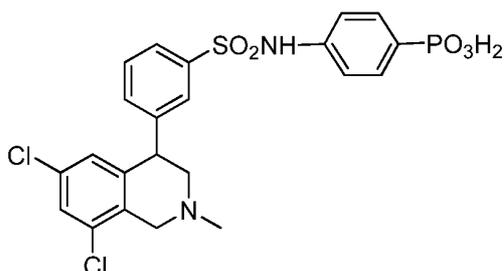


25 **Intermedio 2.1: 4-nitrofenilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de fosfonato de dietilo (3,02 g, 21,88 mmol, 1,10 equiv.) en tolueno (10 ml), Pd(PPh₃)₄ (1,15 g, 1,00 mmol, 0,05 equiv.), TEA (2,21 g, 21,88 mmol, 1,10 equiv.), 1-bromo-4-nitrobenzene (4 g, 19,90 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 h a 90 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 3,53 g (68 %) de 4-nitrofenilfosfonato de dietilo en forma de un líquido amarillo.

30



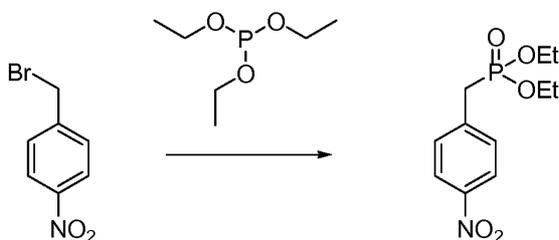
35 **Intermedio 2.2: 4-aminofenilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-nitrofenilfosfonato de dietilo (1,07 g, 4,13 mmol, 1,00 equiv.), TEA (3 ml), carbono de paladio (0,025 g). Esto se siguió de la adición de ácido fórmico (2 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después la reacción se detuvo mediante la adición de 5 ml de agua y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado resultante se extrajo con 5x10 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Esto dio como resultado 800 mg (85 %) de 4-aminofenilfosfonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco.



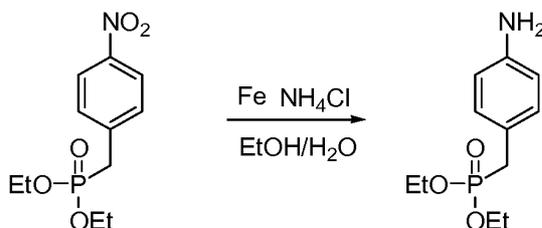
Compuesto 2: ácido 4-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil-sulfonamido)fenilfosfónico: El Compuesto 2 se preparó de una manera análoga a la del Compuesto 1 usando 4-aminofenilfosfonato de dietilo (Intermedio 2.2) como la amina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,86 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,09 (s, 3H). EM (ES, m/z): 527 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 3

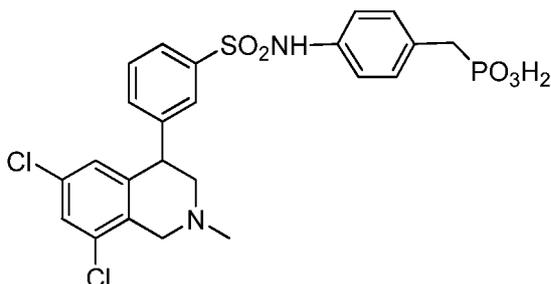
ácido 4-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil-sulfonamido)benzilfosfónico



Intermedio 3.1: 4-nitrobenzilfosfonato de dietilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (15 g, 69,77 mmol, 1,00 equiv.), fosfito de trietilo (70 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:1). Esto dio como resultado 17 g (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



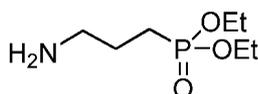
Intermedio 3.2: 4-aminobencilfosfonato de dietilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de 4-nitrobenzilfosfonato de dietilo (5 g, 18,32 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (50 ml) y se añadió una solución de NH₄Cl (2,9 g, 54,72 mmol, 2,99 equiv.) en agua (50 ml). Esto se siguió de la adición de Fe (4,1 g, 73,21 mmol, 4,00 equiv.), mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 2,5 g (56 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



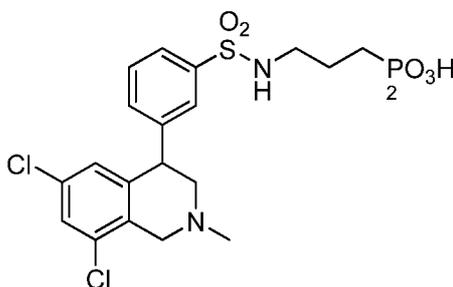
Compuesto 3: ácido 4-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)encilfosfónico: El Compuesto 3 se preparó de una manera análoga a la del Compuesto 1 usando 4-aminobencilfosfonato de dietilo (Intermedio 3.2) como la amina. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,61~7,66 (m, 1H), 7,52~7,54 (m, 2H), 7,21~7,20 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,51~4,59 (m, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,03~2,89 (m, 6H). EM (ES, m/z): 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de Ref. 4

ácido 3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propilfosfónico



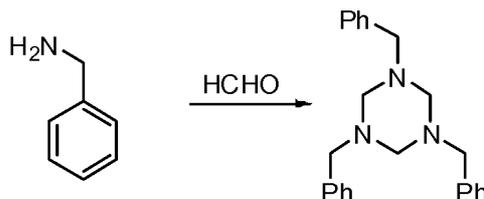
Intermedio 4.1: 3-aminopropilfosfonato de 3-dietilo: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, sustituyendo dibromoetano por dibromopropano dio el compuesto del título.



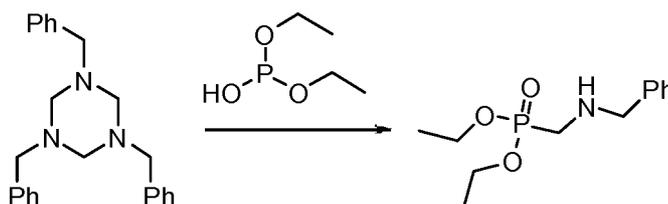
Compuesto 4 ácido 3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propilfosfónico: El Compuesto 4 se preparó de una manera análoga a la del Compuesto 1 usando 3-aminopropilfosfonato de 3-dietilo (Intermedio 4.1) como la amina. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,87 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61~7,66 (m, 1H), 7,51~7,54 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,77~4,83 (m, 1H), 4,65 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,93-2,97 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H). EM (ES, m/z): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de Ref. 5

ácido (3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metilfosfónico

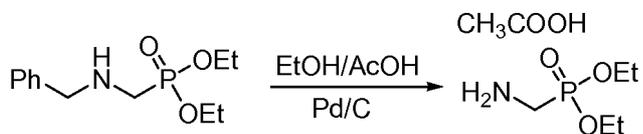


Intermedio 5.1: 1,3,5-tribencil-1,3,5-triazinano: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso bencilamina (10 g, 93,46 mmol, 1,00 equiv.), seguido de la adición de formaldehído (9,0 g, 1,20 equiv, 37 %) gota a gota con agitación a 0-10 °C. A la goma precipitada se le añadió hidróxido sódico acuoso 3 M (20 ml) y la mezcla se agitó. Después de permanecer en hielo durante 0,3 h, se añadió éter (30 ml) y la mezcla se agitó hasta que todo se disolvió. La fase acuosa se separó y se extrajo con éter. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 12 g (36 %) de 1,3,5-tribencil-1,3,5-triazinano en forma de un aceite incoloro.



Intermedio 5.2: (bencilamino)metilfosfonato de dietilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 1,3,5-tribencil-1,3,5-triazinano (3,0 g, 8,40

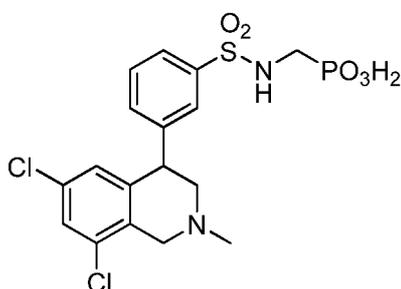
mmol, 1,00 equiv.) y fosfito de dietilo (3,5 g, 25,36 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20 a 1:1). Esto dio como resultado 2,0 g (90 %) de (bencilamino)metilfosfonato de dietilo en forma de un aceite incoloro.



5

Intermedio 5.3: Aminometilfosfonato de dietilo: Un reactor de tanque a presión de 250 ml se purgó, se enjuagó y se mantuvo con una atmósfera de hidrógeno, después, se añadió una solución de (bencilamino)metilfosfonato de dietilo (3,5 g, 13,62 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (180 ml), ácido acético (10 ml) y carbono de paladio (0,2 g, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 24 h a 50 °C a una presión de 20 atm. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 2,0 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.

10



15

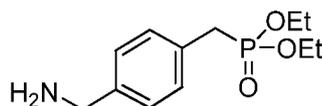
Compuesto 5: ácido (3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metil-fosfónico: El Compuesto 5 se preparó de una manera análoga a la del Compuesto 1 usando aminometilfosfonato de dietilo (Intermedio 5.3) como la amina. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63~7,66 (m, 1H), 7,57~7,61 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,80~4,89 (m, 1H), 4,55~4,67 (m, 2H), 3,83~3,89 (m, 1H), 3,55~3,66 (m, 1H), 3,02~3,11 (m, 5H). EM (ES, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo de Ref. 6

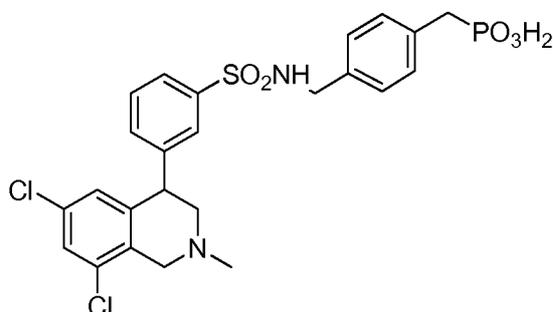
ácido 4-((3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metil)benzilfosfónico

25



Intermedio 6.1: 4-(aminometil)benzilfosfonato de 4-dietilo: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, sustituyendo dibromoetano por 1,4-bis(bromometil)benceno dio el compuesto del título.

30



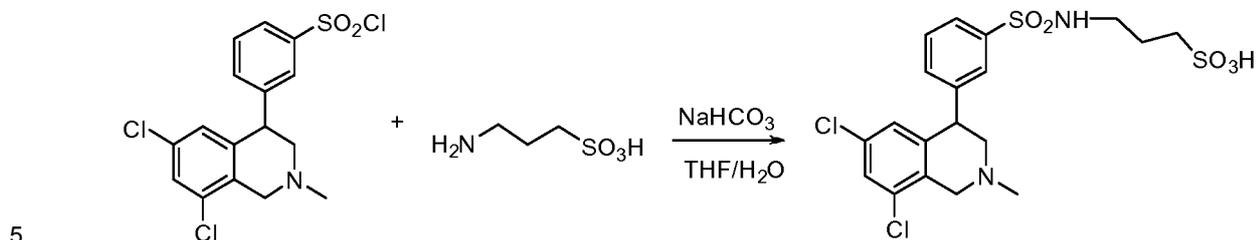
Compuesto 6 ácido 4-((3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metil)benzilfosfónico: El Compuesto 6 se preparó de una manera análoga a la del Compuesto 1 usando 4-(aminometil)benzilfosfonato de 4-dietilo (Intermedio 6,1) como la mina. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,85~7,88 (m, 1H), 7,54~7,59 (m, 2H), 7,37~7,42 (m, 2H), 7,198~7,22 (m, 2H), 7,06~7,09 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,64 (m, $J=16,2$ Hz, 1H), 4,49~4,53 (m, 1H), 4,37 (m, $J=16,5$, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,45~3,56 (m, 1H), 3,11~3,27 (m, 1H), 3,09~3,10 (m, 4H), 2,96~2,97 (m, 1H). EM (ES, m/z): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

40

Ejemplo de Ref. 7

ácido 3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propano-1-sulfónico



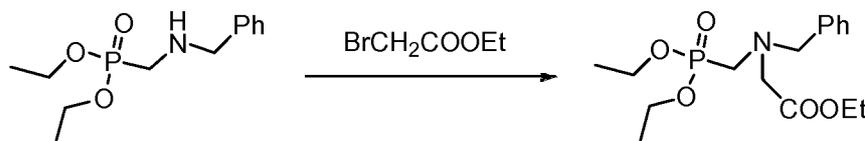
Compuesto 7: ácido 3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propano-1-sulfónico: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido 3-aminopropano-1-sulfónico (180 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano/agua (10/10 ml) con bicarbonato sódico (430 mg, 5,12 mmol). Esto se siguió de la adición de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benceno-1-sulfonilo (500 mg, 1,29 mmol, 0,99 equiv.) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno 1 M. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa para dar 26,7 mg del compuesto del título (4 %) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): 10,28 (s, 1H), 7,53~7,79 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,86~2,93 (m, 2H), 2,33~2,44 (m, 2H), 1,58~1,63 (m, 2H). EM (ES, m/z): 493 [M+H]⁺.

10

15

Ejemplo de Ref. 8

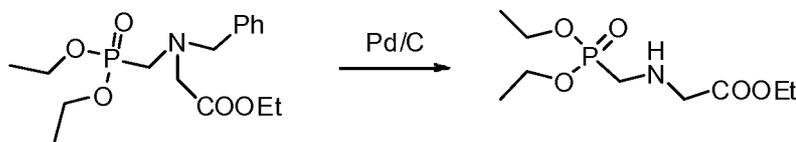
20 ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)-N-(fosfometil)fenilsulfonamido)acético



Intermedio 8.1: 2-(bencil((dietoxifosforil)metil)amino)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de (bencilamino)metilfosfonato de dietilo (intermedio 5.2) (12 g, 46,69 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (150 ml), DIEA (12 g, 2,00 equiv.). Esto se siguió de la adición de 2-bromoacetato de etilo (8,4 g, 50,30 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota con agitación. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20 a 1:5). Esto dio como resultado 8,0 g (50 %) de 2-(bencil((dietoxifosforil)metil)amino)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo.

25

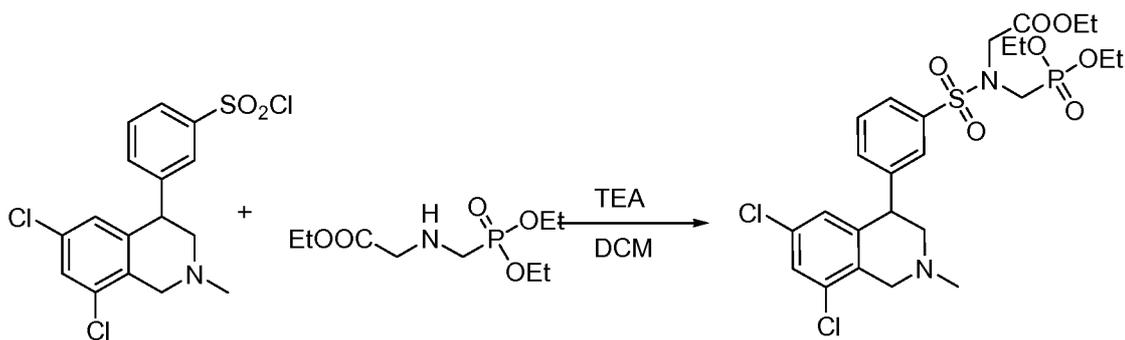
30



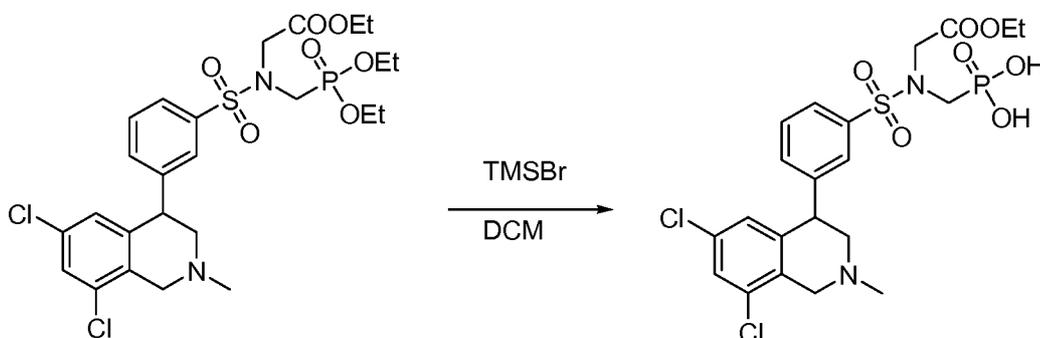
Intermedio 8.2: 2-((dietoxifosforil)metilamino)acetato de etilo. Un reactor de tanque a presión de 250 ml se purgó, se enjuagó y se mantuvo con una atmósfera de hidrógeno, después, se añadió una solución de 2-(bencil((dietoxi-fosforil)metil)amino)acetato de etilo (8,0 g, 23,32 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (180 ml), ácido acético (10 ml), Pd/C (0,9 g). La solución resultante se agitó a 20 atm durante 32 h a 50 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 6,0 g (82 %) de la sal del ácido acético de 2-((dietoxifosforil)metilamino)acetato de etilo en forma de un aceite de color pardo.

35

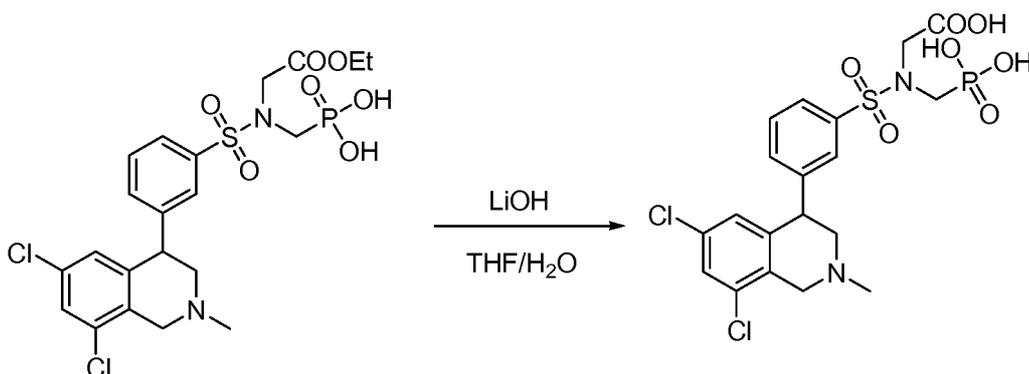
40



Intermedio 8.3: **2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-((dietoxifosforil)metilamido)fenilsulfonamido)acetato de etilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-((dietoxifosforil)metilamino)acetato de etilo (320 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv.) en piridina (10 ml). Se añadió cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (500 mg, 1,28 mmol, 1,01 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (400 mg) se purificó por HPLC preparativa para dar 200 mg (24 %) del compuesto del título en forma de una sal TFA.



Intermedio 8.4: **ácido (3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-etoxi-2-oxoetil)fenilsulfonamido)metilfosfónico:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del Intermedio 8,3 (200 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (6 ml). Se añadió bromotrimetilsilano (502 mg, 3,30 mmol, 10,01 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 180 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

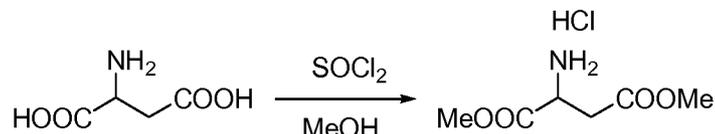


Compuesto 8: **ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(fosfometil)fenilsulfonamido)acético:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido (3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-etoxi-2-oxoetil)fenilsulfonamido)metilfosfónico (Intermedio 8.4) (180 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano/agua (5/5 ml). Esto se siguió de la adición de hidróxido de litio (39 mg, 1,62 mmol, 4,97 equiv.) en varios lotes a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno 1 M. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa dando 59,2 mg (35 %) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, DMSO+D₂O, ppm): 7,73~7,74 (m, 1H),

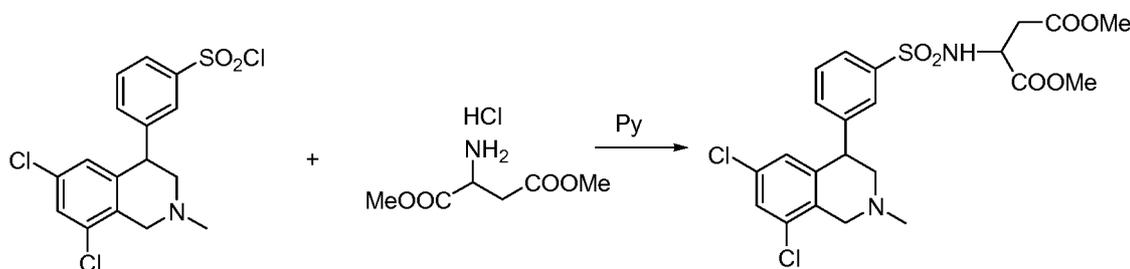
7,67~7,68 (m, 1H), 7,58~7,62 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,71~4,75 (m, 1H), 4,49 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,62~3,64 (m, 1H), 3,45~3,54 (m, 2H), 3,31~3,40 (m, 1H), 2,88 (s, 3H). EM (ES, m/z): 523 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo de Ref. 9

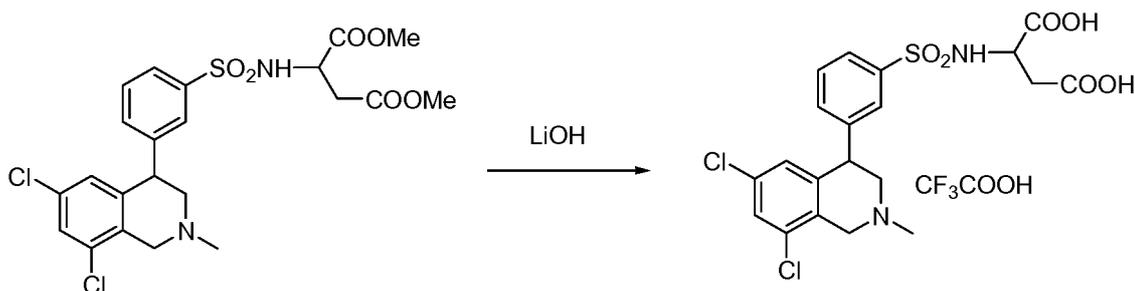
ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)succínico



10 **Intermedio 9.1: Clorhidrato de 2-aminosuccinato de dimetilo:** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 2-aminosuccínico (3 g, 22,56 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). Esto se siguió de la adición de cloruro de tionilo (10 g, 84,75 mmol, 3,76 equiv.) gota a gota con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como
15 resultado 4,2 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



20 **Intermedio 9.2: 2-(3-(6,8-Dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)succinato de dimetilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de clorhidrato de 2-aminosuccinato de dimetilo (107 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.) en piridina (5 ml). Esto se siguió de la adición de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (300 mg, 0,69 mmol, 1,27 equiv, 90%) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano:metanol (50:1). Esto dio como
25 resultado 200 mg (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro



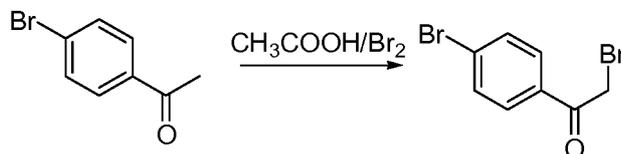
30 **Compuesto 9: ácido 2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)succínico:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del Intermedio 9,2 (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml). Esto se siguió de la adición de LiOH (23 mg, 0,96 mmol, 4,93 equiv.) en varios lotes a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. El producto en bruto (200 mg) se
35 purificó por HPLC preparativa para dar 12,1 mg (10 %) el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,89 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,64~7,52 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 4,78~4,70 (m, 2H), 4,55~4,50 (m, 1H), 4,23~4,17 (m, 1H), 3,87~3,82 (m, 1H), 3,63~3,57 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H). EM (ES, m/z): 487 $[M-CF_3COOH+H]^+$.

40

Ejemplo de Ref. 10

ácido 2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etilfosfónico

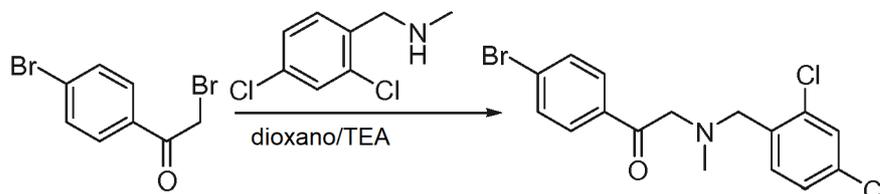
5



10

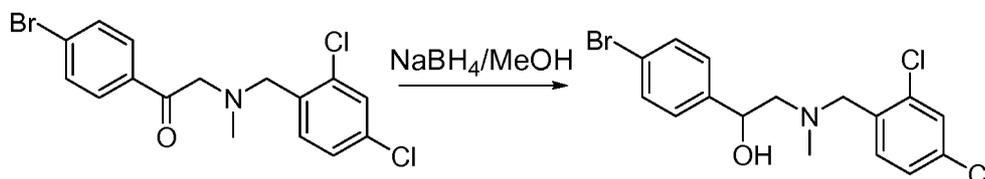
Intermedio 10.1: 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso una solución de 1-(4-bromofenil)etanona (10,0 g, 50,25 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (50 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de bromo (8,2 g, 1,05 equiv.) en ácido acético (50 ml) gota a gota con agitación a 60 °C durante 90 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recristalizó a partir de éter de petróleo:acetato de etilo en la relación de 7:1. Esto dio como resultado 9,3 g (67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15



20

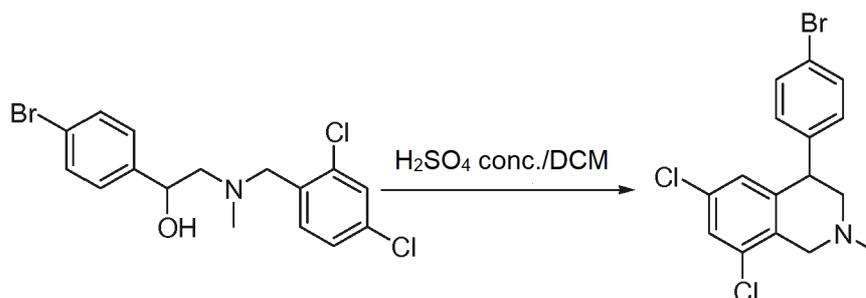
Intermedio 10.2: 1-(4-bromofenil)-2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)etanona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (9,3 g, 33,45 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (100 ml), trietilamina (5,0 g, 1,50 equiv.) y (2,4-diclorofenil)-N-metilmetanamina (6,4 g, 33,68 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se usó para la siguiente etapa directamente.



25

Intermedio 10.3: 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(4-bromofenil)etanol: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución del Intermedio 10.2 en bruto en metanol reciente (100 ml). Esto se siguió de la adición de borohidruro sódico (2,5 g, 65,79 mmol, 2,00 equiv.) en varios lotes a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se recristalizó a partir de éter de petróleo:acetato de etilo (60 ml) en la relación de 7:1. Esto dio como resultado 6,5 g (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ES, m/z): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

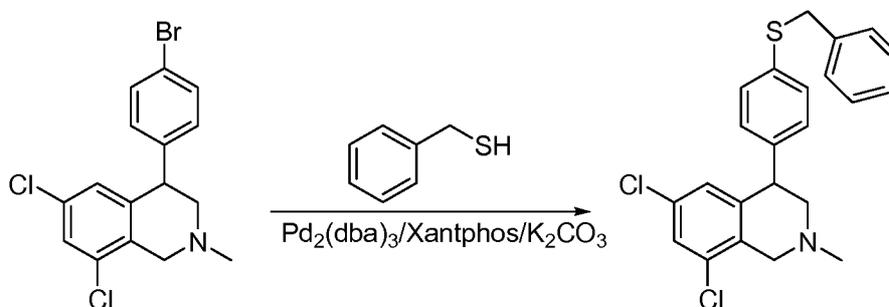
30



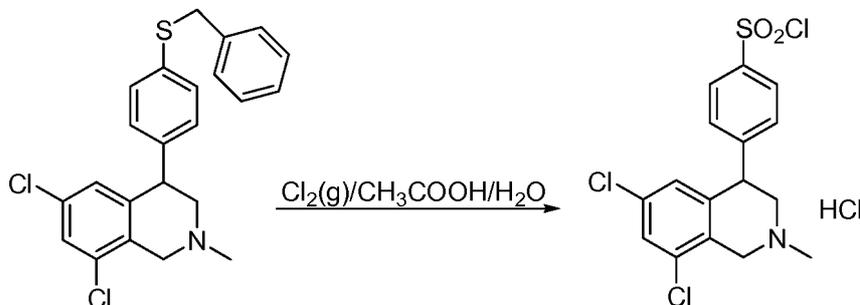
35

Intermedio 10.4: 4-(4-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(4-bromofenil)etanol (1,0

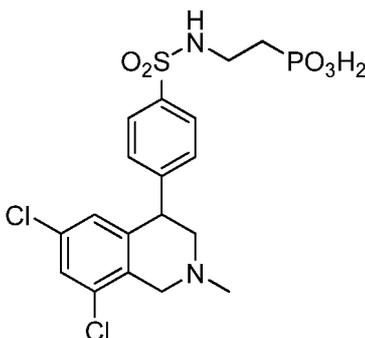
- g, 2,57 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (3 ml). Esto se siguió de la adición de H₂SO₄ conc. (2 ml) gota a gota con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 20 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 0,9 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. EM (ES, *m/z*): 372 [M+H]⁺.



- 10 **Intermedio 10.5: 4-(4-(benziltio)fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso K₂CO₃ (800 mg, 0,50 equiv.) y xileno (50 ml). Esto se siguió de la adición de fenilmetanotiol (1,75 g, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. Después la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. En otro matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-(4-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4,8 g, 0,80 equiv.), Xantphos (200 mg, 0,08 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (200 mg, 0,08 equiv.) en xileno (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se transfirió al tiolato potásico previamente formado. Después, la solución de color oscuro se purgó con nitrógeno y se calentó a 130 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:80~1:50) para proporcionar 1,8 g (30 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM (ES, *m/z*): 414 [M+H]⁺.

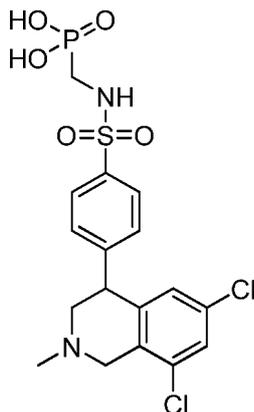


- 25 **Compuesto 10.6: cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso una solución de 4-(4-(benziltio)fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (250 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (8 ml), agua (1 ml). A lo anterior se le introdujo Cl₂(g) y la solución resultante se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 200 mg (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES, *m/z*): 390 [M-HCl+H]⁺.

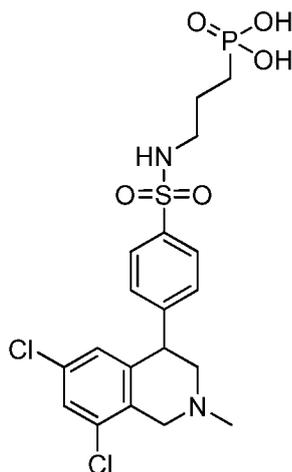


Compuesto 10: ácido 2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etilfosfónico:

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, se convirtió cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) en el compuesto 10. La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz, ppm): 7,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,58~7,51 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,89~4,80 (m, 2H), 4,56~4,51 (m, 1H), 3,95~3,90 (m, 1H), 3,69~3,65 (m, 1H), 3,21~3,10 (m, 5H), 2,01~1,89 (m, 2H). EM (ES, m/z): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 11**10 ácido (4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metilfosfónico****Compuesto 11: ácido (4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metilfosfónico:**

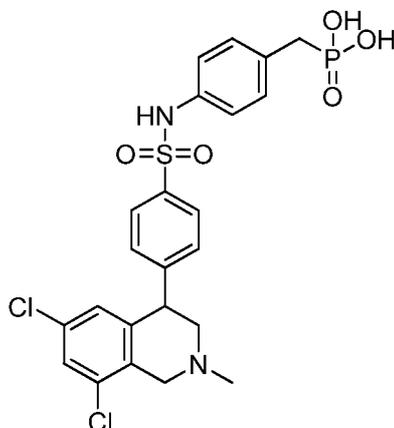
Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, se fabricó el compuesto 11 usando cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) y aminometil-fosfonato de dietilo (intermedio 5.3). La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO+D₂O, ppm): 7,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=9,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,74~4,66 (m, 1H), 4,46~4,40 (m, 1H), 3,82~3,77 (m, 1H), 3,69~3,39 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91~2,74 (m, 2H). EM 465 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 12**ácido 3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propilfosfónico****Compuesto 12: ácido 3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propilfosfónico:**

Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, se fabricó el compuesto 12 usando cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) y 3-aminopropilfosfonato de 3-dietilo (intermedio 4.1). La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,90 (d, J=8,4, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,77~4,82 (m, 1H), 4,71 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,47 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,80~3,86 (m, 1H), 3,54~3,61 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,95~2,99 (m, 2H), 1,53~1,71 (m, 4H). EM 493 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 13

ácido (4-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)fenil)metilfosfónico



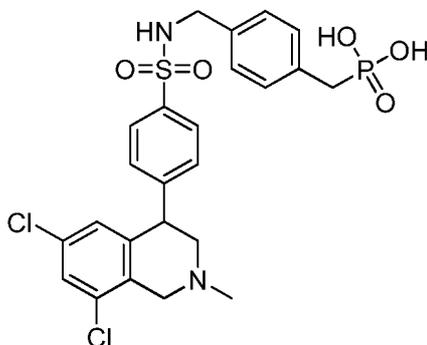
5

Compuesto 13: ácido (4-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)fenil)metilfosfónico: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, se fabricó el compuesto 13 usando cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) y 4-aminobencilfosfonato (intermedio 3.2). La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_2O , ppm): 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,46~7,46 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,71~6,71 (m, 1H), 4,36~4,40 (m, 1H), 3,65~3,80 (m, 2H), 2,95~3,01 (m, 1H), 2,72~2,79 (m, 3H), 2,41 (s, 3H). EM (ES, m/z): 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15 Ejemplo de Ref. 14

ácido (4-((4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metil)fenil)metil-fosfónico



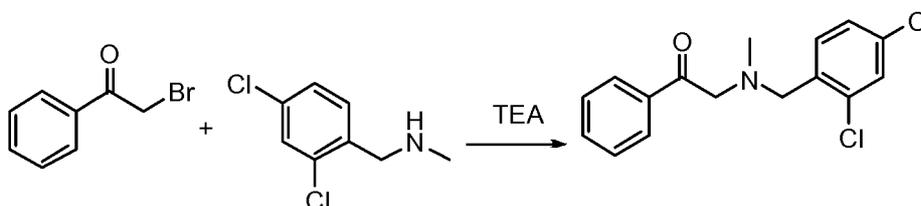
20

Compuesto 14: ácido (4-((4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)metil)fenil)metilfosfónico: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1, se fabricó el compuesto 14 usando cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) y 4-(aminometil)benzilfosfonato (intermedio 6.1). La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_2O , ppm): 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,06~7,15 (m, 4H), 6,86~6,87 (m, 1H), 4,38~4,40 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,85~2,92 (m, 3H), 2,69~2,75 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). EM (ES, m/z): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

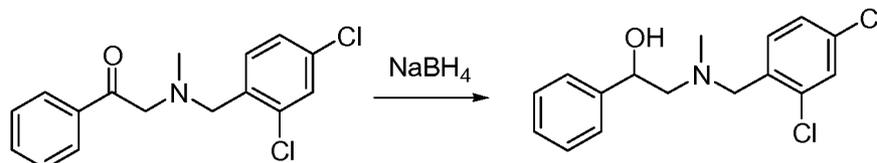
Ejemplo de Ref. 15

ácido 3,3'-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonilazanodiil)diopropanoico

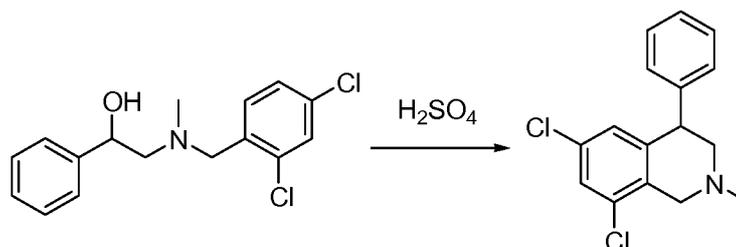


30

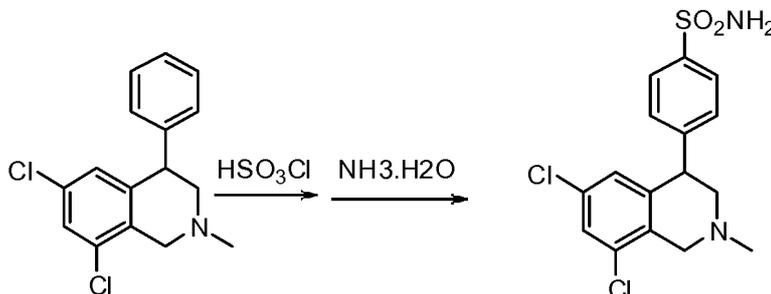
5 **Intermedio 15.1: 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-feniletanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-bromo-1-feniletanona (1 g, 5,05 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) y (2,4-diclorofenil)-N-metilmetanamina (1,1 g, 5,82 mmol, 1,15 equiv.). Se añadió gota a gota trietilamina (2 g, 19,80 mmol, 3,92 equiv.) con agitación a 20 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 20 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto dio como resultado 1,4 g (90%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



10 **Intermedio 15.2: 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-feniletanol:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-feniletanona (4,3 g, 14,01 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (50 ml). Esto se siguió de la adición de NaBH₄ (1,5 g, 39,47 mmol, 2,82 equiv.) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de acetona. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:80-1:20). Esto dio como resultado 3,4 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

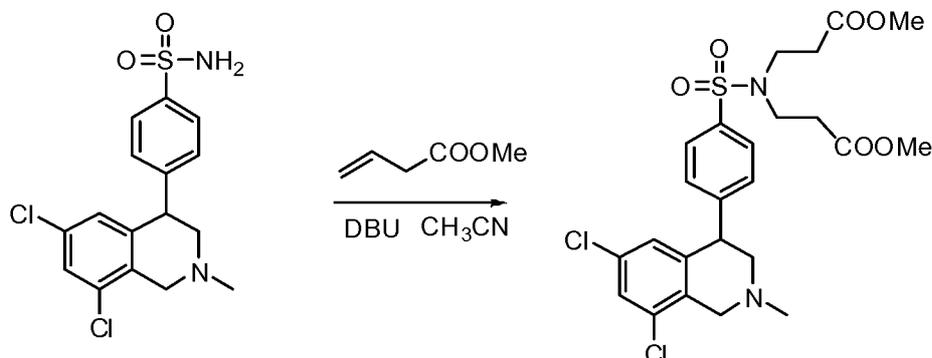


20 **Intermedio 15.3: 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-feniletanol (3,4 g, 11,00 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (15 ml). Esto se siguió de la adición de ácido sulfúrico (15 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con hidróxido sódico 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (80:1). Esto dio como resultado 1,6 g (50%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



35 **Intermedio 15.4: 4-((6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso ácido clorosulfónico (4 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,6 g, 5,5 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de agua/hielo y durante un adicional de 1 h a 25 °C en un baño de aceite. A esto se le añadió ácido clorosulfónico (16 ml) gota a gota a 25 °C. La solución resultante se agitó durante un adicional de 1 h a 25 °C. A la mezcla resultante enfriada a 0 °C y se le añadió gota a gota amoníaco acuoso (120 ml). La solución resultante se agitó durante un adicional de 3 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto en bruto (0,5 g) se purificó por HPLC preparativa para dar 53 mg (3 %)

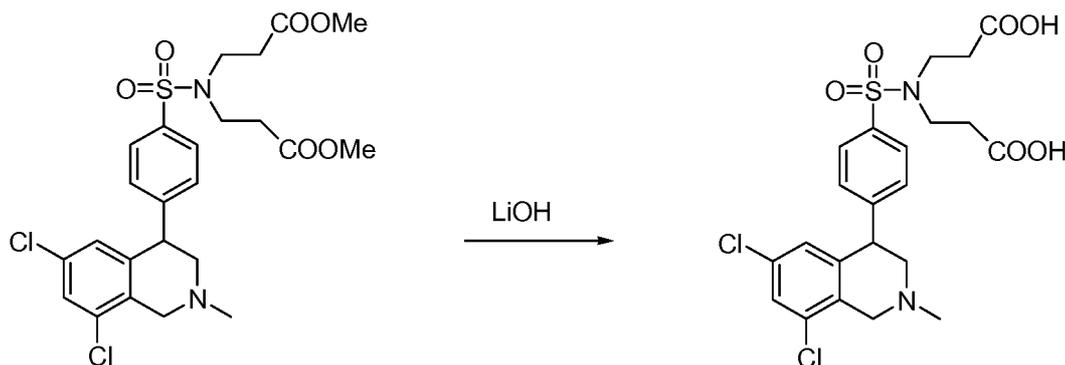
del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (1H, m), 6,77 (1H, s), 4,87 (1H, s), 4,39 (1H, s), 3,69 (2H, m), 2,98 (1H, t), 2,67 (1H, dd), 2,55 (3H, s). EM (ES, m/z): 371 [M+H]⁺.



5

Intermedio 15.5: **3,3'-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonilazanodiil)diopropanoato de dimetilo:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 15,4, 100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió but-3-enoato de metilo (40 mg, 0,40 mmol, 1,48 equiv.), junto con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 20 mg, 0,13 mmol, 0,49 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 25 °C en un baño de aceite. La retirada el disolvente al vacío dio el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

10



15

Compuesto 15: **ácido 3,3'-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonilazanodiil)diopropanoico:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución del Intermedio 15.5 (140 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv, rendimiento teórico) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml). Se añadió LiOH (20 mg, 0,83 mmol, 3,23 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1-20:1). Esto dio como resultado 0,015 g (11 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,84 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,39 (t, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,47 (m, 6H). EM (ES, m/z): 515 [M+H]⁺.

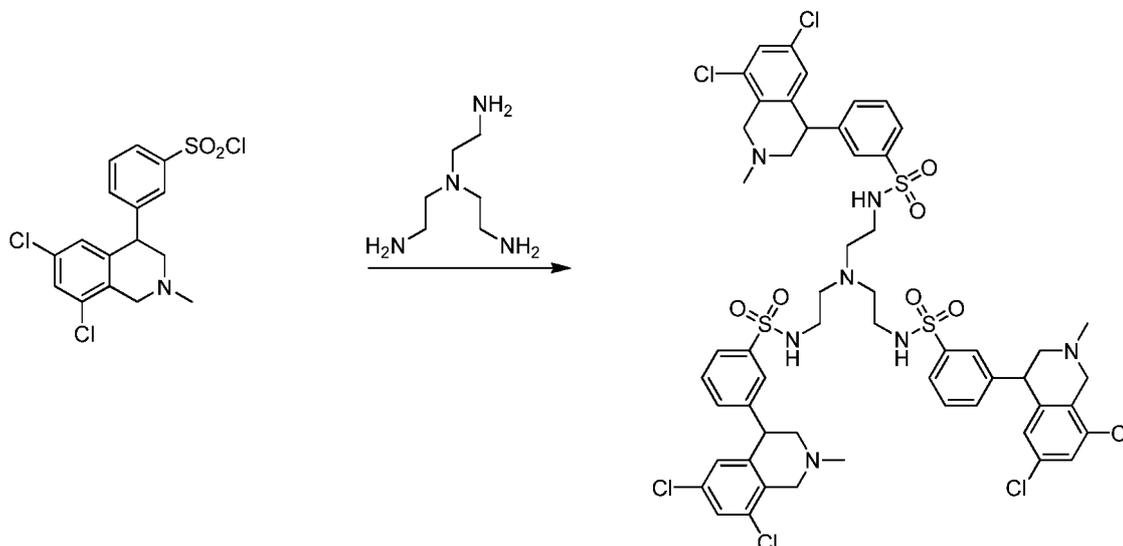
20

25

Ejemplo de Ref. 16

N,N',N''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

5

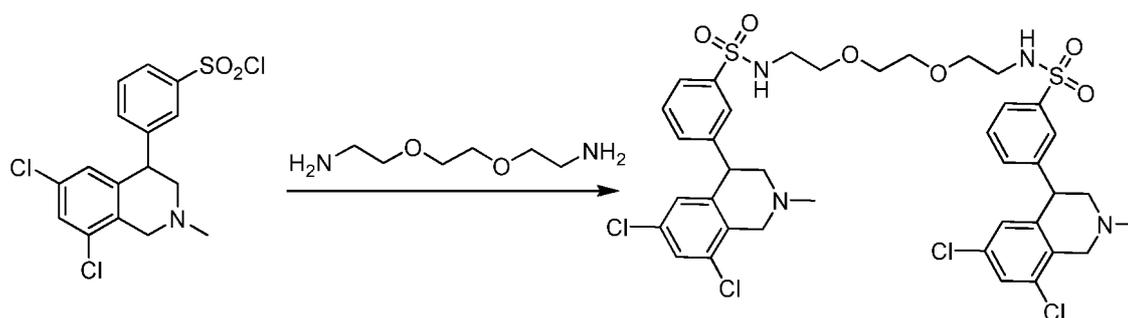
**Compuesto 16: N,N',N''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida):**

10 A una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benceno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (100 mg, 0,235 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron TEA (94,94 mg, 0,94 mmol) y una solución de N1,N1-bis(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (11,45 mg, 0,0783 mmol) en 0,1 ml de DMF. La reacción se agitó durante 40 minutos, momento en el cual la CLEM indicó que no quedaba material de partida. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en ácido acético al 50 % en agua y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (25,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,90 (m a, 8H), 3,26 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (m, 2H). EM (m/z): 1210,01 (M+H).

Ejemplo de Ref. 17

N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

20

**Compuesto 17: N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida):**

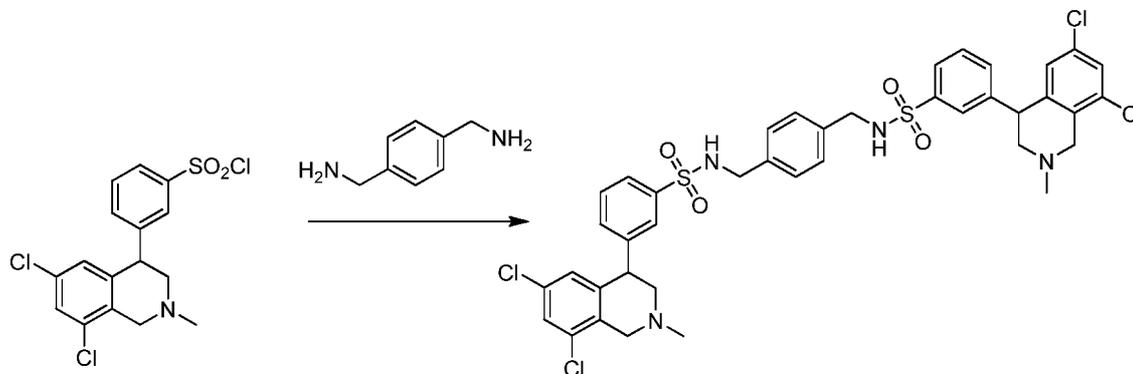
25 A una solución de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanamina (26,17 mg, 0,176 mmol) en cloroformo (0,223 ml) a 0 °C se le añadieron diisopropiletilamina (DIEA, 182 mg, 1,412 mmol) y una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benceno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (150 mg, 0,353 mmol) en cloroformo (0,706 ml). La solución resultante se agitó durante 10 minutos momento en el cual el disolvente se retiró y el residuo se recogió en una mezcla al 50 % de isopropanol/agua y se purificó por HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo (44,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,59 (t, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 3,01 (c, 2H). EM (m/z): 857,17 (M+H).

35

Ejemplo de Ref. 18

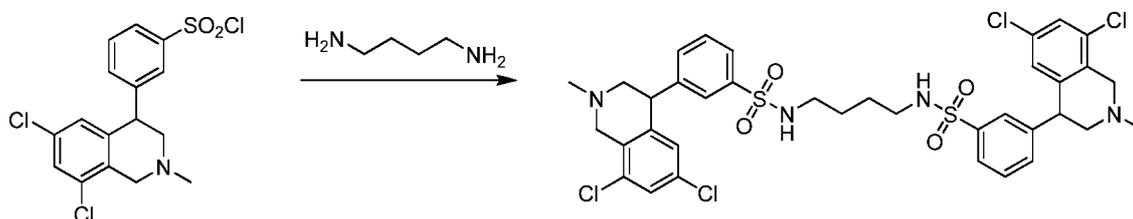
N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

5



Compuesto 18: **N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)**: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 17, se fabricó el compuesto 18 usando 1,4-fenilenodimetanamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,09 (s, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,78 (m, 7H), 4,43 (d, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,82 (dd, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,11 (s, 6H). EM (*m/z*): 845,03 (M+H).

15 Ejemplo de Ref. 19

N,N'-(butano-1,4-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

20

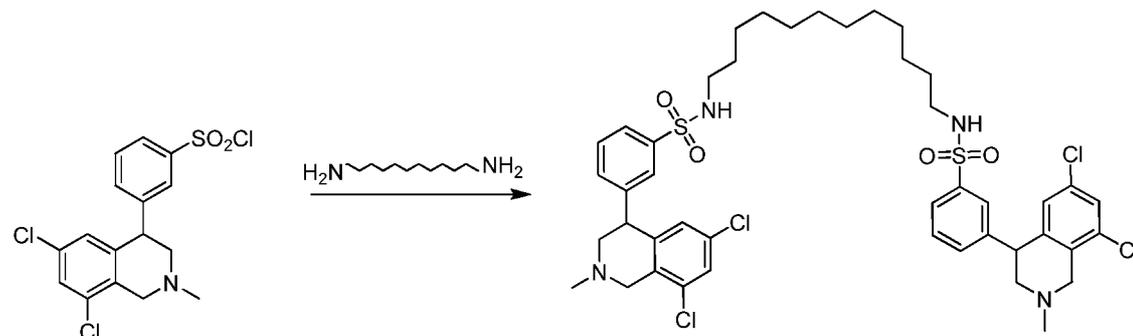
Compuesto 19: **N,N'-(butano-1,4-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)**: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 17, se fabricó el compuesto 19 usando butano-1,4-diamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,85 (d, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,54 (t, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,49 (d, 1H), 3,88 (dd, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,14 (s, 6H), 2,81 (m, 4H), 1,42 (m, 4H). EM (*m/z*): 797,19 (M+H).

25

Ejemplo de Ref. 20

N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

30



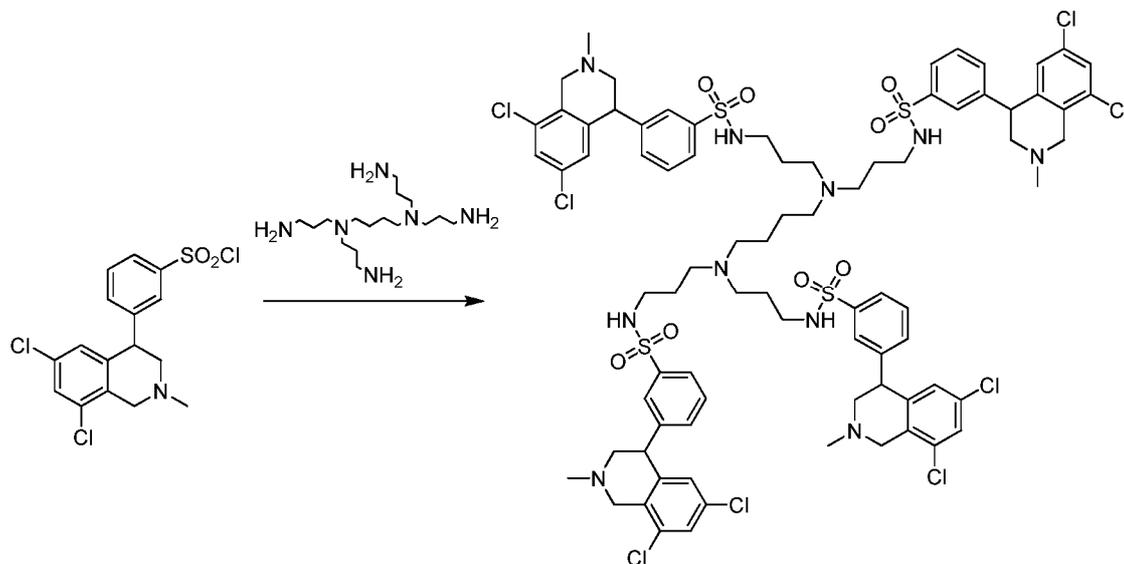
Compuesto 20: **N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)**: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 17, se fabricó el compuesto 20 usando dodecano-1,12-diamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título

35

en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,54 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,13 (s, 7H), 2,79 (t, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,22 (m, 20H). EM (m/z): 909,28 (M+H).

5 Ejemplo de Ref. 21

N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''')-(butano-1,4-diilbis(azanotriil))tetraquis(propano-3,1-diil)tetraquis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



10

Compuesto 21: N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''')-(butano-1,4-diilbis(azanotriil))tetraquis(propano-3,1-diil)tetraquis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): A una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (150 mg, 0,352 mmol) en THF/ H_2O (0,704 ml, 50 % v/v) se le añadió DIEA (181,6 mg, 1,41 mmol) y finalmente N1,N1'-(butano-1,4-diil)bis(N1-(3-aminopropil)propano-1,3-diamina) (27,94 mg, 0,08825 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 hora momento en el cual el disolvente se retiró. El residuo resultante se llevó hasta el 50 % de acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (117 mg) como una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,36 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 4,78 (m, 4H), 4,47 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,94 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,85 (m, 2H). EM (m/z): 1732,90 (M+H).

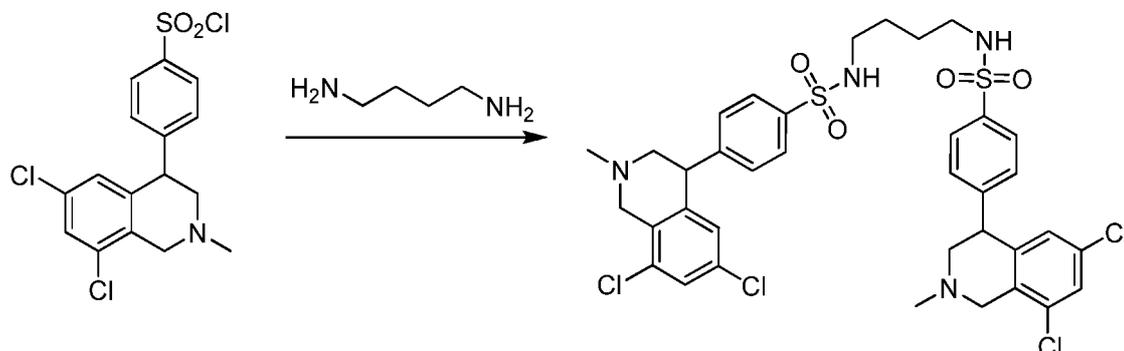
15

20

Ejemplo de Ref. 22

N,N'-(butano-1,4-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

25

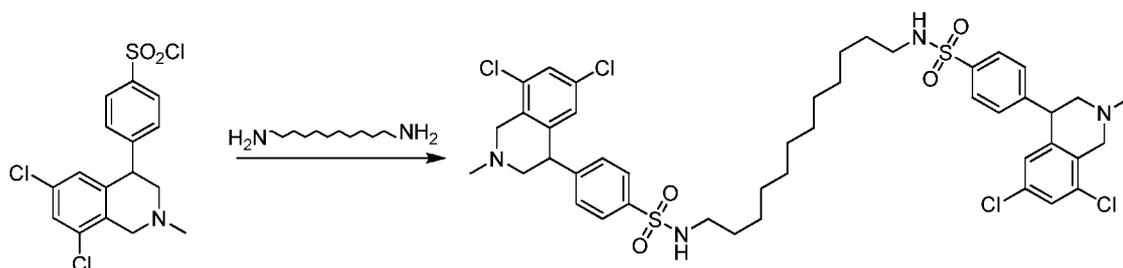


Compuesto 22: N,N'-(butano-1,4-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): A una solución de cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) (150 mg, 0,353 mmol) en cloroformo (0,706 ml) se le añadieron DIEA (182 mg, 1,412 mmol) y una solución de butano-1,4-diamina (15,5 mg, 0,176 mmol) en cloroformo (0,176 ml). La reacción se agitó durante una noche, momento en el cual el disolvente se retiró y el residuo resultante se llevó hasta el 50 % de IPA/ H_2O . La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (18,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,86 (d, 4H), 7,53 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,46 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,84 (m, 4H), 1,41 (m, 4H). EM (m/z): 797,15 (M+H).

30

35

Ejemplo de Ref. 23

N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

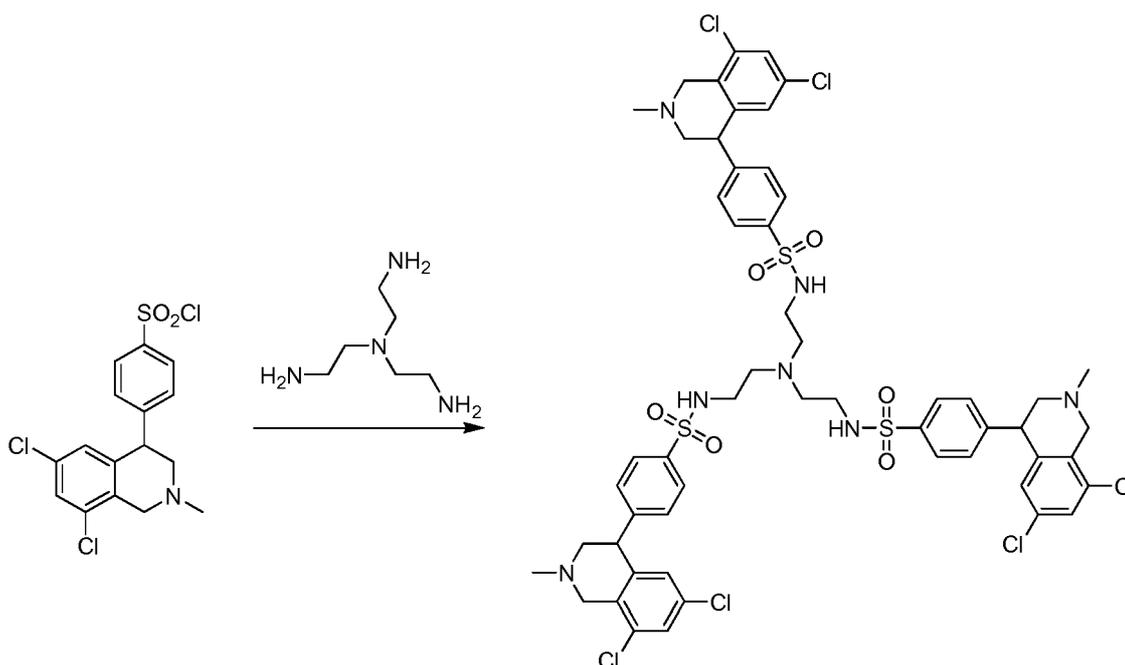
5

Compuesto 23: **N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)**: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 22, se fabricó el compuesto 23 usando dodecano-1,12-diamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,89 (d, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,85 (m, 3H), 4,72 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,13 (m, 8H), 2,85 (m, 4H), 1,89 (m, 5H), 1,33 (m, 23H). EM (*m/z*): 909,21 (M+H).

10

Ejemplo 24

15

N,N',N''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

20

Compuesto 24: **N,N',N''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)**: A una solución de cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) (150 mg, 0,353 mmol) en solución de THF/H₂O (50 % de v/v, 0,704 ml) se le añadieron DIEA (182,2 mg, 1,412 mmol) y N1,N1-bis(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (17,0 mg, 0,116 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 40 minutos momento en el cual el disolvente se retiró. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua (50 % v/v) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (57,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,94 (d, 6H), 7,51 (t, 9H), 6,83 (s, 3H), 4,78 (m, 6H), 4,45 (d, 3H), 3,83 (dd, 3H), 3,49 (t, 3H), 3,30 (m, 6H), 3,29 (m, 21H), 3,12 (s, 9H). EM (*m/z*): 1208,09 (M+H).

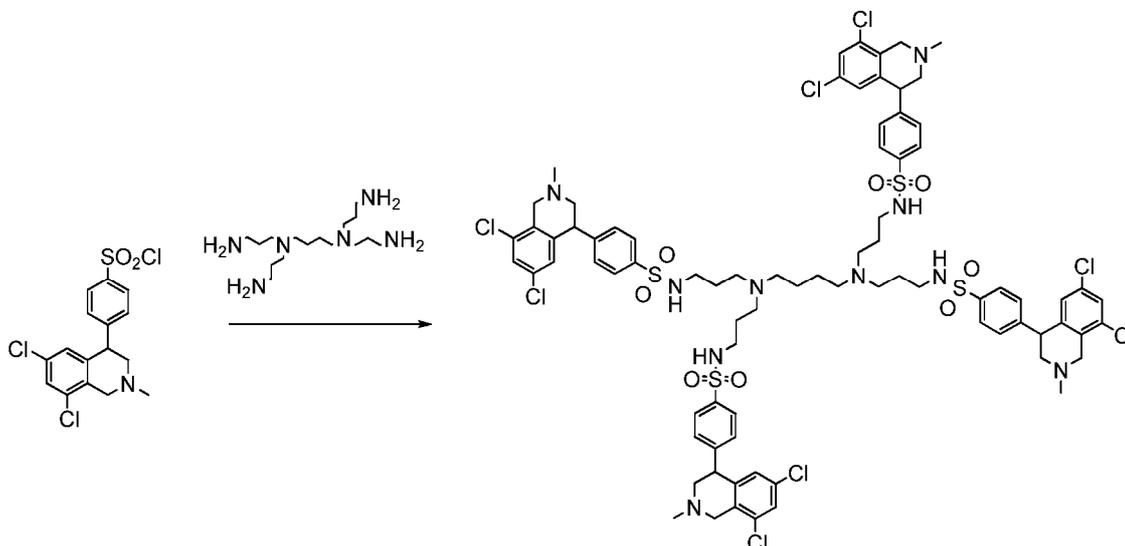
25

30

Ejemplo de Ref. 25

N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''')-(butano-1,4-diilbis(azanotriil))tetraquis(propano-3,1-diil)tetraquis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

5



Compuesto 25: N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''')-(butano-1,4-diilbis(azanotriil))tetraquis(propano-3,1-diil)tetraquis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 24, se fabricó el Compuesto 25 usando N1,N1'-(butano-1,4-diil)bis(N1-(3-aminopropil)propano-1,3-diamina) como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,88 (d, 8H), 7,51 (s, 4H), 7,48 (d, 8H), 6,81 (s, 4H), 4,75 (m, 8H), 4,47 (d, 4H), 3,85 (dd, 4H), 3,58 (t, 4H), 3,13 (s, 12H), 2,98 (t, 8H), 1,97 (m, 8H), 1,88 (m, 4H). EM (*m/z*): 1733,02 (M+H).

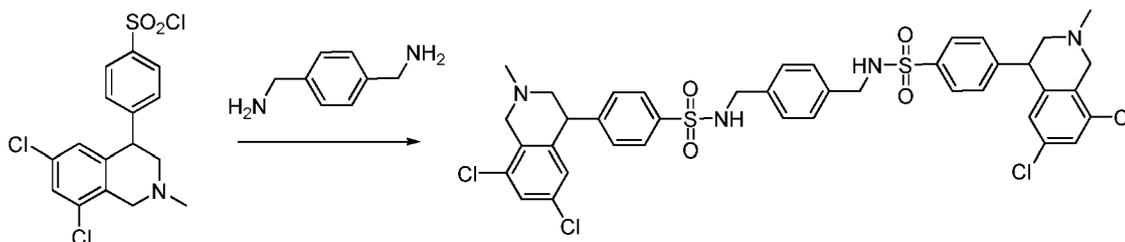
10

15

Ejemplo de Ref. 26

N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

20



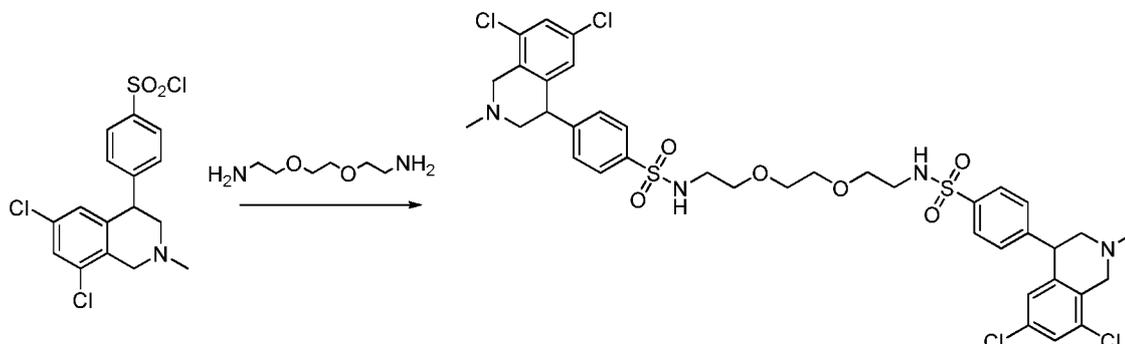
Compuesto 26: N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 24, se fabricó el compuesto 26 usando 1,4-fenilenodimetanamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,76 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,39 (d, 4H), 7,08 (s, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,72 (m, 3H), 4,47 (d, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,88 (dd, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,16 (s, 6H). EM (*m/z*): 845,07 (M+H).

25

Ejemplo de Ref. 27

N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

5

**Compuesto 27: N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida):**

10

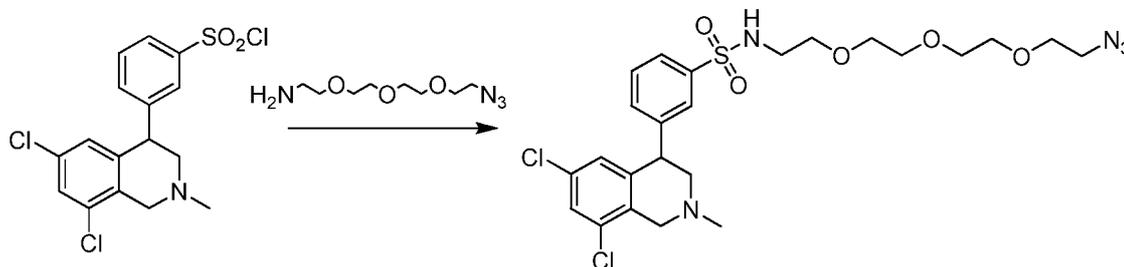
Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 24, se preparó el compuesto 27 usando 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dianamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,89 (d, 4H), 7,52 (s, 2H), 7,47 (d, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,77 (m, 4H), 4,47 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,43 (t, 8H), 3,13 (s, 6H), 3,06 (t, 4H). EM (*m/z*): 857,15 (M+H).

15

Ejemplo de Ref. 28

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

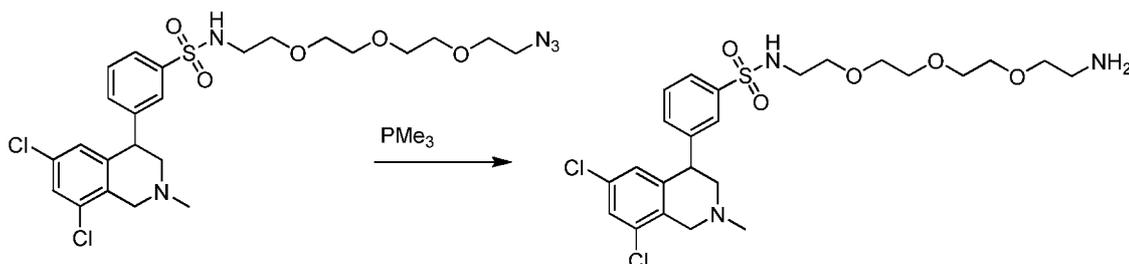
20

**Intermedio 28.1 N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida:**

25

A una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benceno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (600 mg, 1,41 mmol) en cloroformo (2,82 ml) se le añadieron DIEA (545,7 mg, 4,24 mmol) y 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (616,3 mg, 2,82 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el cual la mezcla se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó con NaHCO₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

30

**Compuesto 28: N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida:**

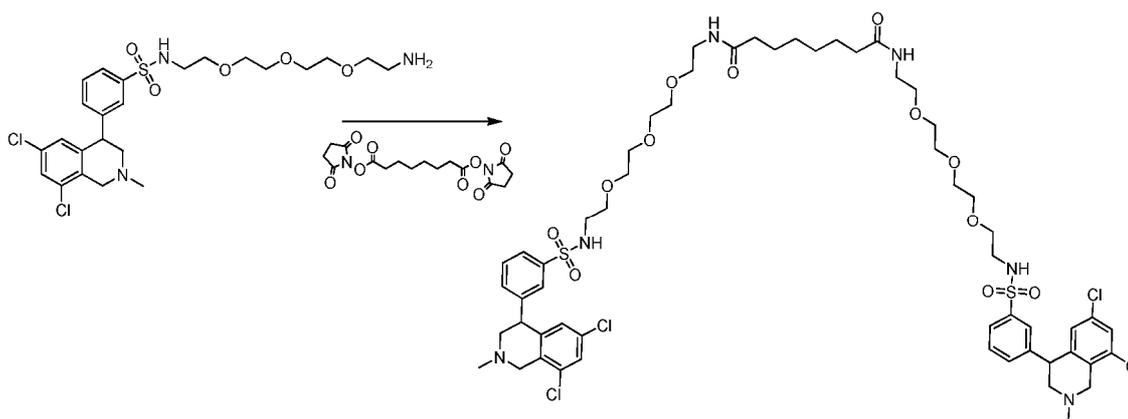
35

Se disolvió N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 28.1) (1,035 g, suponer 1,41 mmol) en un 10:1 de solución de THF:agua (26,5 ml) y se puso en atmósfera de N₂. Se añadió PMe₃ (165 mg, 2,18 mmol) y la reacción se agitó

durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo resultante se llevó a EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). Después de secarse la capa orgánica sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró para dar 446 mg del compuesto del título (58 % en dos etapas) en forma de un aceite. Una porción del producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,8-4,6 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,03 (t, J=5,4 Hz, 1H). EM (*m/z*): 546,18 (M+H).

Ejemplo de Ref. 29

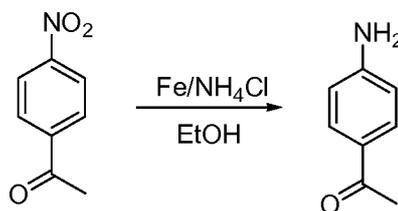
N1,N8-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)octanodiamida



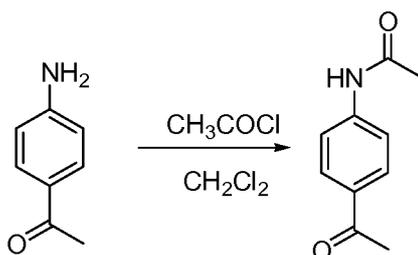
Compuesto 29: N1,N8-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)octanodiamida: A una solución de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (compuesto 28) (54,5 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,20 ml) se le añadieron DIEA (15,5 mg, 0,12 mmol) y octanodioato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (18,4 mg, 0,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se añadió un adicional de 0,03 mmol del compuesto 28. Después de una hora adicional el disolvente se retiró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,89 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,52 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,81 (m, 4H), 4,45 (d, 2H), 3,89 (dd, 2H), 3,61 (m, 18H), 3,55 (m, 10H), 3,47 (m, 5H), 3,33 (m, 5H), 3,14 (s, 7H), 3,04 (t, 4H), 2,16 (t, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). EM (*m/z*): 1231,87 (M+H).

Ejemplo de Ref. 30

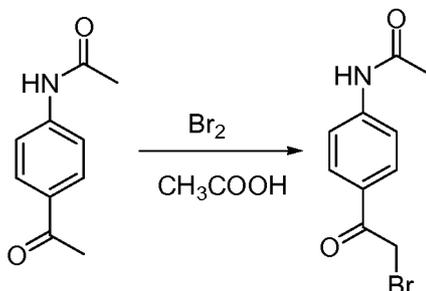
ácido 2-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico



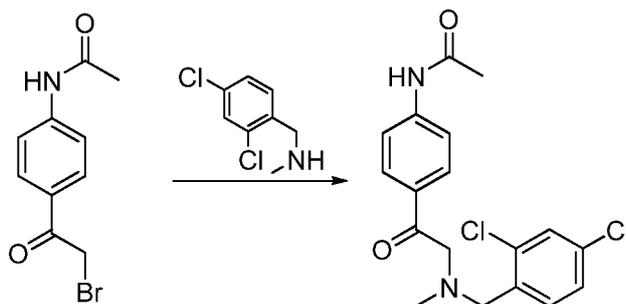
Intermedio 30.1: 1-(4-aminofenil)etanona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de 1-(4-nitrofenil)etanona (6 g, 36,36 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (100 ml), agua (15 ml). Esto se siguió de la adición de NH₄Cl (3,85 g, 72,64 mmol, 2,00 equiv.) en varios lotes. A esto se le añadió Fe (10,18 g, 181,79 mmol, 5,00 equiv.) en varios lotes, mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 3,1 g (60 %) de 1-(4-aminofenil)etanona en forma de un sólido de color amarillo.



5 **Intermedio 30.2: N-(4-acetilfenil)acetamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-(4-aminofenil)etanona (3,1 g, 22,96 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), trietilamina (4,64 g, 45,94 mmol, 2,00 equiv.). Esto se siguió de la adición de cloruro de acetilo (1,79 g, 22,95 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 2 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con 3x50 ml de cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 3,0 g (74 %) de N-(4-acetilfenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

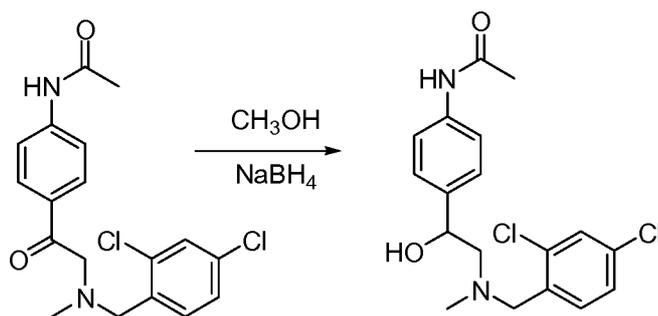


15 **Intermedio 30.3: N-(4-(2-bromoacetyl)fenil)acetamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de N-(4-acetilfenil)acetamida (1 g, 5,65 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (10 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de bromo (910 mg, 5,69 mmol, 1,01 equiv.) en ácido acético (2 ml) gota a gota con agitación a 50 °C. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 50 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 ml de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío. Esto dio como resultado 0,5 g (33 %) de N-(4-(2-bromoacetyl)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

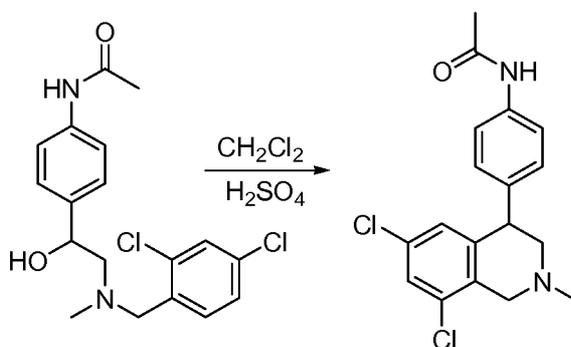


25 **Intermedio 30.4: N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)acetyl)fenil)acetamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(4-(2-bromoacetyl)fenil)acetamida (1 g, 3,91 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (40 ml). Esto se siguió de la adición de trietilamina (1,58 g, 15,64 mmol, 4,00 equiv.) gota a gota con agitación a 20 °C. A esto se le añadió (2,4-diclorofenil)-N-metilmetanamina (880 mg, 4,63 mmol, 1,19 equiv.) gota a gota con agitación a 20 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 20 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1,5 g (84 %) de N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)acetyl)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

30

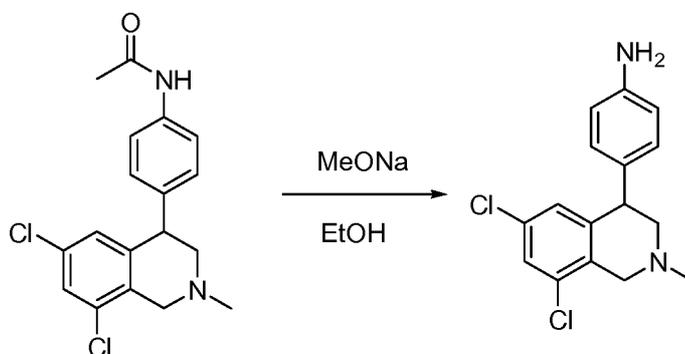


5 **Intermedio 30.5: N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-hidroxi)etil)fenil)acetamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)acetil)fenil)acetamida (1,5 g, 4,11 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). Esto se siguió de la adición de NaBH₄ (300 mg, 7,89 mmol, 2,06 equiv.) en varios lotes a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0-5 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 ml de acetona. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto dio como resultado 1,2 g (76 %) de N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-hidroxi)etil)fenil)acetamida en forma de un aceite de color amarillo.



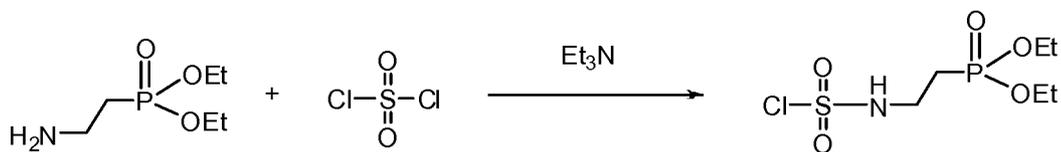
15 **Intermedio 30.6: N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil)acetamida:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se puso una solución de N-(4-(2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-hidroxi)etil)fenil)acetamida (500 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (3 ml). Esto se siguió de la adición de ácido sulfúrico (3 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a 0-5 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto dio como resultado 25 mg (5 %) de N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,46-7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,12-7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,80 (1H, s), 4,314 (1H, s), 3,92 (1H, d), 3,58-3,63 (1H, d), 3,06 (1H, s), 2,61-2,68 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,20 (3H, s). EM (ES, m/z): 349 [M+H]⁺.

25

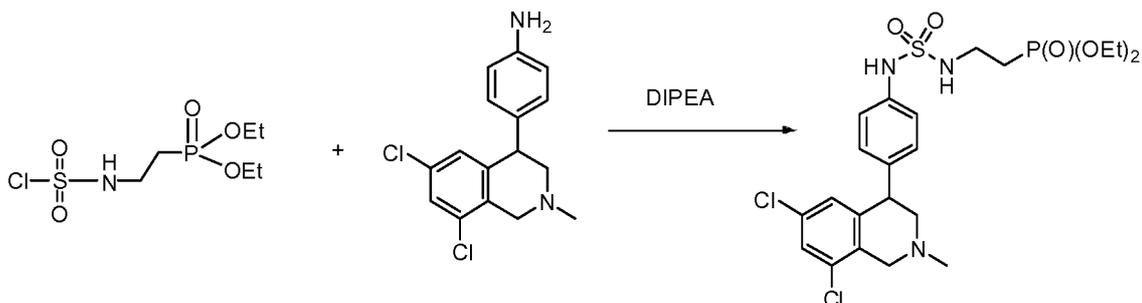


30 **Intermedio 30.7: 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)benzenamina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil)acetamida (2 g, 5,73 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 ml). Esto se siguió de la adición de metanolato sódico (5 g, 92,59 mmol, 16,16 equiv.) en varios lotes, mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo. La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después, la

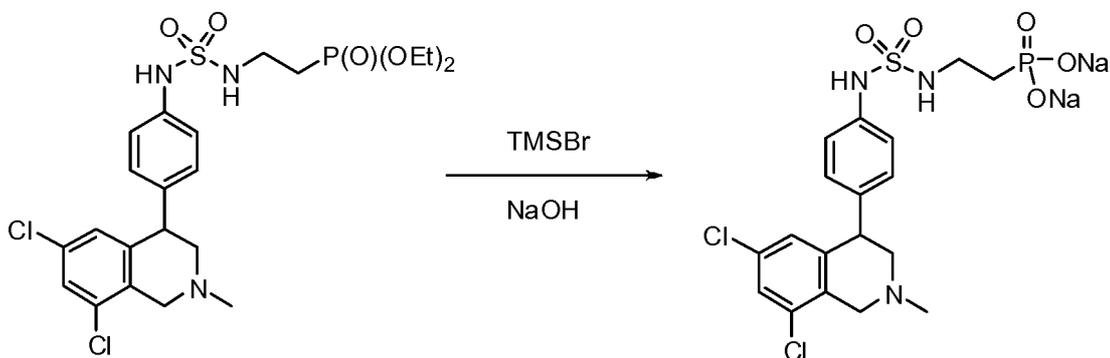
reacción se detuvo mediante la adición de 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,5 g (85 %) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenamina en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 7,42-7,42 (1H, d, J=1,5 Hz), 6,83-6,86 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,78-6,78 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,48-6,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,98 (2H, s), 4,02-4,06 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, d, J=16,2 Hz), 3,43-3,48 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,80-2,86 (1H, m), 2,37 (3H, s). EM (ES, m/z):307 [M+H]⁺.



10 **Intermedio 30.8: 2-(clorosulfonylamino)etilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de dicloruro de sulfurilo (1,1 g, 8,15 mmol, 1,47 equiv.) en diclorometano (10 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de 2-aminoetilfosfonato de dietilo (intermedio 1.9) (1,0 g, 5,52 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (800 mg, 7,92 mmol, 1,43 equiv.) en diclorometano (20 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua enfriada con hielo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,5 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



20 **Intermedio 30.9: 2-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-(clorosulfonylamino)etilfosfonato de dietilo (intermedio 30.8) (670 mg, 2,40 mmol, 1,47 equiv.), 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenamina (intermedio 30.7) (500 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv.), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (400 mg, 3,10 mmol, 1,91 equiv.) en acetonitrilo (20 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 150 mg (16 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



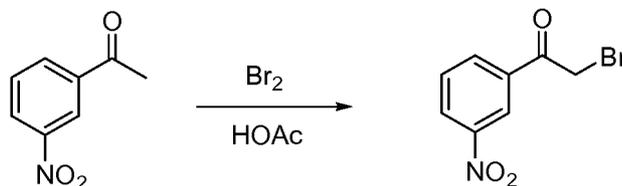
30 **Compuesto 30: ácido 2-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfonato de dietilo (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) y bromotrimetilsilano (275 mg, 1,80 mmol, 9,89 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 39 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de hidróxido sódico (14,5 mg, 0,36 mmol, 2,00 equiv.) en metanol (0,2 ml) gota a gota con agitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida. Esto dio 40 mg (40 %) de una sal sódica del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO, ppm): δ 9,78 (1H, s a),

7,54 (1H, s), 7,47 (1H, s a), 7,09-7,17 (4H, m), 6,82 (1H, s), 4,31 (1H, s a), 3,88 (2H, s a), 3,13 (1H, s a), 3,04 (2H, s a), 2,90 (1H, s a), 2,58 (3H, s), 1,65-1,77 (2H, m). EM (m/z): 494 $[M+H]^+$.

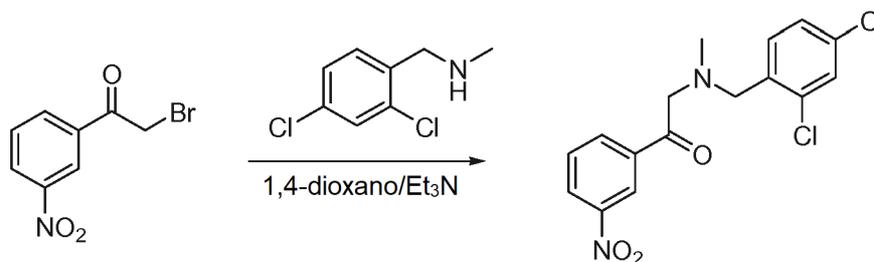
Ejemplo de Ref. 31

5

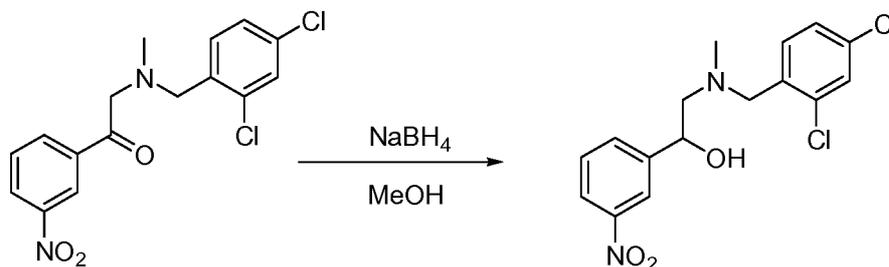
ácido 2-(N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico



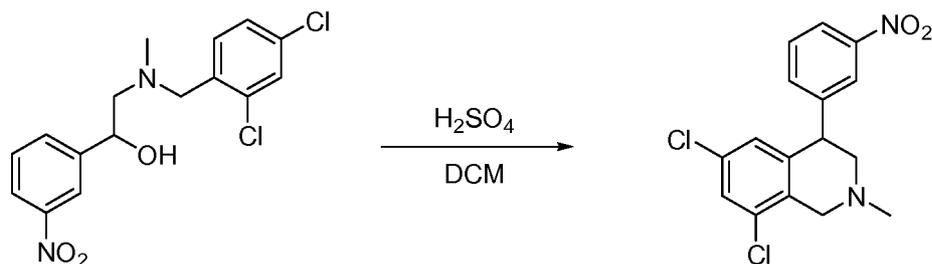
- 10 **Intermedio 31.1: 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de 1-(3-nitrofenil)etanona (50 g, 303,03 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (300 ml), Br₂ (53,5 g, 331,6 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de hielo y los sólidos se recogieron por filtración. El producto en bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo en la relación de 1:10. Esto dio como resultado 25 g (34 %) de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona en forma de un sólido de color blanco.
- 15



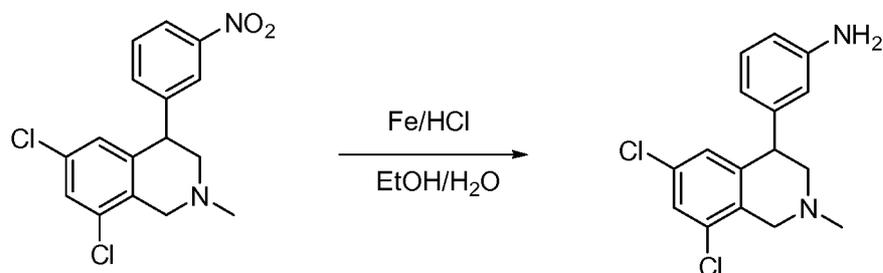
- 20 **Intermedio 31.2: 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (2 g, 8,23 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (3,4 g, 4,00 equiv.), (2,4-diclorofenil)-N-metilmetanamina (1,9 g, 10,05 mmol, 1,20 equiv.), 1,4-dioxano (50 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente momento en el cual se estimó que se había completado mediante CLEM. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto dio como resultado 1,5 g (50 %) de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanona en forma de un sólido de color amarillo.
- 25



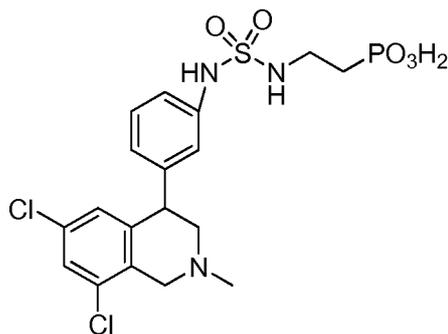
- 30 **Intermedio 31.3: 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanol:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanona (28 g, 1,00 equiv, en bruto) en metanol (280 ml), NaBH₄ (6,38 mg, 0,17 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. El progreso de reacción se controló por CLEM. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de acetona. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto dio como resultado 14 g de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanol en forma de un sólido de color amarillo.
- 35



5 **Intermedio 31.4: 6,8-dicloro-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de 2-((2,4-diclorobencil)(metil)amino)-1-(3-nitrofenil)etanol (14 g, 39,55 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (140 ml), ácido sulfúrico (140 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La solución resultante se diluyó con 100 ml de hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con hidróxido sódico sat. (100 ml). La solución resultante se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto dio como resultado 7 g (51 %) de 6,8-dicloro-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo.



15 **Intermedio 31.5: 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 6,8-dicloro-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv.), Fe (360 mg, 6,43 mmol, 8,60 equiv.), cloruro de hidrógeno (0,02 ml), etanol (0,6 ml), agua (0,2 ml). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 80 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,2 g (en bruto) de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina en forma de un aceite de color amarillo.

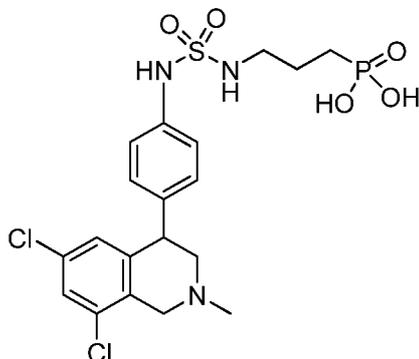


25 **Compuesto 31: ácido 2-(N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico:** Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 30, sustituyendo 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)anilina por 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)anilina (intermedio 31.5) dio el compuesto del título en forma de una sal sódica. RMN ¹H (300 MHz, D₂O+DMSO-d₆, ppm): δ 7,67 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 2H), 4,39-4,66 (m, 3H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 5H), 1,67-1,78 (m, 2H). EM (ES, m/z): 494,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo de Ref. 32

ácido 3-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)propilfosfónico



5

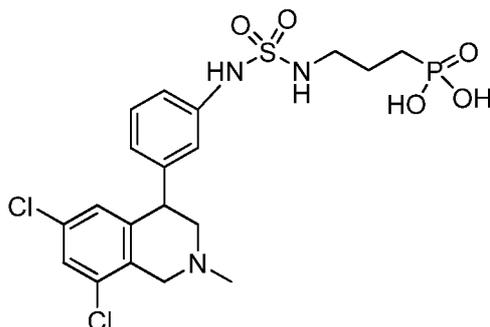
Compuesto 32: ácido 3-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)propilfosfónico: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 30, sustituyendo 2-aminoetilfosfonato de dietilo por 3-aminopropilfosfonato de 3-dietilo (intermedio 4.1) dio el compuesto del título en forma de una sal sódica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,73-4,77 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,20-1,35 (m, 1H). EM (ES, m/z): 508 [M+H]⁺

10

Ejemplo de Ref. 33

15

ácido 3-(N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)propilfosfónico



20

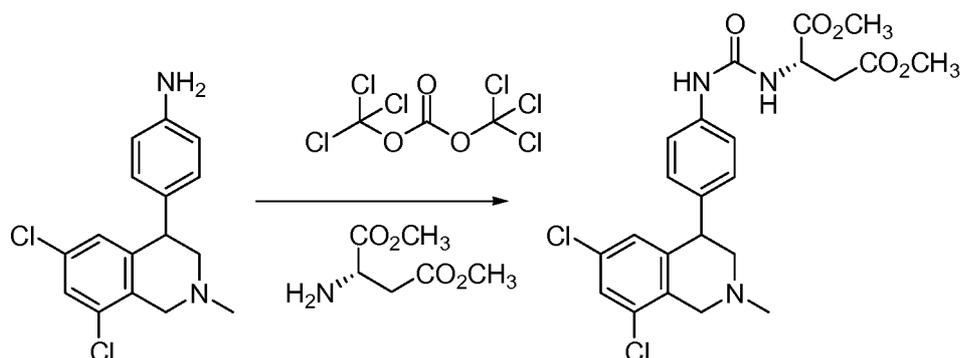
Compuesto 33: ácido 3-(N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)propilfosfónico: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 30, sustituyendo 2-aminoetilfosfonato de dietilo por 3-aminopropilfosfonato de 3-dietilo (intermedio 4.1) y 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)anilina por 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)anilina (intermedio 31.5) dio el compuesto del título en forma de una sal sódica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,71 (m, 4H). EM (ES, m/z): 508 [M+H]⁺.

25

Ejemplo de Ref. 34

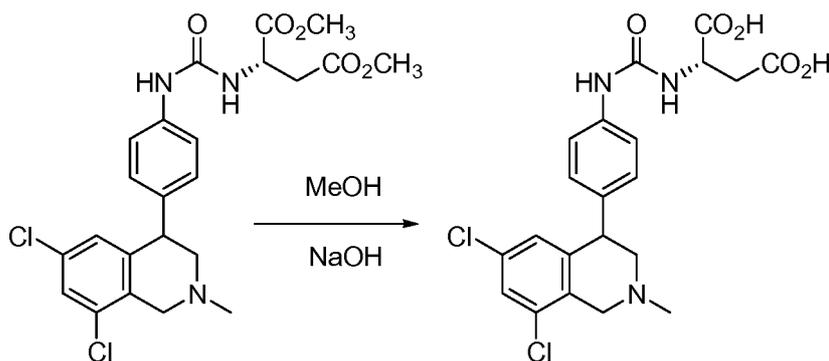
30

ácido (2S)-2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succínico



Intermedio 34.1: 2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succinato de (2S)-

dimetilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina (intermedio 30.7) (200 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml), trietilamina (1,2 ml). Esto se siguió de la adición de carbonato de bis(triclorometilo) (200 mg, 0,67 mmol, 1,03 equiv.) lentamente con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió trietilamina (1 ml) seguido de 2-aminosuccinato de (S)-dimetilo (200 mg, 1,24 mmol, 1,91 equiv.) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto dio como resultado 50 mg (15 %) de 2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succinato de (2S)-dimetilo en forma de un aceite de color amarillo.

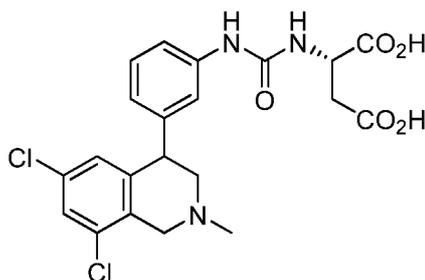


Compuesto 34: ácido (2S)-2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succínico:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succinato de (2S)-dimetilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml), agua (1 ml), hidróxido sódico (30 mg, 0,75 mmol, 3,71 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos se recogieron por filtración y el residuo se liofilizó. Esto dio como resultado 16 mg (16 %) de ácido (2S)-2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succínico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38-7,44 (d, J=17,1 Hz, 2H), 7,12-7,15 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,60-6,63 (s, 1H), 4,48-4,54 (m, 4H), 3,63-3,66 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,51-2,84 (m, 2H). EM (ES, m/z): 466 [M+H]⁺.

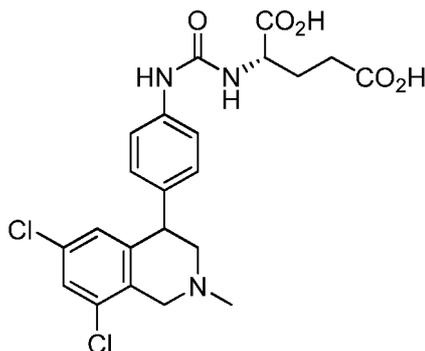
Ejemplo de Ref. 35

ácido (2S)-2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succínico

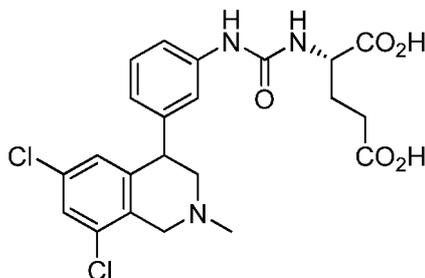


Compuesto 35: ácido (2S)-2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)succínico:

5 Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 34, sustituyendo 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina por 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina (intermedio 31.5) dio, después de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,88 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 3H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). EM 466 [M+H]⁺.

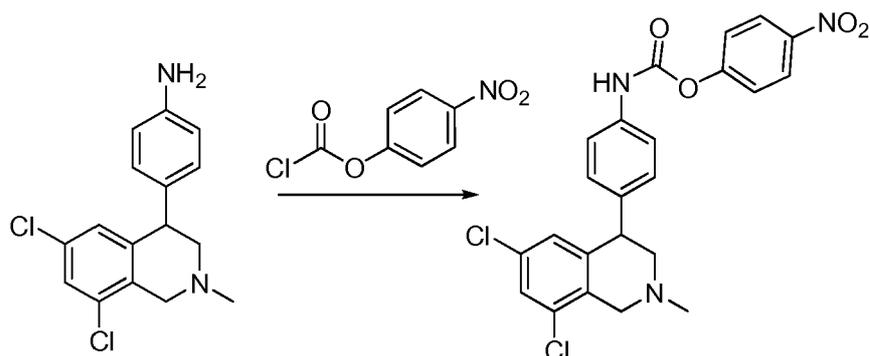
Ejemplo de Ref. 3610 **ácido (2S)-2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)pentanodioico**15 **Compuesto 36: ácido (2S)-2-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)pentanodioico:**

15 Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 34, sustituyendo 2-aminosuccinato de (S)-dimetilo por 2-aminopentanodioato de (S)-dietilo dio el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 12,32 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30-7,33 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,06-7,09 (d, J=5,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,45-6,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,19-4,20 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,30 (s, 2H), 1,99-2,02 (s, 1H), 1,76-1,78 (s, 1H). EM (ES, m/z):480 [M+H]⁺.

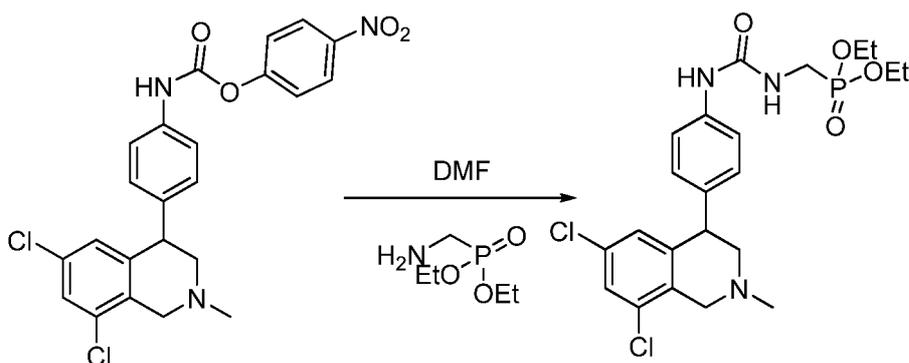
Ejemplo de Ref. 3720 **ácido (2S)-2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)pentanodioico**25 **Compuesto 37: ácido (2S)-2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)pentanodioico:**

30 Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 34, sustituyendo 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina por 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina (intermedio 31.5) y 2-aminosuccinato de (S)-dimetilo por 2-aminopentanodioato de (S)-dietilo dio, después de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,52-6,49 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H). EM 480 [M+H]⁺.

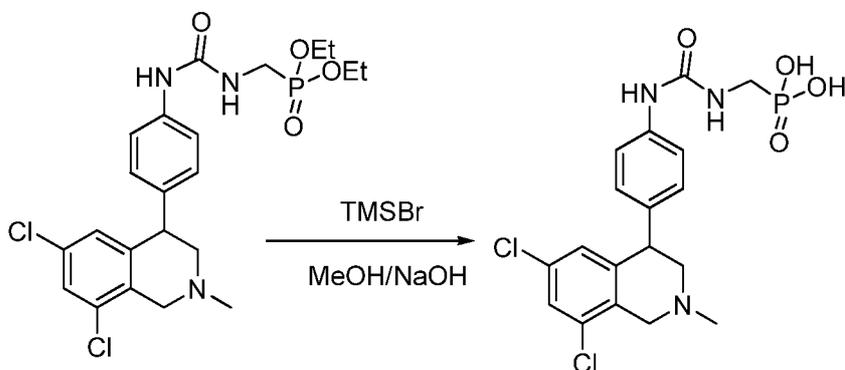
Ejemplo de Ref. 3835 **ácido (3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfónico**



5 **Intermedio 38.1: 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilcarbamato de 4-nitrofenilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina (intermedio 30.7) (300 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml). Esto se siguió de la adición de cloroformiato de 4-nitrofenilo (230 mg, 1,14 mmol, 1,20 equiv.) en varios lotes a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 0,3 g (65 %) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilcarbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido de color amarillo.



15 **Intermedio 38.2: (3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfonato de dietilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilcarbamato de 4-nitrofenilo (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (6 ml), una solución de aminometilfosfonato de dietilo (144 mg, 0,63 mmol, 1,50 equiv.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y trietilamina (64 mg). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 40 mg (17 %) de (3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfonato de dietilo en forma de un sólido.



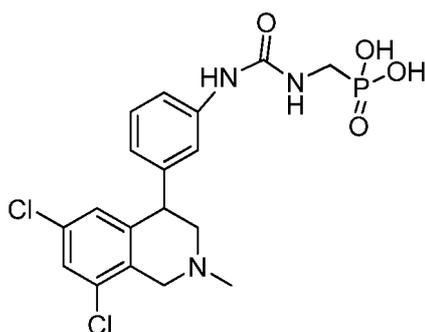
25 **Compuesto 38: ácido (3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfónico:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfonato de dietilo (40 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) y bromotrimetilsilano (0,15 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. A lo anterior se le añadieron

30

metanol (5 ml) e hidróxido sódico (5 mg). La mezcla resultante se agitó 0,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y el residuo se liofilizó. Esto dio como resultado 17,4 mg (42 %) de una sal sódica del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD+DCI, ppm): δ 7,46-7,49 (m, 3H), 7,20-7,23 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,77-4,83 (d, J=15,9 Hz, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 4,50-4,55 (d, J=16,2 Hz, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,56-3,69 (m, 3H), 3,32 (s, 3H). EM (ES, m/z): 444 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 39

ácido (3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metilfosfónico

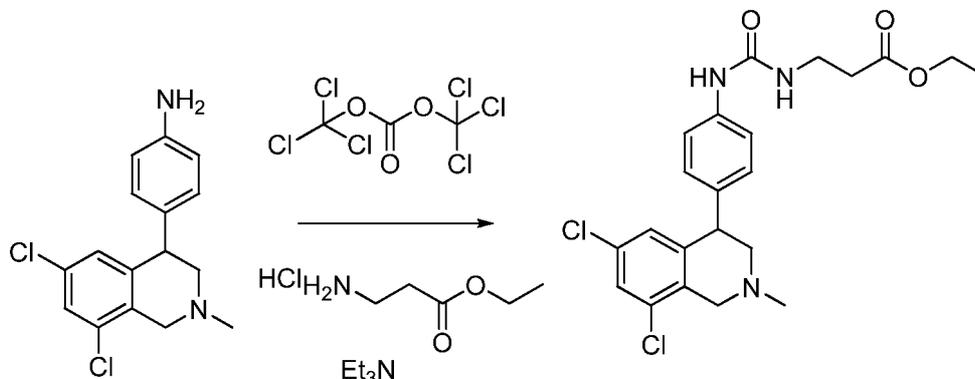


Compuesto 39: ácido (3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)metil-fosfónico:

Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 38, sustituyendo 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina por 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina (intermedio 31.5) dio el compuesto del título en forma de una sal sódica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,19 (s, 3H).

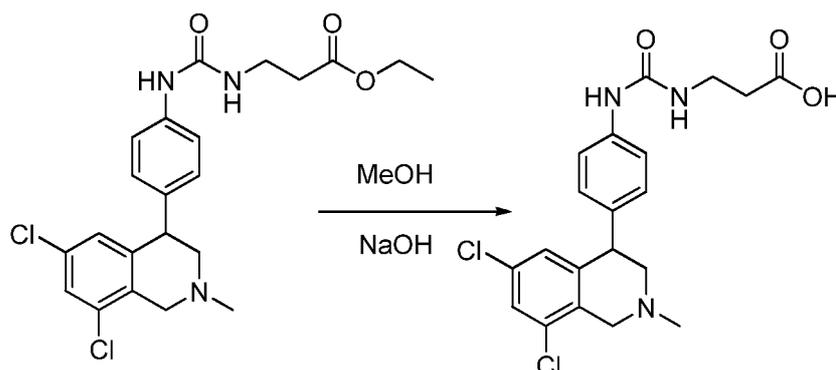
Ejemplo de Ref. 40

ácido 2-(3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propil)malónico



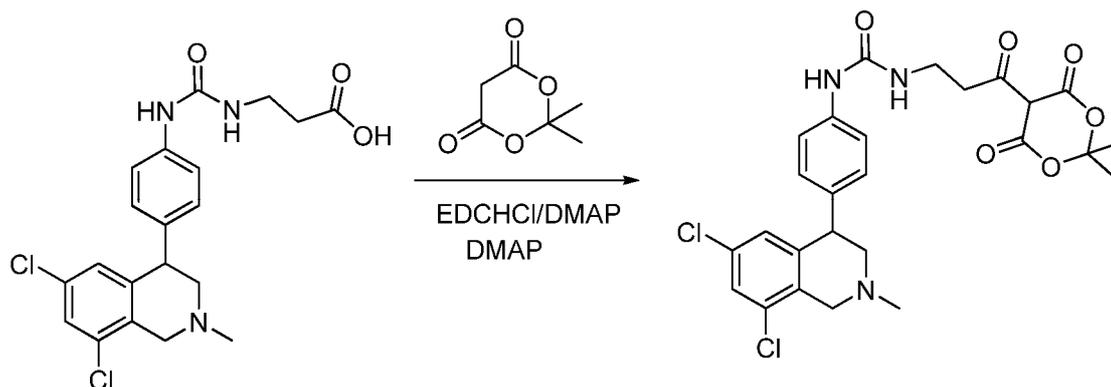
Intermedio 40.1: 3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propanoato de etilo:

Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 34, sustituyendo 2-aminosuccinato de (S)-dimetilo por 3-aminopropanoato de etilo dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

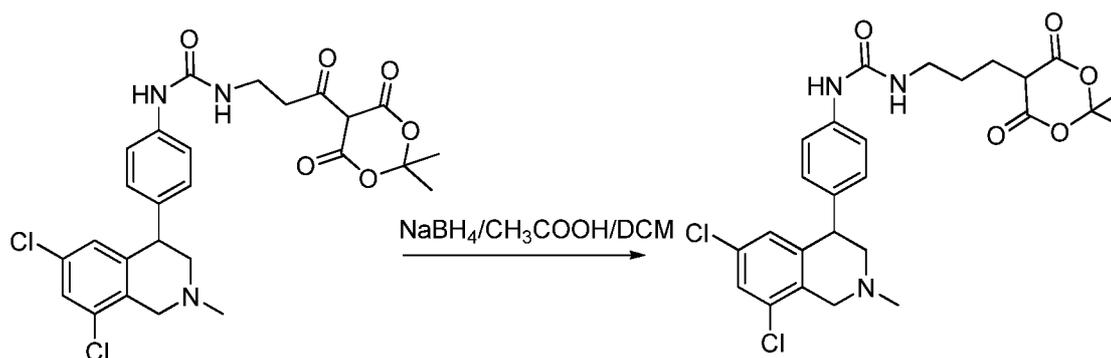


Intermedio 40.2: ácido 3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propanoico:

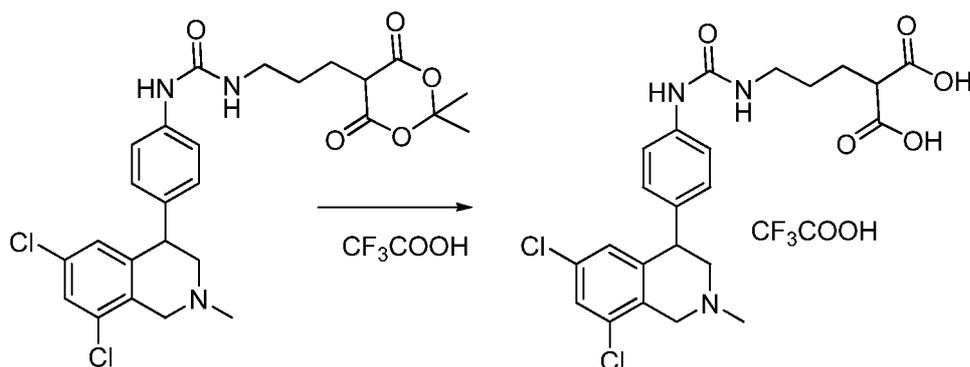
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propanoato de etilo (150 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml), agua (2 ml) e hidróxido sódico (80 mg, 2,00 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C y la mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con cloruro de hidrógeno. La solución resultante se extrajo con cloroformo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. Esto dio como resultado 31,5 mg (22 %) de ácido 3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propanoico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,29-7,32 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,04-7,07 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,79 (1H, s), 6,21 (1H, s), 4,16 (1H, m), 3,56-3,58 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,27-3,29 (2H, d, J=6 Hz), 2,82-2,87 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,38-2,40 (4H, m). EM (ES, m/z): 422 [M+H]⁺.



Intermedio 40.3: 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-3-oxopropil)urea: En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)ureido)propanoico (200 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml), clorhidrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (136 mg, 0,71 mmol, 1,50 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (115 mg, 0,94 mmol, 1,99 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (102 mg, 0,71 mmol, 1,49 equiv.) en diclorometano (2 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con KHSO₄ (2x10 ml). La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 240 mg (92 %) de 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-3-oxopropil)urea en forma de un sólido de color amarillo.



Intermedio 40.4: 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propil)urea: En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-3-oxopropil)urea (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) y ácido acético (1 ml), se añadió borohidruro sódico (42 mg, 1,11 mmol, 4,04 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (3x10 ml). La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 30 mg (21 %) de 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propil)urea en forma de un sólido de color amarillo.



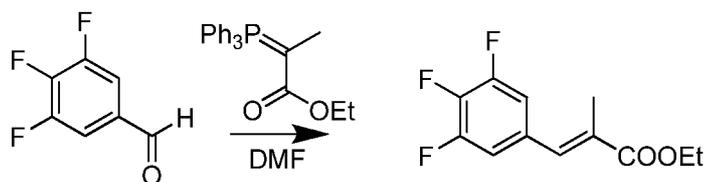
Compuesto 40: ácido 2-(3-(3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-

5 **il)fenil)ureido)propil)malónico:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 1-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propil)urea (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con metanol:agua (60 %). El residuo se liofilizó. Esto dio como resultado 36,3 mg (30%) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39-7,42 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,09-7,12 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,23-6,27 (m, 1H), 4,33-4,50 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,08-3,10 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,70-1,77 (d, J=23,1 Hz, 2H), 1,41-1,46 (d, J=12 Hz, 2H). EM (ES, m/z): 494 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 41

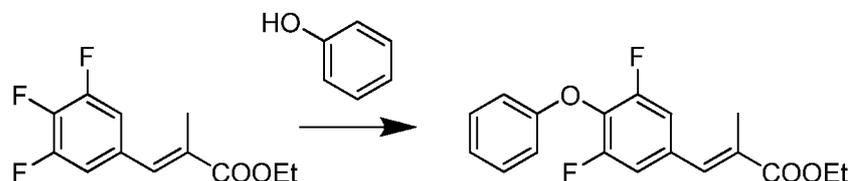
15

N,N'-(butano-1,4-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]



20 **Intermedio 41.1 2-metil-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrilato de (E)-etilo:** A una solución de DMF seca (50 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió 3,4,5-trifluorobenzaldehído (4,26 g, 26,6 mmol) seguido de 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etilo (10,6 g, 29,3 mmol) en porciones, manteniendo la solución a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la TLC (EtOAc al 10 % en Hexanos) mostró la conversión completa y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El material resultante se llevó a 50 ml de metil t-butil éter (MBTE) y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con MBTE adicional (3x50 ml). Después de la concentración, el filtrado resultante se aplicó en una columna de gel de sílice (EtOAc al 25 % en hexanos) dando como resultado en 6,0 g del compuesto del título (93 %) en forma de un polvo de color blanco.

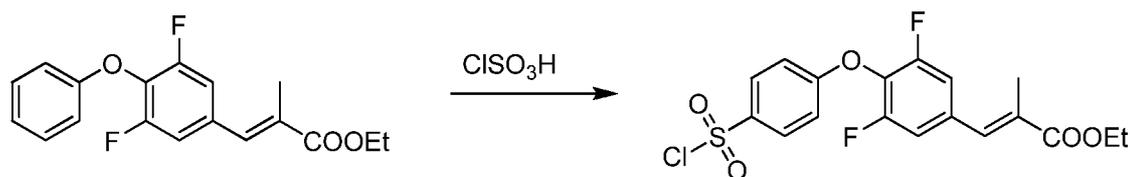
25



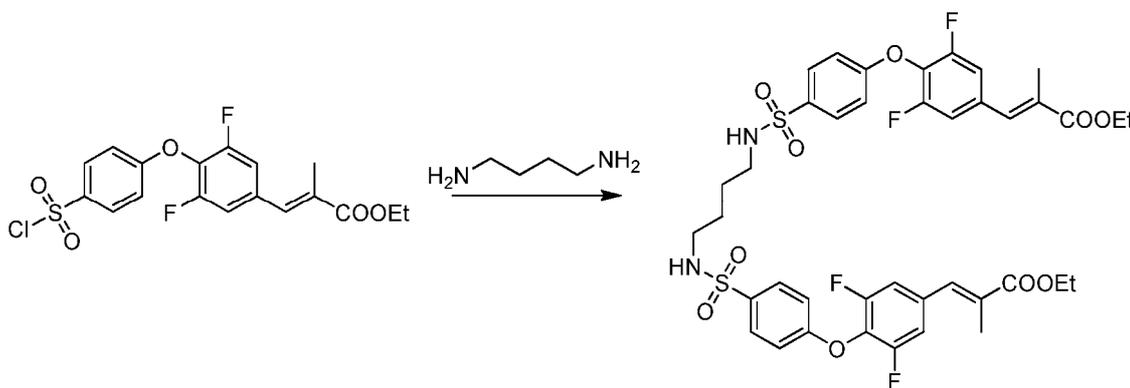
30

Intermedio 41.2 3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo: A una solución de 2-metil-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrilato de (E)-etilo (Intermedio 41.1, 6,0 g, 24,56 mmol) en DMF seca (25 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió fenol (2,774 g, 29,5 mmol) y K₂CO₃ (10,2 g, 73,68 mmol). La solución resultante se llevó a 120 °C y se agitó durante 3 horas, momento en el cual la TLC indicó la conversión completa. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se llevó a EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2x200 ml), NaOH 1 N (2x200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 6,94 g (89 %) del compuesto del título en forma de cristales de color castaño.

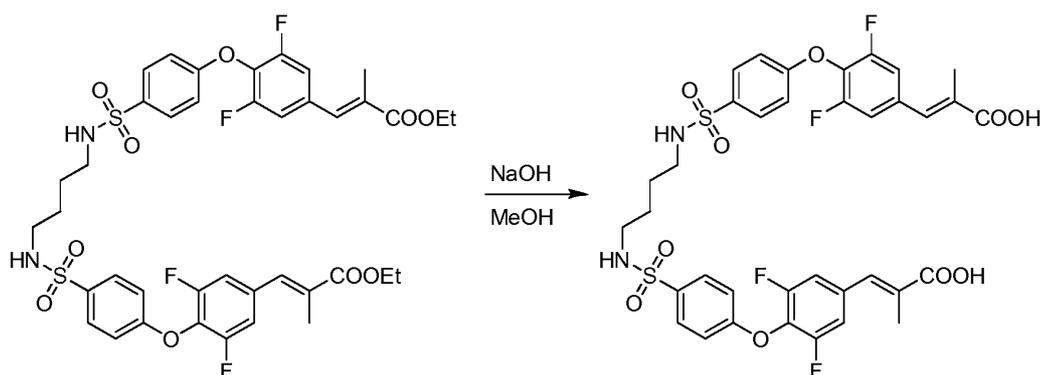
35



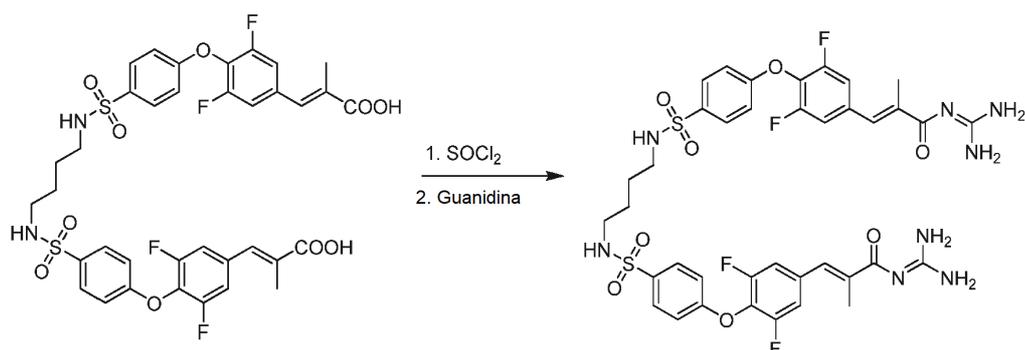
Intermedio 41.3 3-(4-(4-(clorosulfonyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo: A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 41.2) (1 g, 3,14 mmol) en DCM (3,14 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió ácido clorosulfónico (0,419 ml, 6,28 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, se añadió un adicional de 0,209 ml de ácido clorosulfónico. Después de una hora adicional la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo en EtOAc (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron brevemente (<10 min) sobre Na_2SO_4 y se concentraron para recoger 1,283 g del compuesto del título (98 %) en forma de un aceite de color amarillo.



Intermedio 41.4 N,N' -(butano-1,4-diil)bis[4-(2,6-difluoro-4-(2-carboetoxipropenil)fenoxi)bencenosulfonamida]: A una solución de 3-(4-(4-(clorosulfonyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (Intermedio 41.3) (104,3 mg, 0,25 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadieron DIEA (0,0869 ml, 0,5 mmol) y una solución de butano-1,4-diamina (12,6 μl , 0,125 mmol) y DIEA (0,087 ml, 0,5 mmol) en cloroformo (0,125 ml). Después de una hora, el disolvente se retiró y el residuo resultante se llevó a EtOAc (40 ml), se lavó con agua (2x40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dio 118 mg del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.



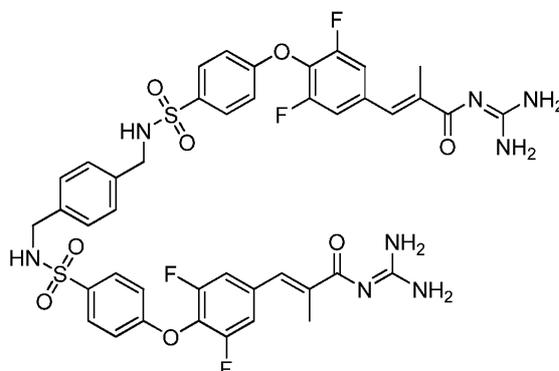
Intermedio 41.5: N,N' -(butano-1,4-diil)bis[4-(2,6-difluoro-4-(2-carboxipropenil)fenoxi)bencenosulfonamida]: A una solución del Intermedio 41.4 (118 mg, 0,139 mmol) en MeOH (1,39 ml) se le añadió a NaOH (0,3 M en agua, 0,278 ml, 0,835 mmol). La reacción se puso en atmósfera de N_2 y se calentó a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriarse la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se repartió con EtOAc (20 ml) y se acidificó con HCl . Después de extraerse con EtOAc (2x20 ml) las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró para dar 40,7 mg del compuesto del título.



Compuesto 41: N,N'-(butano-1,4-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]: Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) al intermedio 41.5 (40,7 mg, 0,051 mmol) y se calentó a 80 °C en atmósfera de N₂. Después de 70 minutos, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se llevó en tolueno (2 ml) y el tolueno también se retiró al vacío. El bis-cloruro de ácido se disolvió en DME (0,5 ml) y se añadió a la base libre guanidina (1,4 mmol, preparada como sigue a continuación: A una suspensión de clorhidrato de guanidina (480 mg, 5,0 mmol) se le añadió NaOMe al 25 % en MeOH (1,03 ml, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró. Una porción del filtrado (0,40 ml) se concentró a sequedad.) en DME (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,8 mg) en forma de la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,30 (d, 4H), 7,11 (d, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,44 (m, 4H). EM (*m/z*): 875,16 (M+H).

15 Ejemplo de Ref. 42

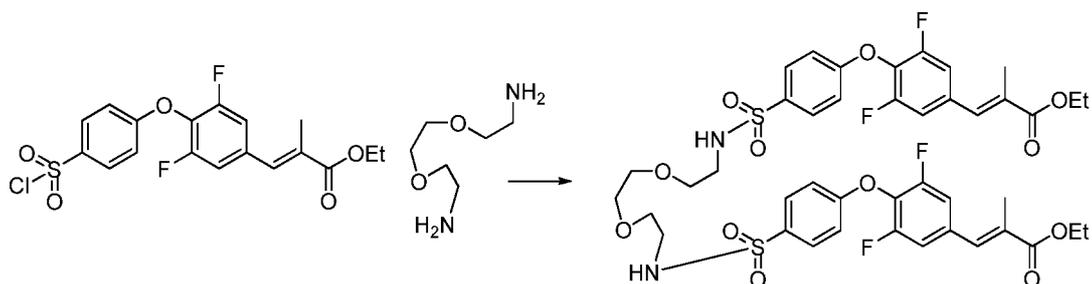
N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]



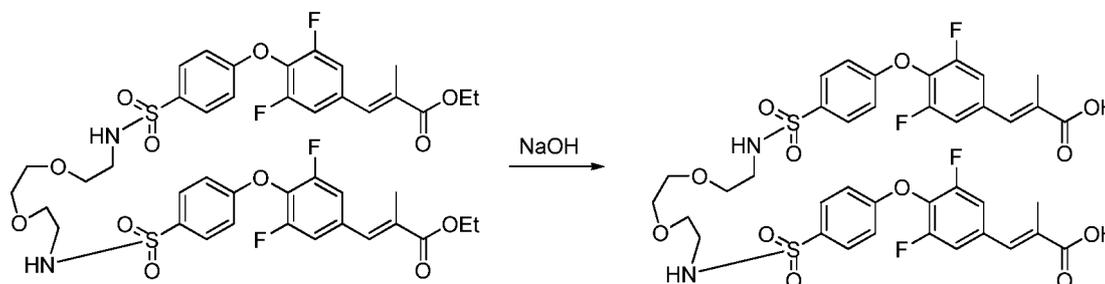
Compuesto 42: N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 41, se fabricó el compuesto 42 usando 1,4-fenilendimetanamina como la amina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (d, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (d, 4H), 7,06 (d, 6H), 7,04 (s, 2H), 4,02 (s, 4H), 2,19 (s, 6H). EM (*m/z*): 924,21 (M+H)

Ejemplo de Ref. 43

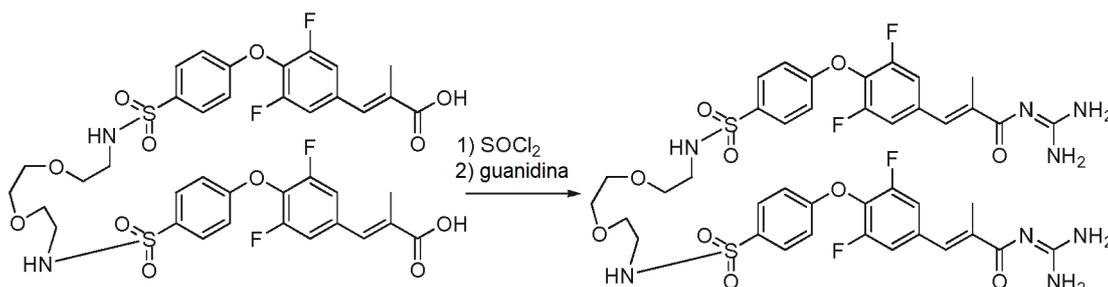
N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]



Intermedio 43.1 **N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis((E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-carboetoxipropenil)fenoxi)bencenosulfonamida):** A una solución de 3-(4-(4-(clorosulfonyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 41.3) (225 mg, 0,54 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió una solución de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanamina (38 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota. Después de 30 minutos, se añadió HCl 1 N (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (262 mg).



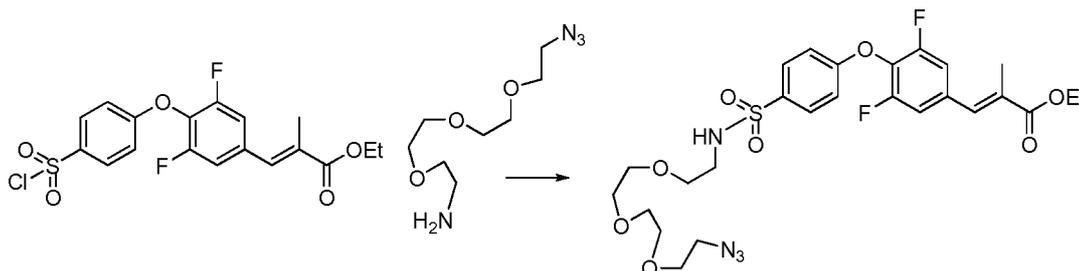
Intermedio 43.2 **N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis((E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-carboxipropenil)fenoxi)bencenosulfonamida):** Una solución del intermedio 43.1 (262 mg, 0,29 mmol) y NaOH 3 N (0,6 ml, 1,8 mmol) en metanol (3 ml) se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el metanol se retiró a presión reducida y se añadió HCl 1 N (3 ml, 3 mmol) al residuo. El producto se extrajo en DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (173 mg).



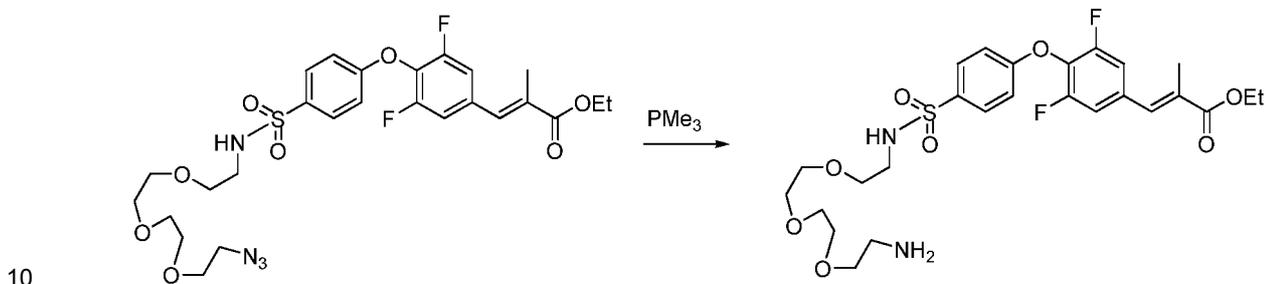
Compuesto 43: N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis((E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]: Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) al intermedio 43.2 (63 mg, 0,074 mmol) y se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, el disolvente se retiró al vacío. El bis-cloruro de ácido se disolvió en DME (1 ml) y se añadió a la base libre guanidina (1,4 mmol, preparada como sigue a continuación: A una suspensión de clorhidrato de guanidina (480 mg, 5,0 mmol) se le añadió NaOMe al 25 % en MeOH (1,03 ml, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró. Una porción del filtrado (0,40 ml) se concentró a sequedad.) en DME (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de la sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,43 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 8H), 3,03 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,17 (s, 6H). EM (m/z): 935,08 (M+H).

Ejemplo de Ref. 44

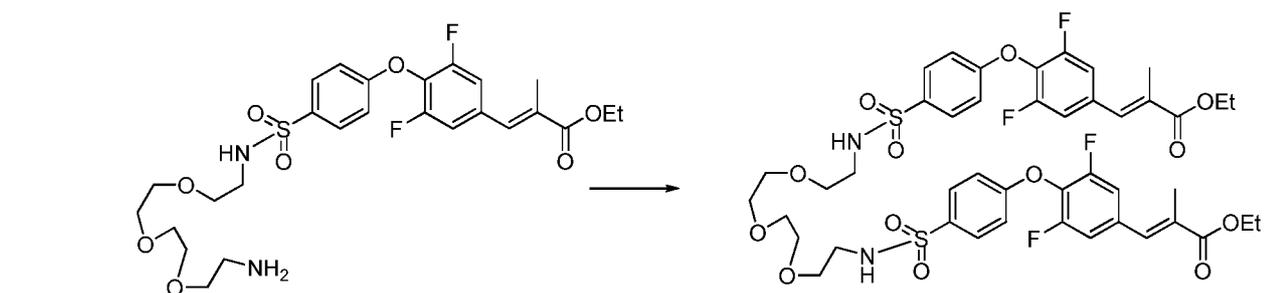
N,N'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis((E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]



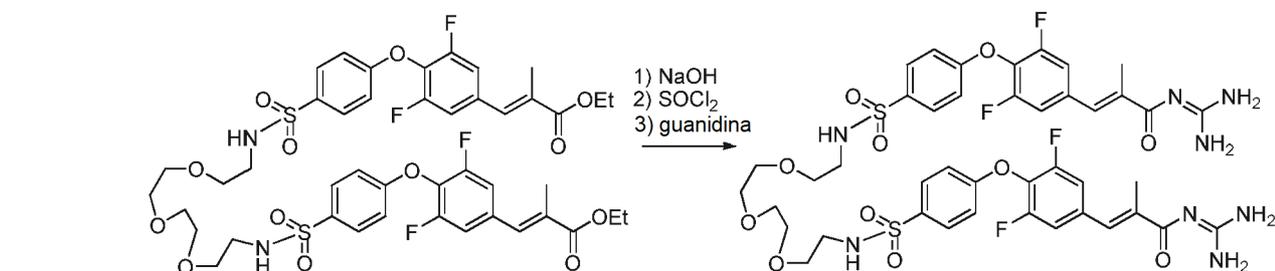
Intermedio 44.1: 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo: A una solución de 3-(4-(4-(clorosulfonil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 41.3) (250 mg, 0,60 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron una solución de 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (157 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (72 mg, 0,72 mmol) en DCM (2 ml). Después de 15 minutos, se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en DCM para dar el compuesto del título (169 mg).



Intermedio 44.2: 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo: A una solución de 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (169 mg, 0,28 mmol) en THF (6 ml) y agua (0,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilfosfina (26 mg, 0,34 mmol). Después de agitar durante 3 horas, los disolventes se retiraron a presión reducida y, el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (162 mg).



Intermedio 44.3: N,N'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis[4-(2,6-difluoro-4-(2-carboetoxipropenil)fenoxi)benzenosulfonamida]: Una solución de 3-(4-(4-(clorosulfonil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 41.3) (71 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió a una solución de 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (84 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (22 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 ml) con agitación. Después de 30 minutos, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (177 mg).



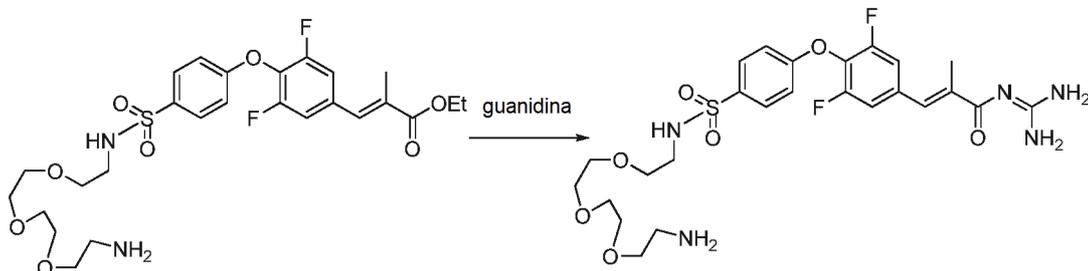
Compuesto 44 N,N'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]: Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 43, el intermedio 44.3 se convirtió en la bis-guanidina y dio, después de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título (21 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,43 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,04 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H). EM (m/z): 979,05 (M+H).

35

Ejemplo de Ref. 45

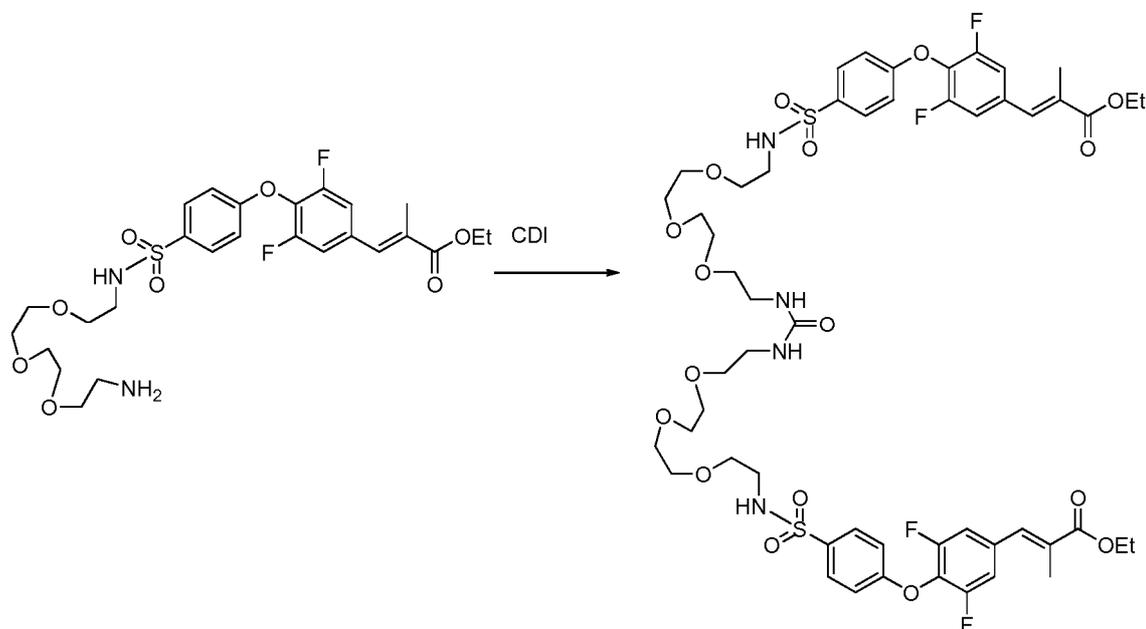
(E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida

5

**Compuesto 45: (E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida:**

Se preparó una solución 4,3 M de base libre de guanidina en metanol. Se añadió una solución al 25 % de NaOMe en MeOH (1,03 ml, 4,5 mmol) a clorhidrato de guanidina (480 mg, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró (0,2 μ , PTFE) para dar la solución de base libre de guanidina. Se añadió una porción (0,3 ml, 1,3 mmol) a 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (74 mg, 0,13 mmol) con agitación. Después de 15 minutos, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (34 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,14 (s, 1H), 8,38 (s a, 4H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,45 (d, J=9,1, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,55 (m, 6H), 3,44 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H). EM (m/z): 586,11 (M+H).

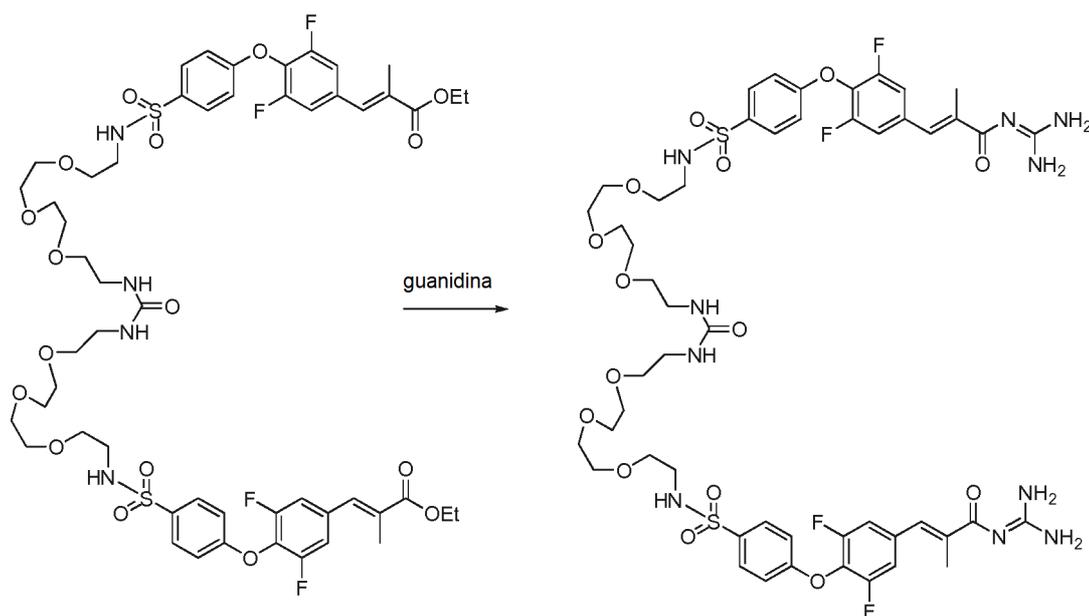
20 Ejemplo de Ref. 46

N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]

25

Intermedio 46.1 N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis [4-(2,6-difluoro-4-(2-carboetoxipropenil)fenoxi)bencenosulfonamida]: Se añadió carbonildiimidazol (16,2 mg, 0,10 mmol) a una solución de 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 44.2) (125 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 23 horas momento en el cual el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (132 mg).

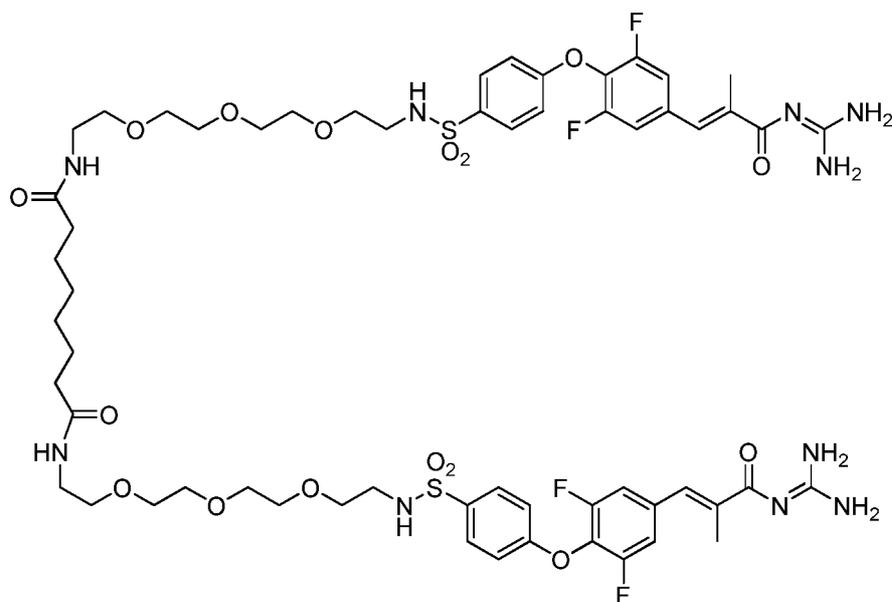
30



Compuesto 46: **N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosan-1,25-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]:** Una solución 4,4 M de guanidina en metanol (Ref. Ejemplo 45) (0,5 ml, 2,2 mmol) se añadió a una solución del intermedio 46.1 (65 mg, 0,055 mmol) en DMF y se agitó durante 4 horas. La reacción se interrumpió con AcOH acuoso al 50 %, y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,43 (d, J=1,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 4H), 3,57 (m, 12H), 3,46 (m, 12H), 3,26 (t, J=5,4 Hz, 4H), 3,04 (t, J=5,4 Hz, 4H), 2,17 (d, J=1,3 Hz, 6H). EM (m/z): 1197,07 (M+H).

Ejemplo de Ref. 47

N,N'-(13,20 dioxo-3,6, 9, 24,27,30-hexaoxa-12,21-diazadotricontan-1,32-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]

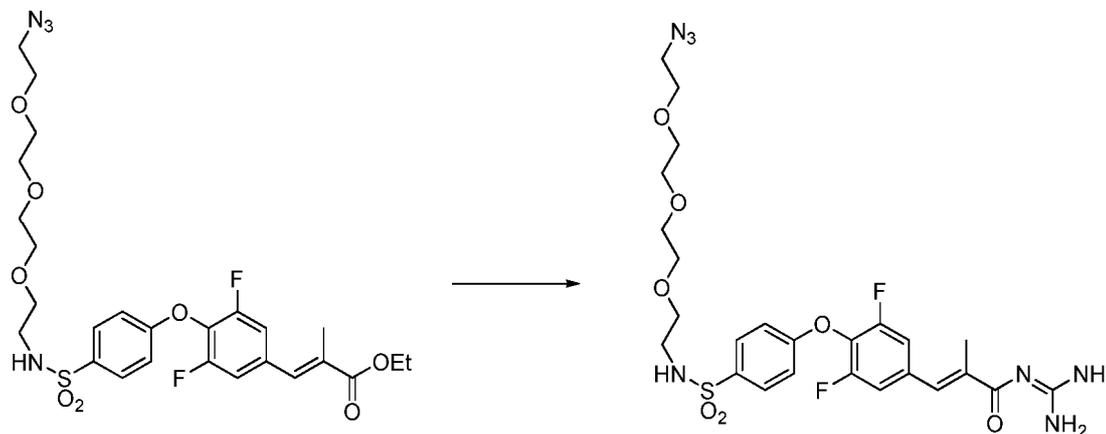


Compuesto 47: **N,N'-(13,20 dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,21-diazadotricontan-1,32-di-il)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]:** Siguiendo los procedimientos en el Ejemplo de Ref. 46, sustituyendo carbonildiimidazol por bis(N-hidroxisuccinimida éster) del ácido subárico dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 3,58 (m, 12H), 3,50 (m, 8H), 3,32 (m, 4H), 3,05 (t, J=5,4 Hz, 4H), 2,18 (d, J=1,6 Hz, 6H), 2,15

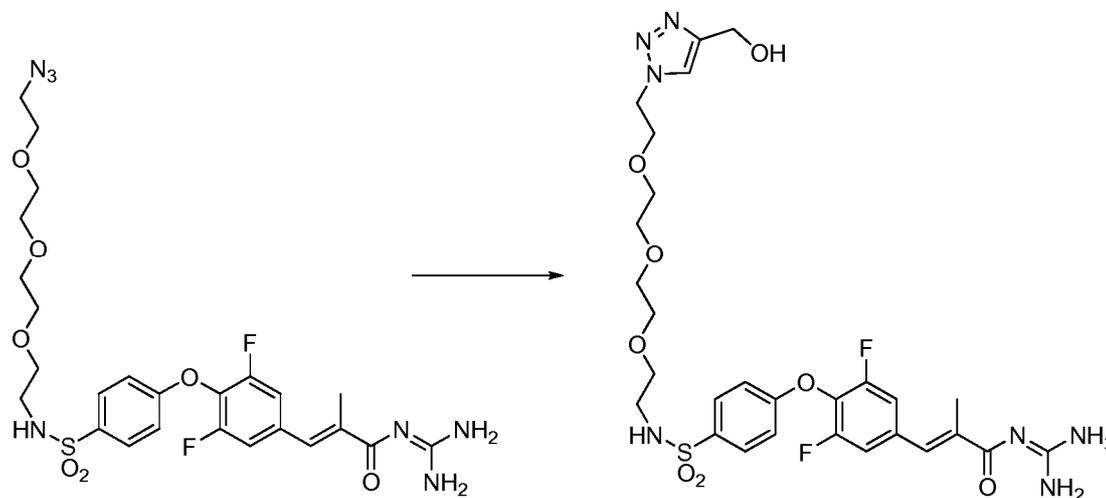
(m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). EM (*m/z*): 1309,12 (M+H).

Ejemplo de Ref. 48

5 (E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida



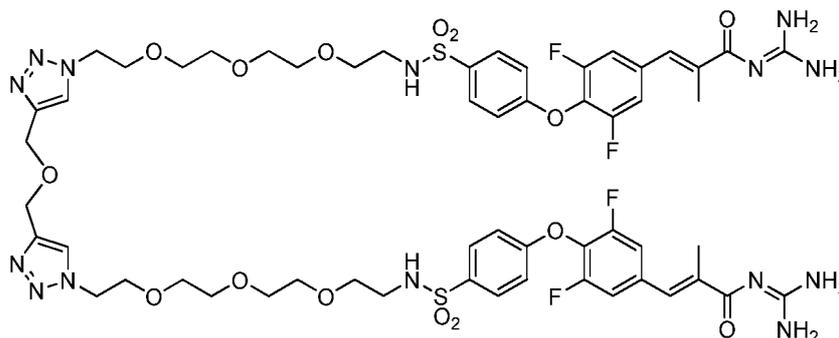
10 Intermedio 48.1: (E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida: A 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (250 mg, 0,42 mmol) se le añadió guanidina 4,4 M en metanol (como se prepara en el Ejemplo de Ref. 45) (1,0 ml, 4,4 mmol) y la reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 25 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 7 y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (245 mg).



20 Compuesto 48: (E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida: A una mezcla de (E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida (70 mg, 0,11 mmol) y alcohol propargílico (6,4 mg, 0,11 mmol) en t-butanol (0,22 ml) y agua (0,22 ml) se le añadieron ascorbato sódico 1 M (11 μl , 0,011 mmol) y sulfato de cobre 0,3 M (3,6 μl , 0,0011 mmol) y la reacción se agitó a TA. Después de 14 horas, el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,64 (d, $J=0,6$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,52-3,42 (m, 6H), 3,03 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 2,18 (d, $J=1,3$ Hz, 3H). EM (*m/z*): 668,14 (M+H).

30 Ejemplo de Ref. 49

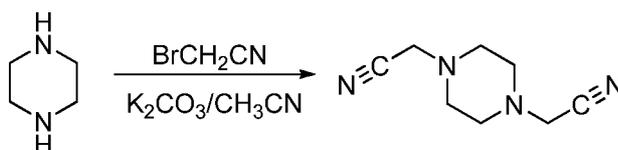
N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-oxibis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoil)fenoxi)fenil]-2-metilacrilamida]



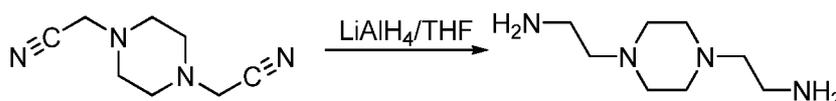
5 **Compuesto 49:** N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-oxibis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]: Siguiendo los procedimientos en el Ejemplo de Ref. 48, sustituyendo alcohol propargílico por éter propargílico dio el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 2H), 7,83 (m, 4H), 7,43 (s, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,10 (m, 4H), 4,61 (s, 4H), 4,55 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,58-3,50 (m, 8H), 3,50-3,40 (m, 12H), 3,01 (m, 4H), 2,17 (d, J=1,3 Hz, 6H). EM (*m/z*): 1317,09 (M+H).

Ejemplo de Ref. 50

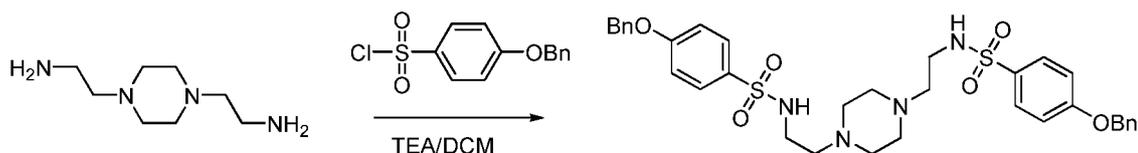
15 **N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil)di-((E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida)**



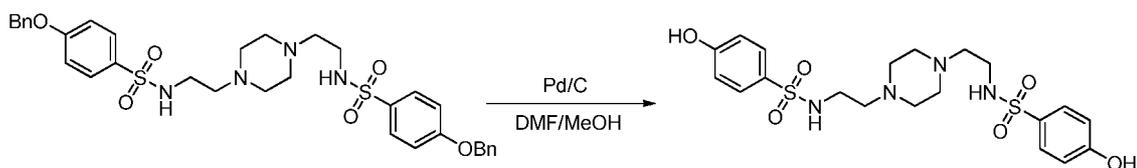
20 **Intermedio 50.1: 2,2'-(piperazin-1,4-diil)diacetoniitrilo.** A una solución de piperazina (6 g, 69,77 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió carbonato potásico (19,2 g, 139,13 mmol, 2,00 equiv.) y la mezcla se agitó. A esto se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetoniitrilo (16,7 g, 140,34 mmol, 2,00 equiv.) en acetonitrilo (100 ml) y la suspensión se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por re-cristalización en metanol dando como resultado 7,75 g (68 %) del Intermedio 50.1 en forma de un sólido de color blanco.



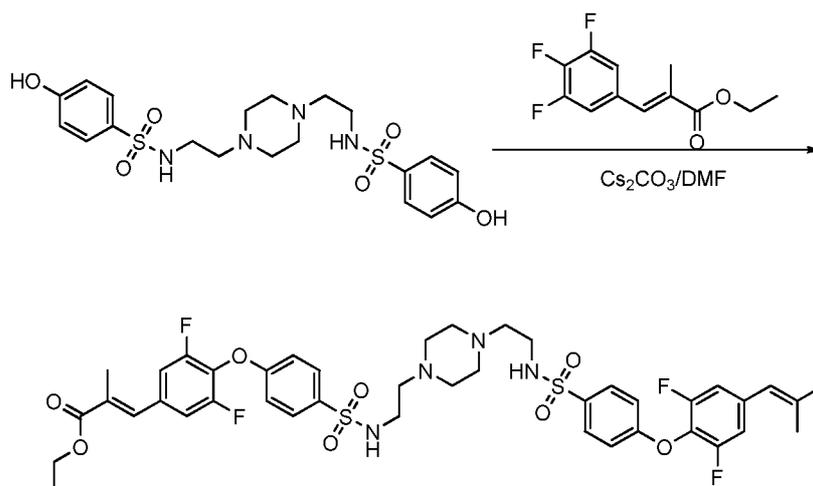
25 **Intermedio 50.2: 2,2'-(piperazin-1,4-diil)diacetammina.** A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄; 700 mg, 18,42 mmol, 4,30 equiv.) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 50.1 (700 mg, 4,27 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió, el pH se ajustó a 8-9 con hidróxido potásico (50 %) y los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío y los sólidos resultantes se lavaron con hexano para proporcionar 0,3 g (41 %) del Intermedio 50.2 en forma de un sólido de color amarillo.



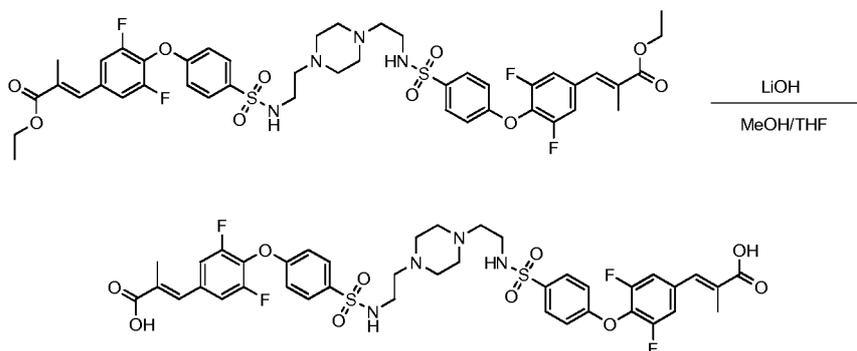
35 **Intermedio 50.3: N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(benciloxi)benzenosulfonamida).** Al Intermedio 50.2 (500 mg, 2,91 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadieron trietilamina (1,46 g, 0,01 mmol, 2,00 equiv.) y cloruro de 4-(benciloxi)benzeno-1-sulfonilo (2,0 g, 0,01 mmol, 2,40 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con 3x10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,9 g (47 %) del Intermedio 50.3 en forma de un sólido de color amarillo.



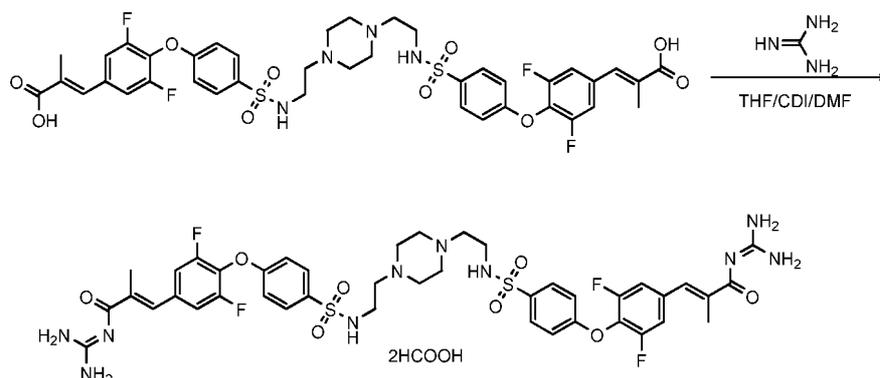
Intermedio 50.4: N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil))bis(4-hidroxibencenosulfonamida). Al intermedio 50.3 (3 g, 4,52 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (500 ml) y metanol (100 ml) se le añadió paladio sobre carbono (1 g) y la suspensión se agitó en gas hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 1,5 g (69 %) del Intermedio 50.4 en forma de un sólido de color gris.



Intermedio 50.5: 3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoylphenoxy)fenil)-2-metilacrilato de N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil))bis((E)-etilo). Al Intermedio 50.4 (1 g, 2,06 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,45 g, 4,45 mmol, 2,16 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió una solución de 2-metil-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrilato de (E)-etilo (intermedio 41.1) (1,1 g, 4,51 mmol, 2,19 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) gota a gota con agitación. La reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y después durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y después eluyó con diclorometano:metanol (100:1) para proporcionar 390 mg (20 %) del Intermedio 50.5 en forma de un sólido de color amarillo.



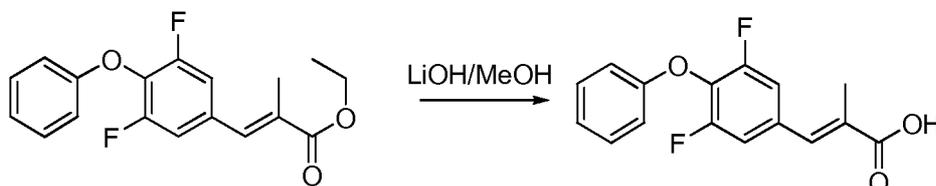
Intermedio 50.6: ácido N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil))di-((E)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoylphenoxy)fenil)-2-metilacrilico. Al Intermedio 50.5 (170 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv, 90 %) en 1:1 metano/tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (4 equiv, 30 mg) y la reacción se agitó durante 2 h a 27 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 1~2 con ácido clorhídrico acuoso (6 mol/l) y los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se lavó con acetato de etilo (2x5 ml) y después se secó al vacío para proporcionar 150 mg (94 %) del Intermedio 50.6 en forma de un sólido de color blanco.



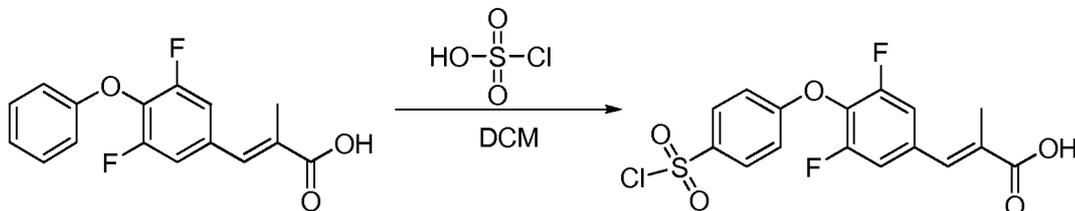
Compuesto 50: N,N'-(2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil)di-((E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida): A una solución del Intermedio 50.6 (100 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv, 80 %) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió carbonil diimidazol (CDI; 58 mg, 0,36 mmol, 4,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. A esto se le añadió guanidina (2 M en metanol, 10 ml) y la solución resultante se agitó durante un adicional de 14 h a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano:metanol (10:1). El producto en bruto (230 mg) después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C18) para proporcionar 16 mg (17 %) de una sal de formiato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,89-7,92 (4H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (2H, s), 7,34-7,36 (4H, d, J=8,7 Hz), 7,16-7,19 (4H, d, J=8,7 Hz), 2,88-3,16 (16H, m), 2,20 (6H, s); EM (ES, m/z): 959 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 51

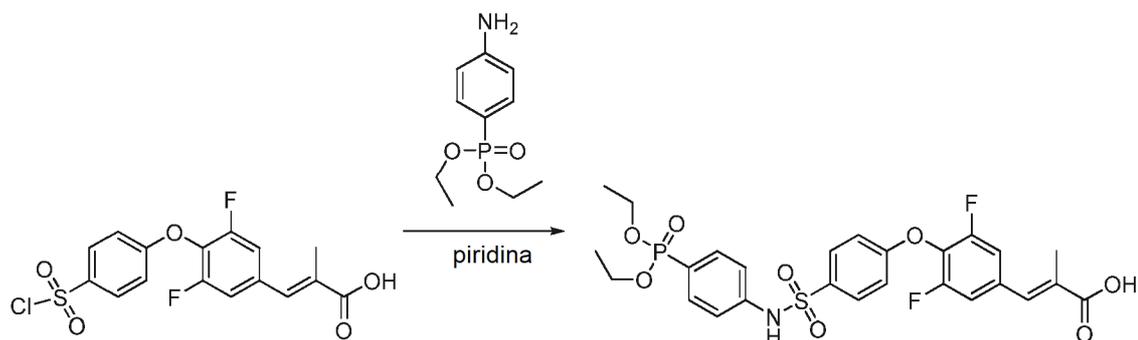
ácido (E)-4-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)fenilfosfónico



Intermedio 51.1: ácido (E)-3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilacrílico. A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (intermedio 41.2) (900 mg, 2,83 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) se le añadió LiOH 2 M metanólico (50 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, el valor de pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl acuoso (6 mol/l) y la mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x10 ml de cloruro sódico (sat.) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución se concentró para proporcionar 0,7 g (85 %) de Intermedio 51.1 en forma de un sólido de color blanco.

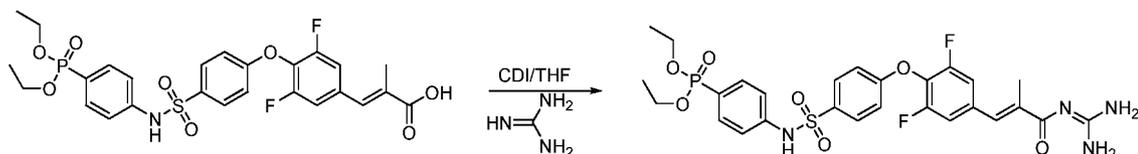


Intermedio 51.2: ácido (E)-3-(4-(4-(clorosulfonyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrílico. Al Intermedio 51.1 (1 g, 3,14 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (15 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota una solución de ácido sulfuroclorídrico (8,5 g, 73,28 mmol, 23,00 equiv.) en diclorometano (5 ml). La reacción se agitó durante una noche a 25 °C en un baño de aceite y después se detuvo mediante la adición de 200 ml de agua/hielo. La mezcla se extrajo con 4x50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro para proporcionar 1,1 g (90 %) del Intermedio 51.2 en forma de un sólido de color amarillo.

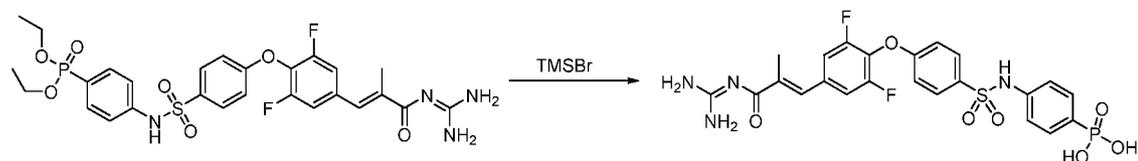


Intermedio 51.3: ácido (E)-3-(4-(4-(N-(4-(dietoxifosforil)fenil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrílico.

A 4-aminofenilfosfonato de dietilo (intermedio 2.2) (150 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.) en piridina (3 ml) se le añadió el Intermedio 51.2 (300 mg, 0,77 mmol, 1,22 equiv.) en varias porciones. La mezcla se agitó durante 3 h a 30 °C y después se concentró, el valor de pH de la solución se ajustó a 3 con HCl acuoso (1 mol/l) y la mezcla resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron, se aplicaron en una columna de gel de sílice y eluyeron con diclorometano:metanol (50:1) para proporcionar 100 mg (26 %) del Intermedio 51.3 en forma de un sólido de color amarillento.



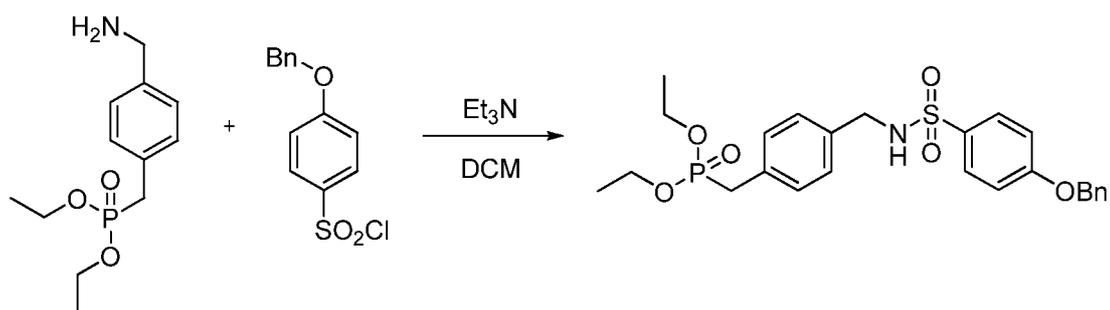
Intermedio 51.4: 4-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)fenilfosfonato de (E)-dietilo. Al Intermedio 51.3 (150 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió CDI (120 mg, 0,74 mmol, 1,40 equiv.) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. A esto se le añadió guanidina (1 M en DMF; 0,8 ml) y la reacción se agitó durante una noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó HPLC Prep. de fase inversa (C18) para proporcionar 40 mg (25 %) de Intermedio 51.4 en forma de un sólido de color blanco.



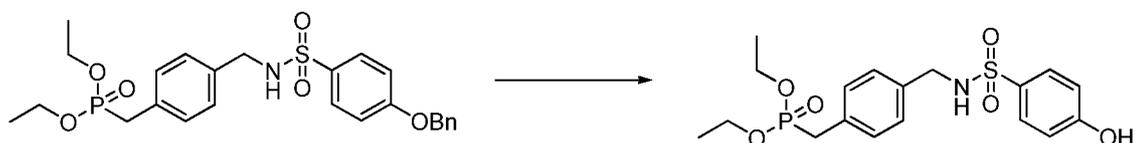
Compuesto 51: ácido (E)-4-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)fenilfosfónico: Al Intermedio 51.4 (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (15 mg, 0,09 mmol, 1,37 equiv.) gota a gota con agitación y la solución resultante se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró, se diluyó con metanol (2 ml) y después se concentró al vacío. Esta operación se repitió cuatro veces. El producto en bruto (75 mg) se purificó por HPLC Prep. de fase inversa (C18) para proporcionar 12,5 mg de una sal de formiato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): 10,54 (s, 1H), 7,82-7,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,18-7,10 (m, 4H), 2,08 (s, 3H); RMN ³¹P (400 MHz, DMSO, ppm): 11,29; EM (ES, m/z): 567 [M +H]⁺

Ejemplo de Ref. 52

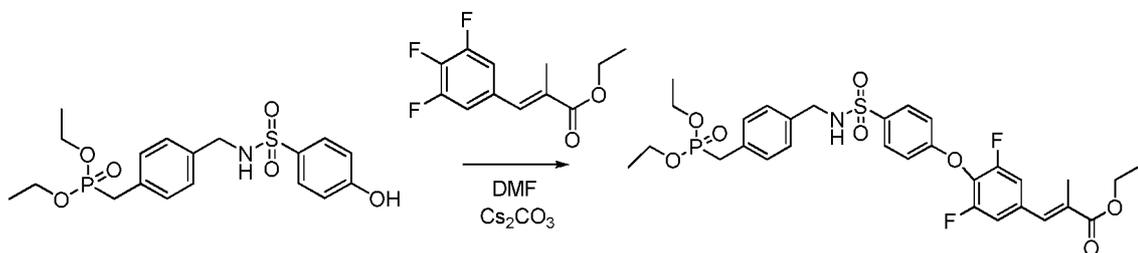
ácido (E)-4-((4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)metil)bencilfosfónico



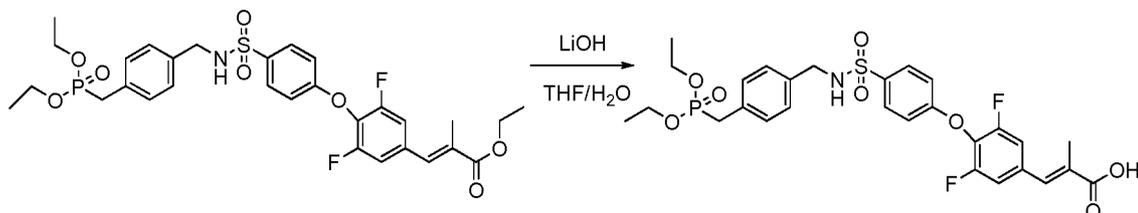
Intermedio 52.1: 4-((4-(beniloxi)fenilsulfonamido)metil)encil-fosfonato de dietilo. A 4-(aminometil)encilfosfonato de 4-dietilo (intermedio 6.1) (60 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml), se le añadió trietilamina (47 mg, 0,47 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota una solución de cloruro de 4-(beniloxi)benceno-1-sulfonilo (72 mg, 0,26 mmol, 1,10 equiv.) en diclorometano (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y después eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto aislado se lavó con 2x50 ml de n-hexano dando como resultado 50 mg (43 %) del Intermedio 52.1 en forma de un sólido de color blanco.



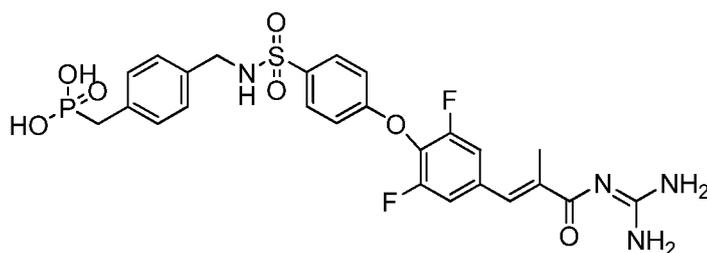
Intermedio 52.2: 4-((4-hidroxifenilsulfonamido)metil)encil-fosfonato de dietilo. Al Intermedio 52.1 (1,2 g, 2,39 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,9 g) y la suspensión se agitó durante una noche a 30 °C en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1 g (91 %) del Intermedio 52.2 en forma de un aceite de color pardo.



Intermedio 52.3: 3-(4-(4-(N-(4-((dietoxifosforil)metil)encil)-sulfamoyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo. Al Intermedio 52.2 (100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (160 mg, 0,49 mmol, 2,10 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió una solución de 2-metil-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrilato de (E)-etilo (intermedio 41.1) (60 mg, 0,25 mmol, 1,10 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (200:1) para proporcionar 50 mg (23 %) del Intermedio 52.3 en forma de un aceite de color amarillo.



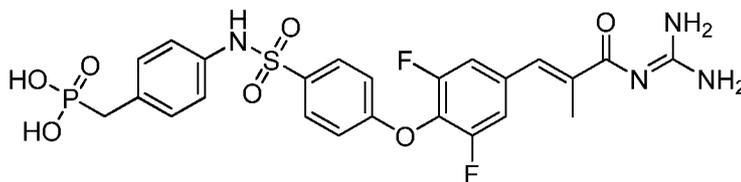
Intermedio 52.4: ácido (E)-3-(4-(4-(N-(4-((dietoxifosforil)metil)encil)sulfamoyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilico. Al Intermedio 52.3 (700 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió LiOH (700 mg, 29,17 mmol, 30,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La reacción se concentró, el valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl acuoso (2 mol/l) y la mezcla se extrajo con 2x150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y después eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1-2:1) para proporcionar 250 mg (35 %) del Intermedio 52.4 en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 52: ácido **(E)-4-((4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)metil)bencilfosfónico.** El Compuesto 52 se preparó a partir del Intermedio 52.4 usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51, excepto que no se requirió HPLC preparativa, proporcionando 84 mg (89 %) de un sólido de color blanco. ; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,83-7,80 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,23-2,23 (s, 3H). EM (ES, m/z): 595 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo de Ref. 53**

ácido (E)-4-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)bencilfosfónico



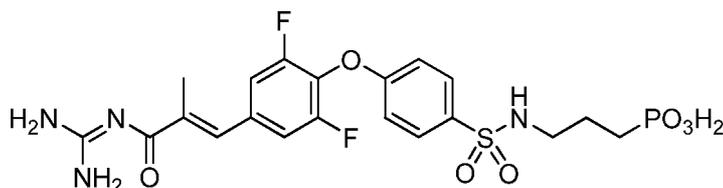
15

Compuesto 53: ácido **(E)-4-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)bencilfosfónico.** El Compuesto 53 se preparó a partir de 4-aminobencilfosfonato de dietilo (intermedio 3.2) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 52 excepto que el producto final se purificó por HPLC preparativa. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,77-7,74 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,33-7,31 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 4H), 3,04-2,97 (d, J=21,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H); RMN ³¹P (400 MHz, CD₃OD, ppm): 22,49. EM (ES, m/z):581 [M+H]⁺.

20

25 **Ejemplo de Ref. 54**

ácido (E)-3-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)propilfosfónico



30

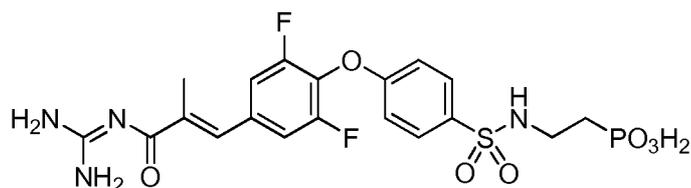
Compuesto 54: ácido **(E)-3-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)propilfosfónico.** El Compuesto 54 se preparó a partir de 3-aminopropilfosfonato de dietilo (intermedio 4.1) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, ppm): 7,81-7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,39 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,22-7,19 (d, J=8,7 Hz, 2H), 2,75-2,77 (c, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,59-1,42 (m, 4H). EM (ES, m/z): 533 [M+H]⁺

35

Ejemplo de Ref. 55

ácido (E)-2-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxy)fenilsulfonamido)etilfosfónico

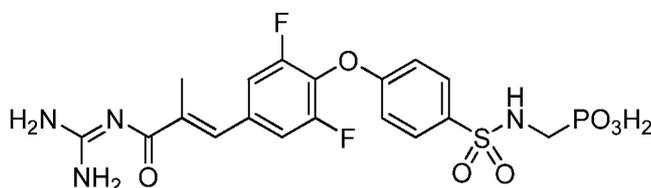
40



Compuesto 55: ácido (E)-2-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etilfosfónico. El Compuesto 55 se preparó a partir de 2-aminoetilfosfonato de dietilo (intermedio 1.9) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51, excepto que no se requirió la purificación del producto final por HPLC preparativa. ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,02 (s, 1H), 8,28 (s, 4H), 7,79-7,82 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,62-7,65 (t, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,26-7,24 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 2H); RMN ³¹P (400 MHz, DMSO, ppm): 21,36. EM (ES, m/z): 519 [M+H]⁺

10 **Ejemplo de Ref. 56**

ácido (E)-4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etilfosfónico



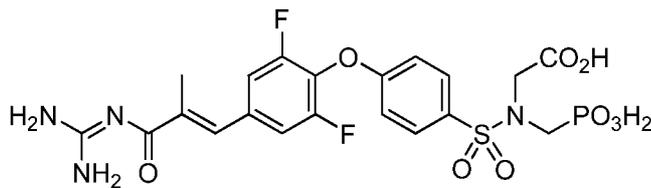
15

Compuesto 56: ácido (E)-4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etilfosfónico. El Compuesto 56 se preparó a partir de aminometilfosfonato de dietilo (intermedio 5.3) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51, excepto la purificación del producto final por HPLC Prep. Ultrarrápida con CH₃CN:agua (10:100). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 7,84-7,81 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45-7,42 (d, J=9,3 Hz, 3H), 7,18-7,15 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,08 (s, 3H). EM (ES, m/z): 505 [M+H]⁺.

20

25 **Ejemplo de Ref. 57**

ácido (E)-2-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)-N-(fosfonometil)fenil-sulfonamido)acético



30

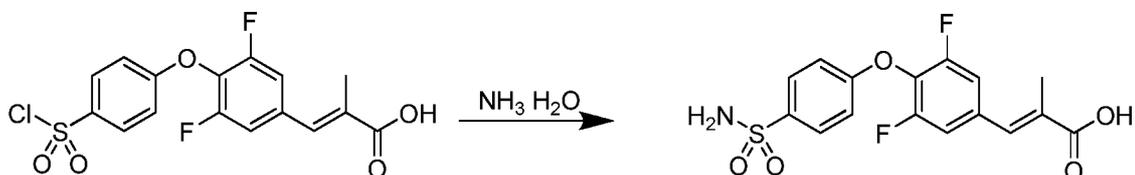
Compuesto 57: ácido (E)-2-(4-(4-(3-(diaminomethyleneamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)-N-(fosfonometil)fenil-sulfonamido)acético. El Compuesto 57 se preparó a partir de 2-((dietoxifosforil)metilamino)acetato de etilo (intermedio 8.2) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,33 (s, 4H), 7,84-7,81 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,19-7,16 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); EM (ES, m/z): 563 [M+H]⁺.

35

Ejemplo de Ref. 58

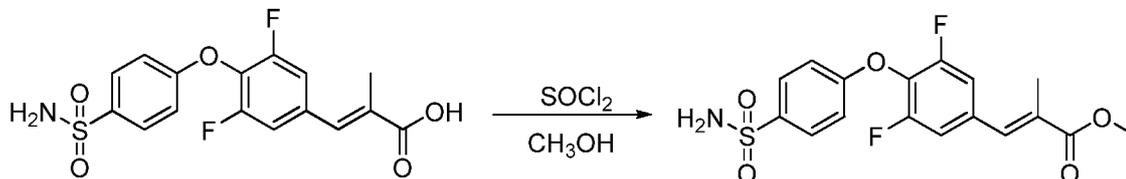
(E)-N-(diaminomethylene)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N-(2-metoxietilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida

40



Intermedio 58.1: ácido (E)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrílico. Se convirtió ácido (E)-3-(4-(4-(clorosulfonyl)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrílico (Intermedio 51.2) en el intermedio 58.1 usando los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 58, con amoníaco acuoso como la amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

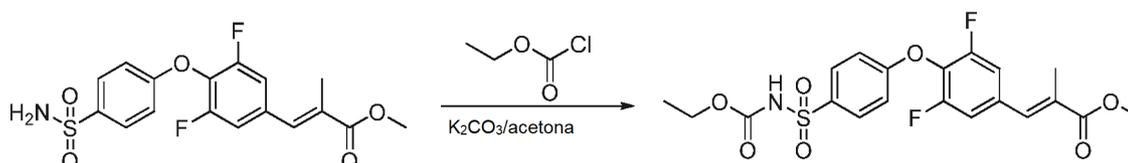
5



Intermedio 58.2: 3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilato de (E)-metilo. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del intermedio 58.1 (2 g, 5,42 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (60 ml). Esto se siguió de la adición de cloruro de tionilo (2,5 g, 21,19 mmol, 4,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con amoníaco (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (30:1-1:1). Esto dio como resultado 2,1 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10

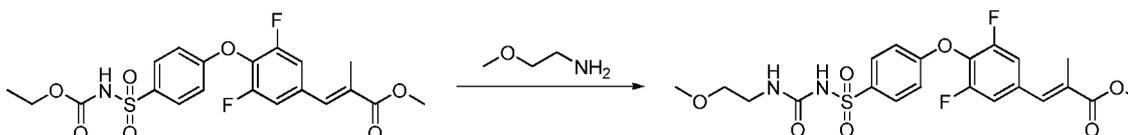
15



Intermedio 58.3: 3-(4-(4-(N(etoxicarbonil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-metilo. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del intermedio 58.2 (280 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv.) en acetona (20 ml). Esto se siguió de la adición de carbonato potásico (200 mg, 1,45 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió cloroformato de etilo (90 mg, 0,83 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 h a 65 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 2-3 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 300 mg (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20

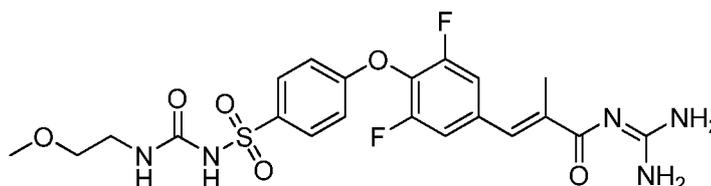
25



30

Intermedio 58.4: 3-(3,5-difluoro-4-(4-(N(2-metoxietilcarbamoil)-sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilato de (E)-metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución del intermedio 58.3 (300 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (20 ml), 2-metoxietanamina (100 mg, 1,33 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Esto dio como resultado 0,3 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

35



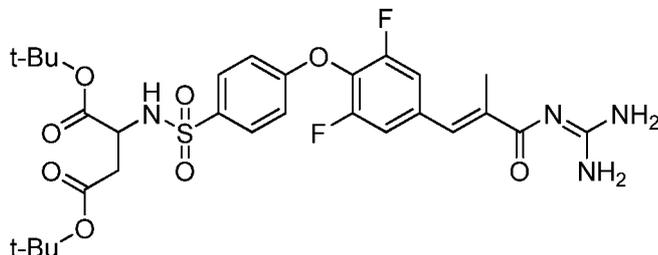
Compuesto 58: (E)-N-(diaminomileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N(2-metoxietilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida. El Intermedio 58.4 se convirtió en el compuesto 58 usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 52. La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 10,62(s 1H), 8,33 (s, 3H), 7,94-7,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,55-7,52 (d, J=9 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,26-7,22 (d, J=9 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). EM (ES, m/z): 512 [M+H]⁺.

45

Ejemplo de Ref. 59

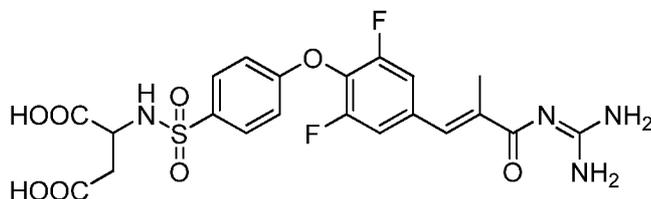
ácido **(E)-2-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-**
difluorofenoxi)fenilsulfonamido)succínico

5



Intermedio 59.1: 2-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-
difluorofenoxi)fenilsulfonamido)succinato de (E)-di-*terc*-butilo. El Intermedio 59.1 se preparó a partir de 2-aminosuccinato de di-*terc*-butilo usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 51.

10



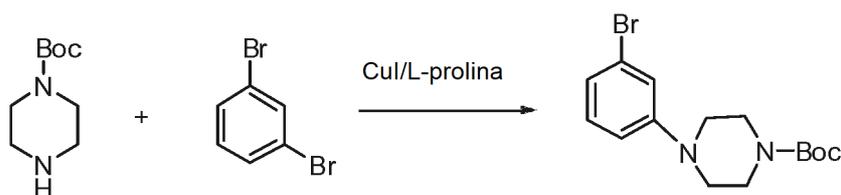
Compuesto 59: ácido (E)-2-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-
difluorofenoxi)fenilsulfonamido)succínico. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del intermedio 59.1 (100 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Esto se siguió de la adición de ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 63,6 mg (64 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 4H), 7,82-7,79 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,19-7,16 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,13 (s, 3H). EM (ES, m/z): 527 [M+H]⁺.

20

Ejemplo de Ref. 60

4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboximidamida

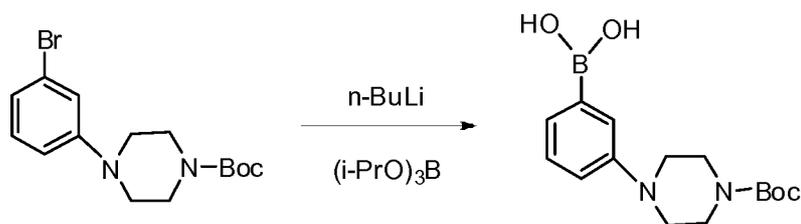
25



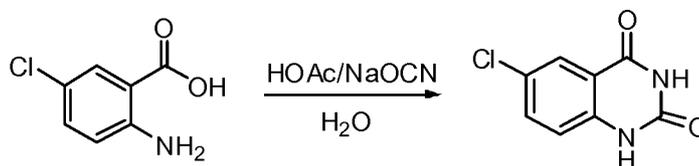
Intermedio 60.1: 4-(3-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso yoduro de cobre (I) (1,0 g, 5,26 mmol, 0,20 equiv.), L-prolina (930 mg, 8,09 mmol, 0,30 equiv.) en DMSO (50 ml). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 26,88 mmol, 1,00 equiv.), 1,3-dibromobenceno (9,5 g, 40,25 mmol, 1,50 equiv.), carbonato potásico (7,4 g, 53,62 mmol, 1,99 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 90 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 2,9 g de 4-(3-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

30

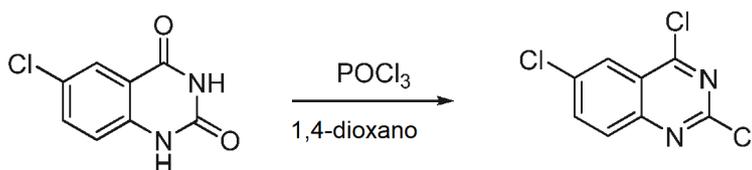
35



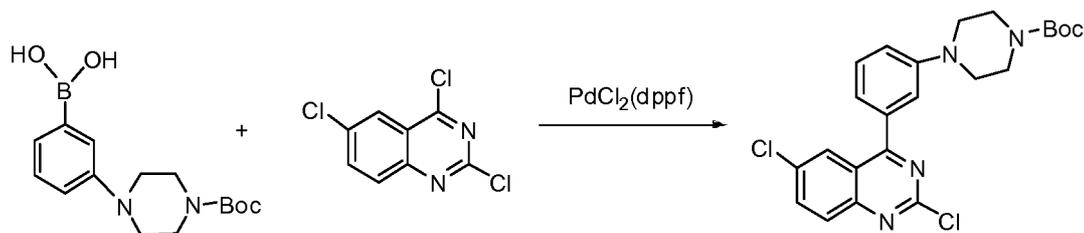
Intermedio 60.2: ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenilborónico: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(3-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,8 g, 11,14 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno/tetrahidrofurano=1:1 (40 ml). Esto se siguió de la adición de *n*-BuLi (4,9 ml, 2,5 M/l) gota a gota con agitación a -70 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -70 °C. A esto se le añadió borato de triisopropilo (2,5 g, 13,30 mmol, 1,19 equiv.) gota a gota con agitación a -70 °C. La mezcla se calentó a 0 °C, después la reacción se detuvo mediante la adición de 13 ml de cloruro de amonio saturado y 3,4 ml de agua. Se añadió ácido fosfórico (85 % en peso, 1,5 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno. El producto se precipitó mediante la adición de 80 ml de heptano. Los sólidos se lavaron con 20 ml de heptano y se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 2,9 g (85 %) de ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenilborónico en forma de un sólido de color blanco.



Intermedio 60.3: 6-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (10 g, 58,48 mmol, 1,00 equiv.) en agua (100 ml), ácido acético (8 g, 133,33 mmol, 2,24 equiv.). Esto se siguió de la adición de NaOCN (8,2 g, 126,15 mmol, 2,13 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. A esto se le añadió hidróxido sódico (86 g, 2,15 mol, 37,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 30 °C. Los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se disolvió en agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con cloruro de hidrógeno (12 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 5 g (44 %) de 6-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido de color blanco.

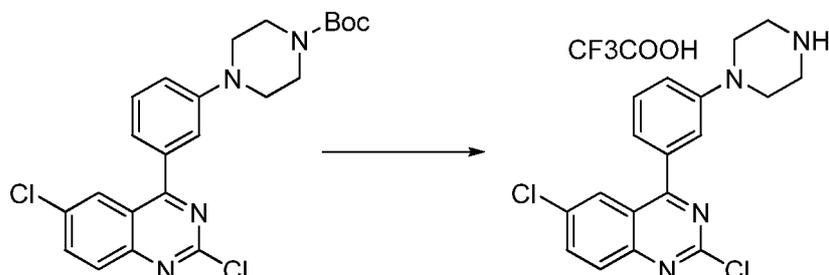


Intermedio 60.4: 2,4,6-tricloroquinazolina: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 6-cloroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2,2 g, 11,22 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml), tricloruro de fosforilo (17 g, 111,84 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto dio como resultado 1,8 g (69 %) de 2,4,6-tricloroquinazolina en forma de un sólido de color blanco.

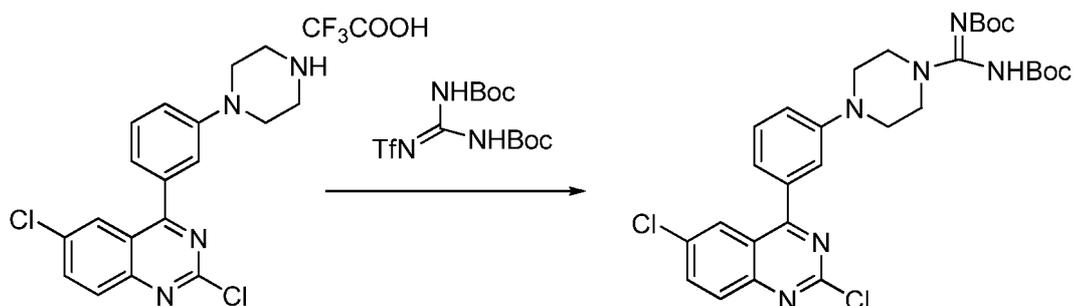


Intermedio 60.5: 4-(3-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenilborónico (intermedio 60.2) (960 mg, 3,14 mmol, 1,00 equiv.), 2,4,6-tricloroquinazolina (800 mg, 3,43 mmol, 1,09 equiv.), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (130 mg, 0,16 mmol, 0,05 equiv.),

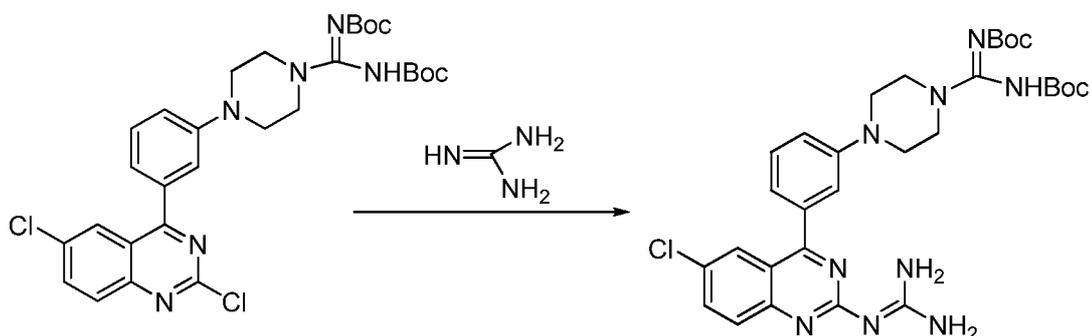
carbonato potásico (860 mg, 6,23 mmol, 1,99 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 85 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 50 ml de salmuera saturada. La solución resultante se extrajo con 2x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 0,45 g (31 %) de 4-(3-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.



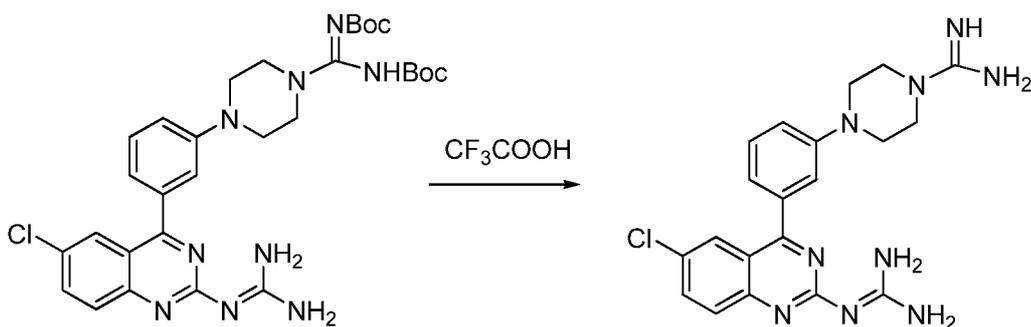
10 **Intermedio 60.6: 2,2,2-trifluoroacetato de 2,6-dicloro-4-(3-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina.** Al intermedio 60.5 (100 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) se le añadieron diclorometano (10 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (124 mg, 1,09 mmol, 5,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 3 h a 40 °C. Después, la reacción se concentró al vacío para proporcionar 70 mg del Intermedio 60.6 en forma de un sólido de color amarillo.



15
20 **Intermedio 60.7: (4-(3-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidenedicarbamato de *tert*-butilo.** Al Intermedio 60.6 (70 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadieron *N-tert*-butoxicarbonil-*N'*-*tert*-butoxicarbonil-*N''*-trifluorometanosulfonilguanidina (91 mg, 0,23 mmol, 1,57 equiv.) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol, 2,54 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 3 h a 40 °C. Después, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para proporcionar 70 mg (77 %) del Intermedio 60.7 en forma de un sólido de color amarillo.



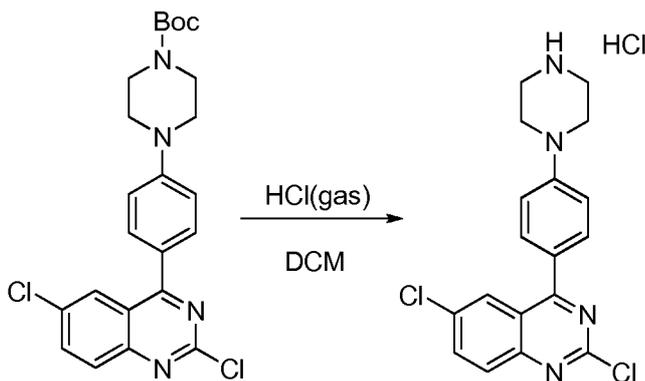
25
30 **Intermedio 60.8: (4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidenedicarbamato de *tert*-butilo.** Al Intermedio 60.7 (70 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.) en NMP (1,5 ml) se le añadieron guanidina (0,24 ml, 2,00 equiv, 1 mol/l) y 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (26 mg, 0,23 mmol, 1,99 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h a 25 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua y la solución resultante se extrajo con 2x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (5:1) para proporcionar 30 mg (41 %) de Intermedio 60.8 en forma de un sólido de color amarillo.



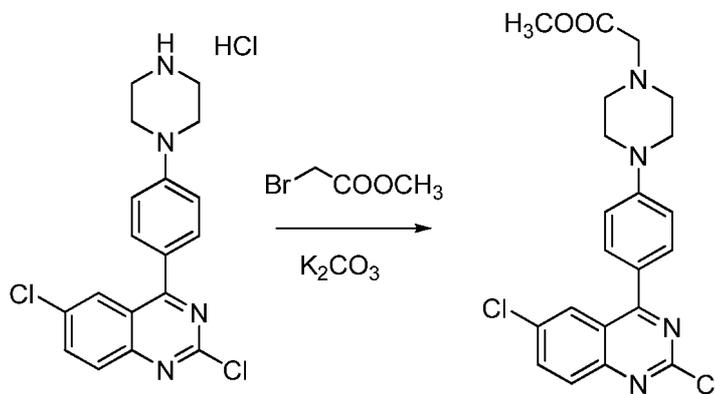
Compuesto 60: 4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboximidamida. Al Intermedio 60.8 (30 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,2 ml) y la solución resultante se agitó durante 6 h a 30 °C. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se liofilizó para proporcionar 20 mg (75 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,97-8,08 (m, 3H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 3,71 (d, J=4,8 Hz, 4H), 3,44 (d, J=4,8 Hz, 4H). EM (ES, m/z): 424,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo de Ref. 61

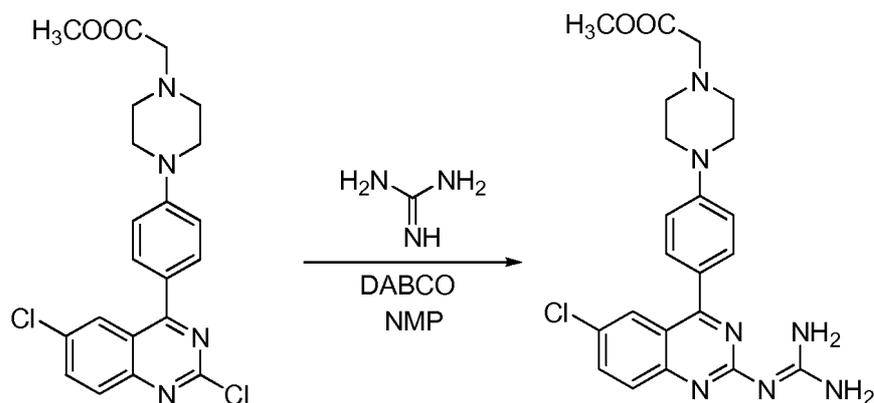
ácido 2-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético



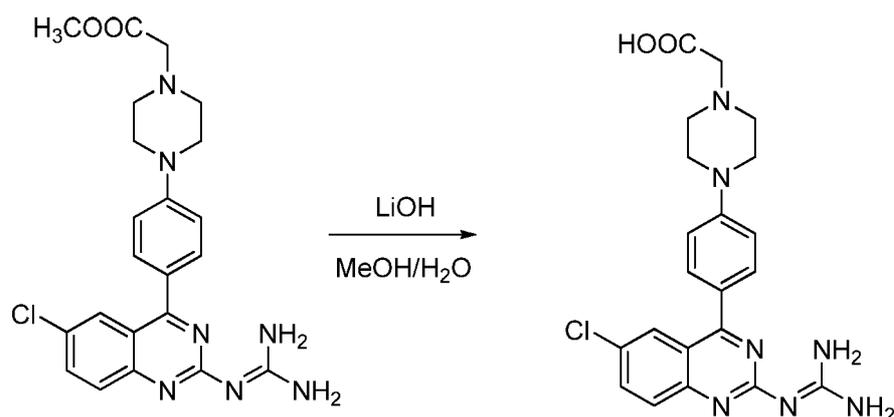
Intermedio 61.1: clorhidrato de 2-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético. Siguiendo los compuestos mostrados en el Ejemplo de Ref. 60, sustituyendo 1,3-dibromobenceno por 1,4-dibromobenceno, se obtuvo clorhidrato de 2-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético en forma de un sólido de color rojo.



Intermedio 61.2: 2-(4-(4-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acetato de metilo. A 2-bromoacetato de metilo (116 mg, 0,76 mmol, 3,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (140 mg, 1,01 mmol, 4,00 equiv.) seguido de la adición en porciones del Intermedio 61.1 (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.) y la reacción se agitó durante 4 h a 30 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 60 mg (55 %) de Intermedio 61.2 en forma de un sólido de color amarillo.



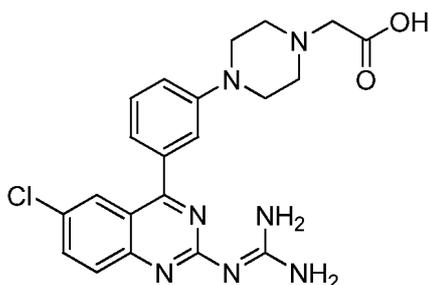
Intermedio 61.3: 2-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acetato de metilo. Al Intermedio 61.2 (60 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.) en NMP (5 ml) se le añadieron 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); 15 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.), guanidina (0,3 ml de una solución 1 M en NMP, 2,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 30 °C. La reacción se diluyó con 10 ml de agua, se extrajo con 4x10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con diclorometano/metanol (50:1-20:1) para proporcionar 30 mg (47 %) del Intermedio 61.3 en forma de un sólido de color amarillo.



Compuesto 61: ácido 2-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético. Al Intermedio 61.3 (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml) se le añadió una solución de LiOH (32 mg, 1,33 mmol, 30,00 equiv.) en agua (1 ml) y la reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. La solución se concentró al vacío, el valor del pH se ajustó a 6 con HCl acuoso (1 mol/l) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar 15,6 mg (80 %) del compuesto 61 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO *ppm*): 8,07-8,06 (t, 1H), 7,96-7,93 (t, 2H), 7,72-7,69 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,22-7,19 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 6H). EM (ES, *m/z*): 440 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 62

ácido 2-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético



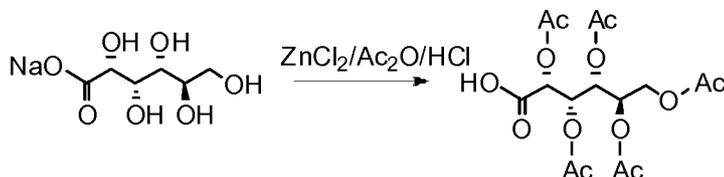
Compuesto 62: ácido 2-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)acético. El Compuesto 62 se preparó a partir del intermedio 60.6, usando los procedimientos descritos para el Ejemplo de Ref.

61. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 7,80-7,86 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 1H), 3,13 (s a, 4H), 2,71 (s a, 4H). EM (ES, m/z): 440 [M+H]⁺;

Ejemplo de Ref. 63

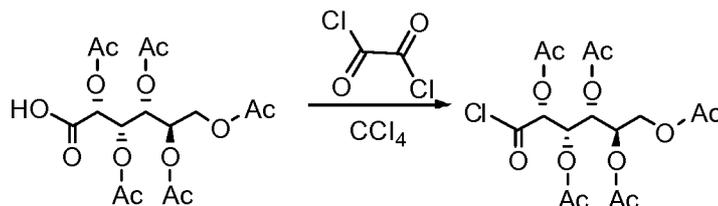
5

2-(6-cloro-4-(3-(4-((2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoil)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina



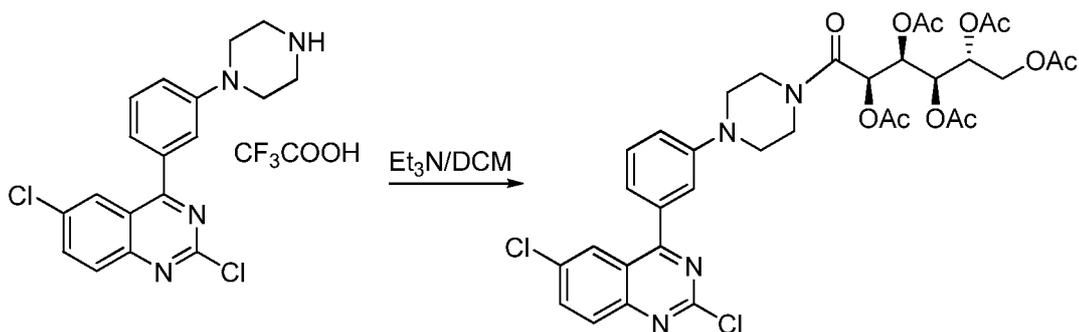
10 **Intermedio 63.1: ácido (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentaacetoxihexanoico:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso ZnCl₂ (0,5 g, 0,50 equiv.), anhídrido acético(5 ml). A lo anterior se le añadió (2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoato sódico (1,6 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv, 95 %) a -5 °C. Se introdujo HCl anhidro durante 0,5 h a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 8 g de hielo. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,0 g (35 %) de ácido (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentaacetoxihexanoico en forma de un líquido amarillo.

20



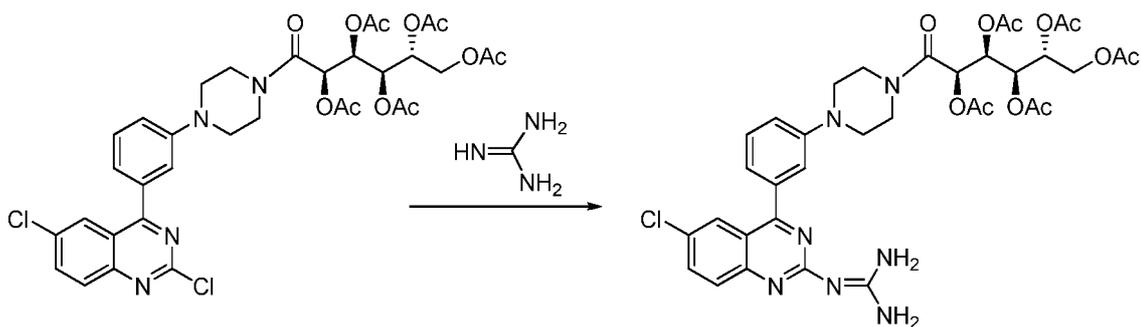
25 **Intermedio 63.2: pentaacetato de (2R,3R,4S,5R)-6-cloro-6-oxohexano-1,2,3,4,5-pentailo:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso una solución de ácido (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentaacetoxihexanoico (intermedio 63.1) (610 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv, 90 %) en CCl₄ (30 ml). Esto se siguió de la adición de dicloruro de oxalilo (3 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,62 g (en bruto) del intermedio 63.2 en forma de un aceite de color amarillo.

25

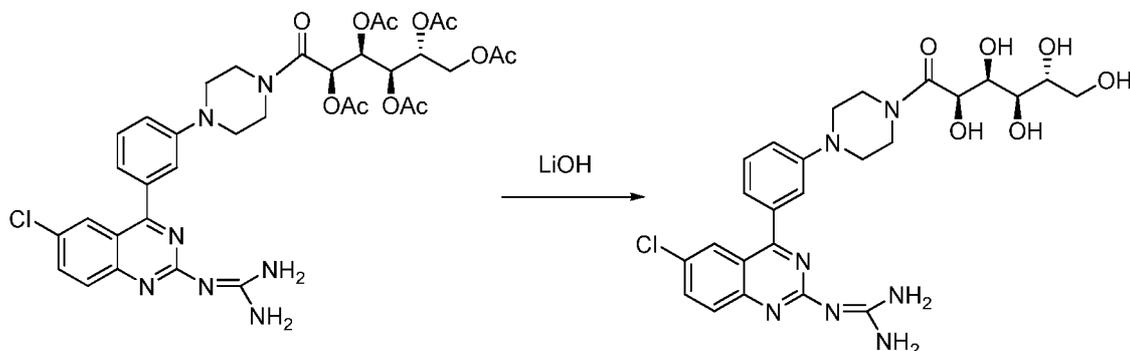


30

35 **Intermedio 63.3: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(6-cloro-4-(3-(4-((2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoil)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina.** Al Intermedio 60.6 (150 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (96 mg, 0,95 mmol, 2,99 equiv.) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota el Intermedio 63.2 (407 mg, 0,96 mmol, 3,02 equiv.) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y después eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 150 mg (62%) del Intermedio 63.3 en forma de un sólido de color amarillo.



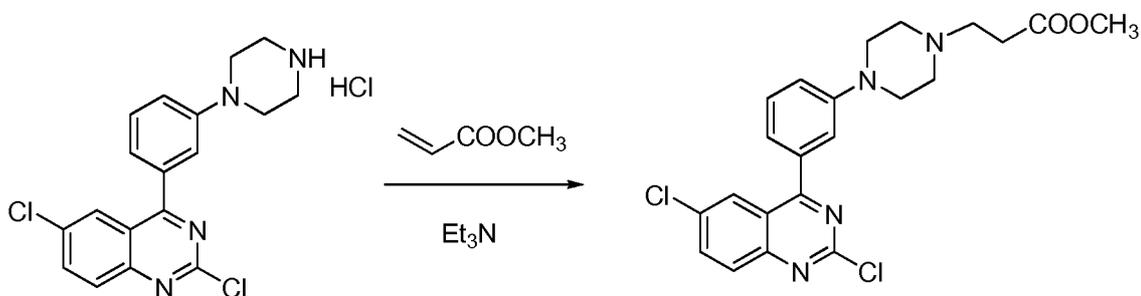
Intermedio 63.4: pentaacetato de (2R,3R,4S,5R)-6-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)-quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)-6-oxohexano-1,2,3,4,5-pentailo. Al Intermedio 63.3 (150 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en NMP (5 ml) se le añadieron guanidina (0,8 ml de a 1 mol/l solución en NMP; 4,0 equiv.) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO; 44,8 mg, 0,40 mmol, 2,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h a 30 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua y después se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron, se aplicaron en una columna de gel de sílice y después eluyeron con diclorometano/metanol (10:1) para proporcionar 30 mg (19 %) del Intermedio 63.4 en forma de un sólido de color amarillo.



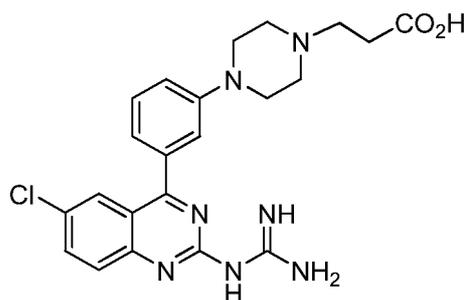
Compuesto 63: 2-(6-cloro-4-(3-(4-((2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoil)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina. Al Intermedio 63.4 (25 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml), se le añadió una solución de LiOH (3,9 mg, 0,16 mmol, 5,03 equiv.) en agua (0,2 ml) y la solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con HCl acuoso (5 %), la mezcla resultante se concentró al vacío y después se purificó por HPLC Prep. para proporcionar 10 mg (45 %) una sal de TFA del compuesto 63 en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (ES, m/z): 560,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,96-8,09 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 4,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,07-4,09 (m, 1H), 3,62-3,89 (m, 8H). EM (ES, m/z): 560,0 $[M+H]^+$

Ejemplo de Ref. 64

ácido 3-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico



Intermedio 64.1: 3-(4-(3-(2,6-dicloroquinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)propanoato de metilo. Al Intermedio 60.6 (200 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron acrilato de metilo (253 mg, 2,94 mmol, 5,81 equiv.) y trietilamina (253 mg, 2,50 mmol, 4,95 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y después eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 100 mg (44%) del Intermedio 64.1 en forma de un sólido de color amarillo.

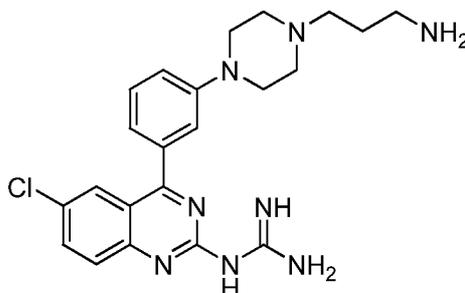


Compuesto 64: ácido 3-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)propanoico.

El Compuesto 64 se preparó a partir del Intermedio 64.1 usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 61, proporcionando 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,89-7,92 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 3,25 (s a, 4H), 2,63-2,74 (m, 6H), 2,31-2,35 (m, 2H). CLEM (ES, m/z): 454,0 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 65

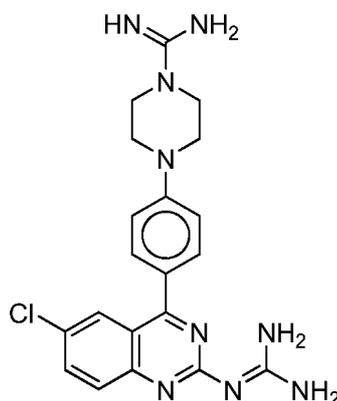
1-(4-(3-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina



Compuesto 65: 1-(4-(3-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina. Una sal clorhidrato del compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los mostrados en el Ejemplo de Ref. 61, partiendo con el intermedio 60.6 y 3-bromopropilcarbamato de *tert*-butilo. EM (ES, m/z): 439 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 66

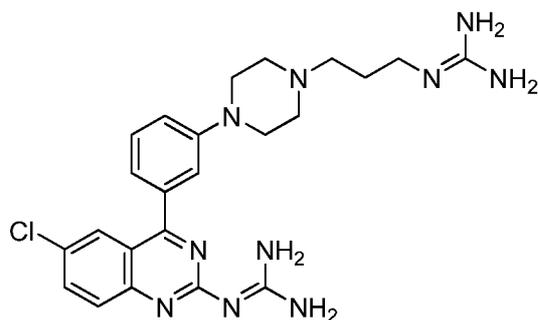
4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboximidamida



Compuesto 66: 4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-carboximidamida. Una sal de TFA del Compuesto 66 se preparó a partir del Intermedio 61.1, usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 60. EM (ES, m/z): 424 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 67

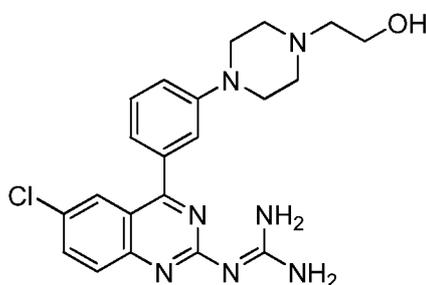
2-(4-(3-(4-(3-guanidinopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina



5 **Compuesto 67: 2-(4-(3-(4-(3-guanidinopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina.** Una sal clorhidrato del Compuesto 67 se preparó a partir del Compuesto 65 usando los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 60. EM (ES, m/z): 481 $[M+H]^+$

Ejemplo de Ref. 68

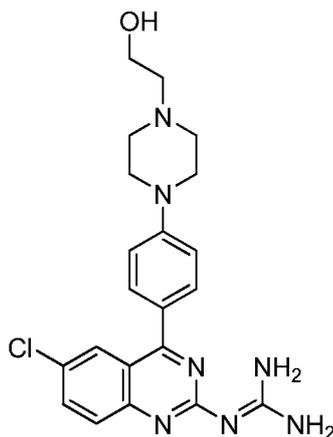
10 **2-(6-cloro-4-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina**



15 **Compuesto 68: 2-(6-cloro-4-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina.** Una sal de TFA del Compuesto 68 se preparó a partir del Compuesto 60.6 y óxido de etileno usando los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 61. EM (ES, m/z): 426 $[M+H]^+$

Ejemplo de Ref. 69

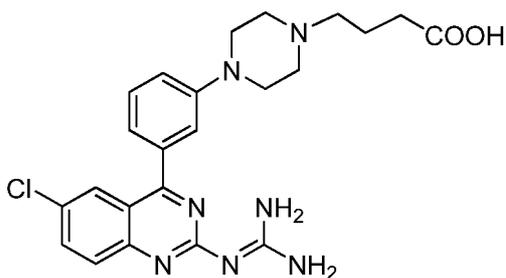
20 **2-(6-cloro-4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina**



25 **Compuesto 69: 2-(6-cloro-4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-il)guanidina.** Una sal de TFA del Compuesto 69 se preparó a partir del Intermedio 61.1 usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 68. EM (ES, m/z): 426 $[M+H]^+$

Ejemplo de Ref. 70

30 **sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético del ácido 4-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butanoico**



Compuesto 70: ácido 4-(4-(3-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butanoico.

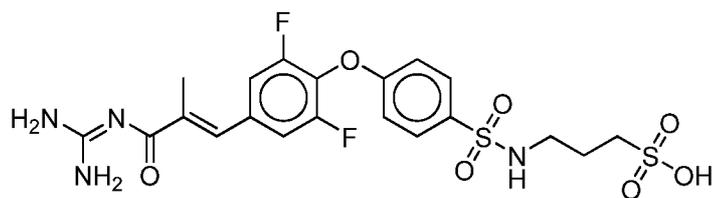
5 El Compuesto 70 se preparó a partir del Intermedio 60.6 y 4-bromobutanoato de metilo usando los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 61. La purificación por columna sobre gel de sílice con metanol:agua (0~0,04) dio una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 11,33 (s, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 7,96-7,96 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 4,0 (s, 4H), 3,16 (s, 6H), 2,34-2,39 (m, 2H), 1,92 (s, 2H); EM (ES, m/z): 468 [M+H]

10 **Ejemplos 71-104**

Los Ejemplos 71 - 104 se prepararon usando procedimientos descritos en los Ejemplos 1-70. Los datos de caracterización (espectro de masas) para los compuestos 71-104 se proporcionan en la Tabla 3.

15 **Ejemplo de Ref. 71**

ácido (E)-3-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)propano-1-sulfónico

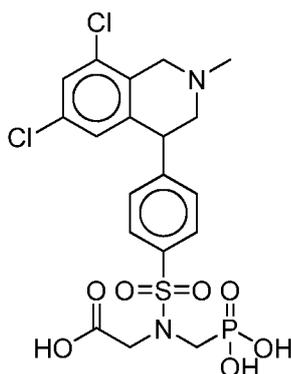


20

Ejemplo de Ref. 72

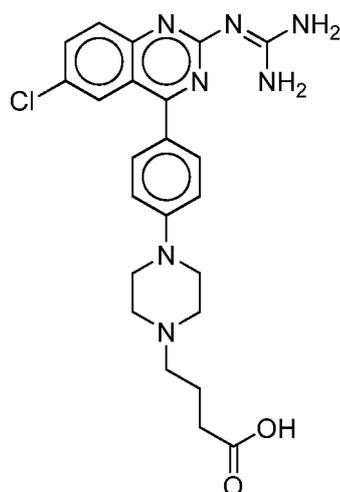
ácido 2-(4-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)-N-(fosfonometil)fenilsulfonamido)acético

25



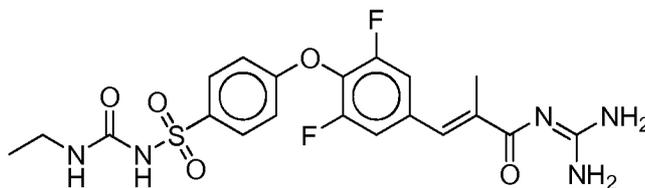
Ejemplo de Ref. 73

30 **ácido 4-(4-(4-(6-cloro-2-(diaminometilenoamino)quinazolin-4-il)fenil)piperazin-1-il)butanoico**



Ejemplo de Ref. 74

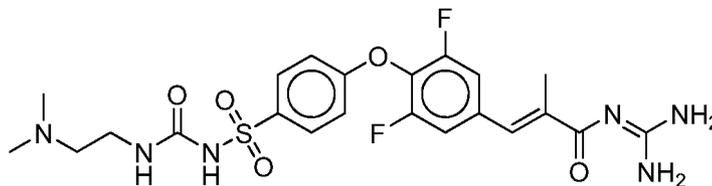
5 (E)-N-(diaminometileno)-3-(4-(4-(N-(etilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilamida



Ejemplo de Ref. 75

10

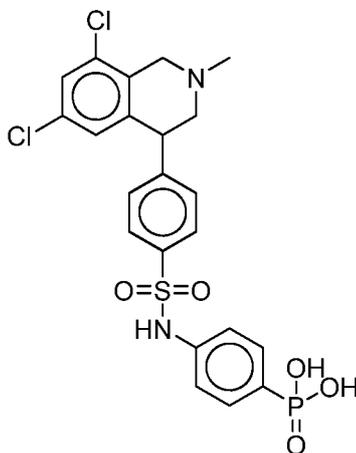
(E)-N-(diaminometileno)-3-(4-(4-(N-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilamida



15

Ejemplo de Ref. 76

ácido 4-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)fenilfosfónico

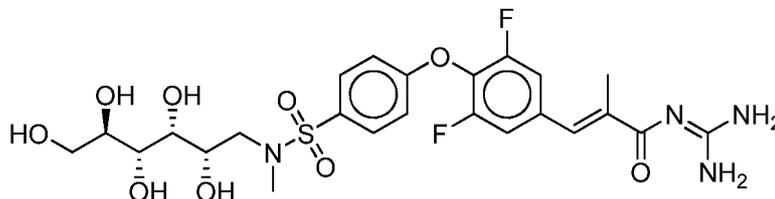


20

Ejemplo de Ref. 77

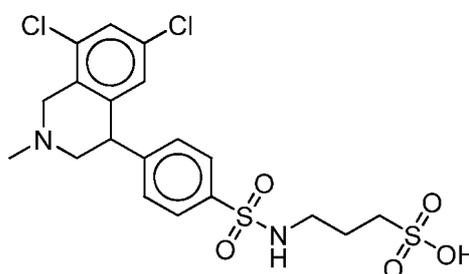
(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N-metil-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida

5



Ejemplo de Ref. 78

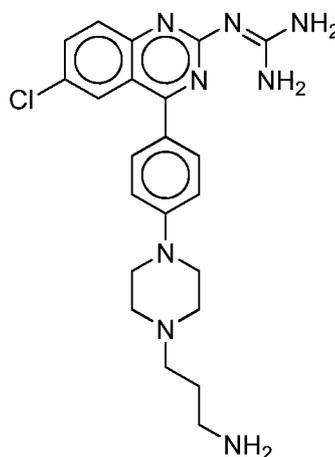
10 ácido 3-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propano-1-sulfónico



Ejemplo de Ref. 79

15

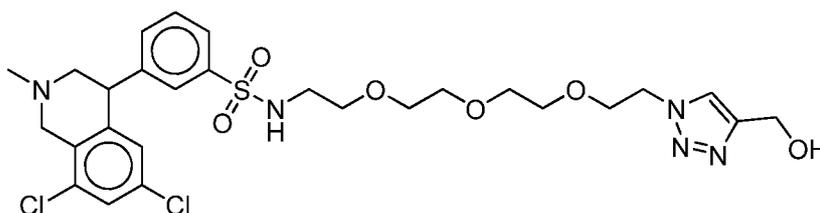
2-(4-(4-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina



20 Ejemplo de Ref. 80

3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)bencenosulfonamida

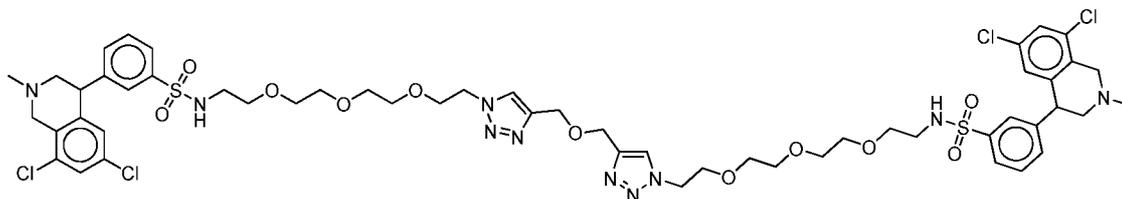
25



Ejemplo de Ref. 81

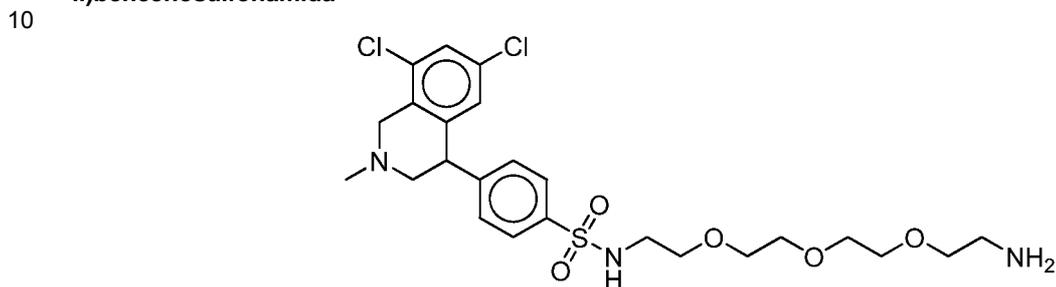
N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-oxibis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-

2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)



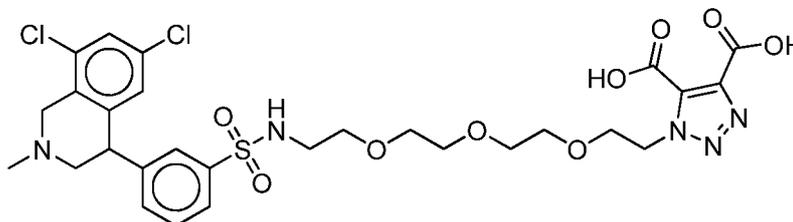
5
Ejemplo de Ref. 82

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



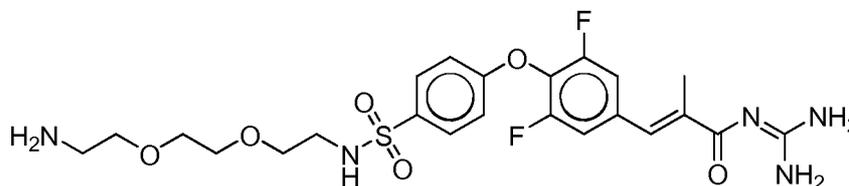
Ejemplo de Ref. 83

15 ácido 1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxílico



20 Ejemplo de Ref. 84

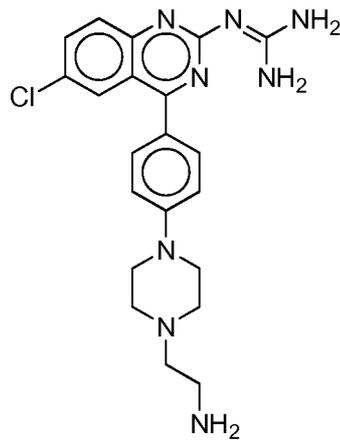
(E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida



25
Ejemplo de Ref. 85

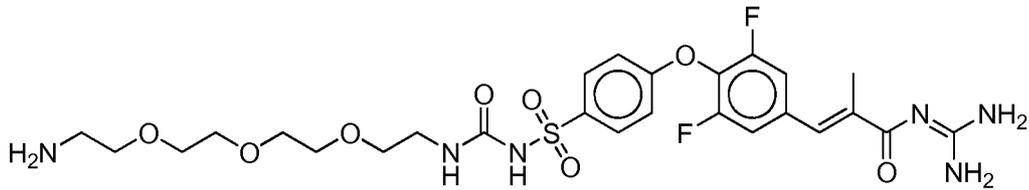
2-(4-(4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina

30



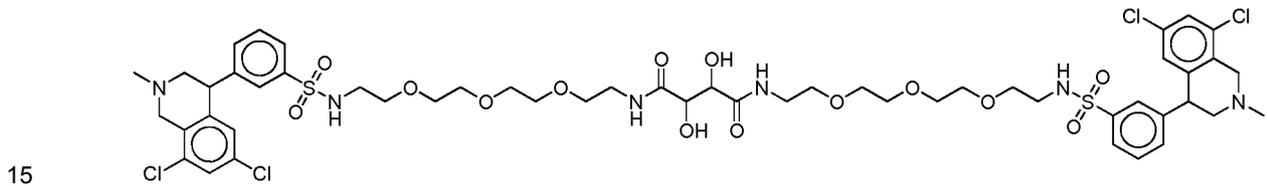
Ejemplo de Ref. 86

- 5 **(E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etilcarbamoi)l)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida**



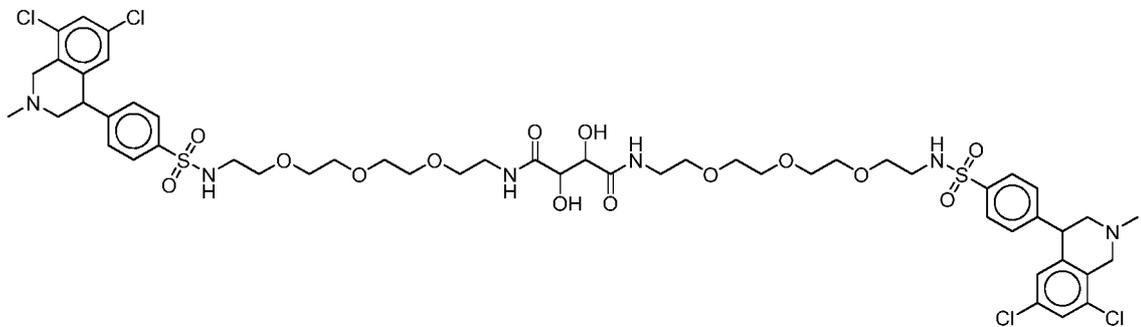
10 **Ejemplo 87**

- N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



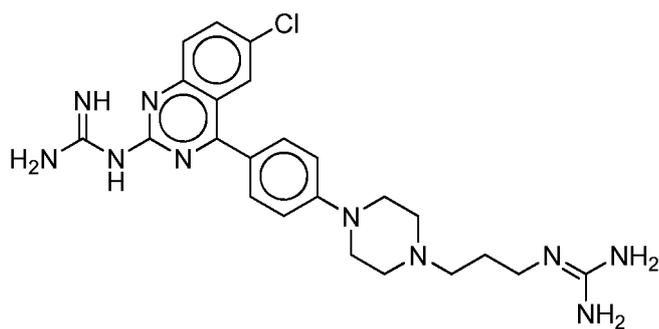
Ejemplo 88

- 20 **N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



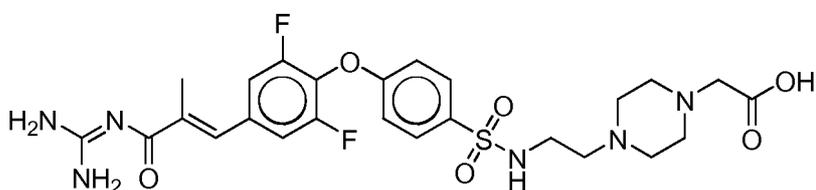
Ejemplo de Ref. 89

- 25 **1-(4-(4-(4-(3-guanidinopropil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloroquinazolin-2-il)guanidina**



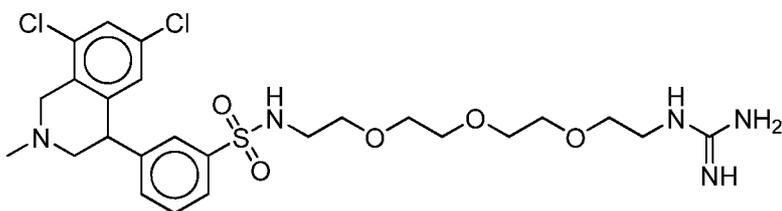
Ejemplo de Ref. 90

- 5 ácido (E)-2-(4-(2-(4-(4-(3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etil)piperazin-1-il)acético



10 Ejemplo de Ref. 91

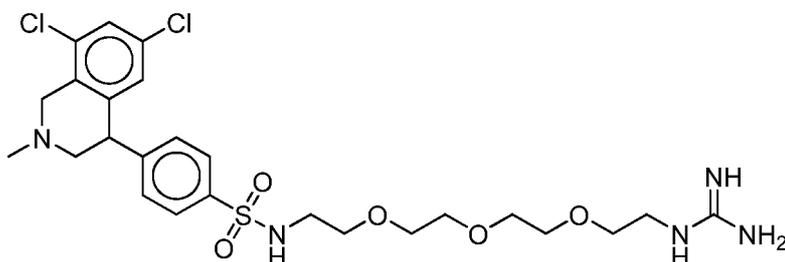
N-(1-amino-1-imino-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida



15

Ejemplo de Ref. 92

20 N-(1-amino-1-imino-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida



25

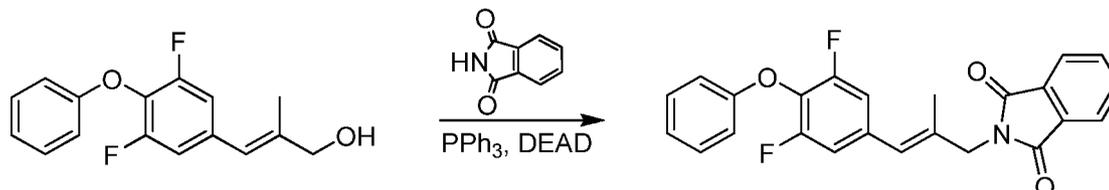
Ejemplo de Ref. 93

(E)-1-(3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilalil)guanidina

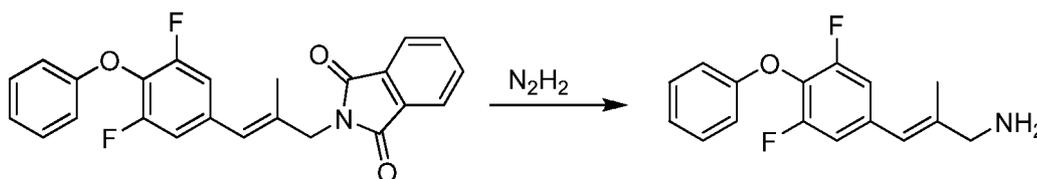


30 Intermedio 93.1 (E)-3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilprop-2-en-1-ol: A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-

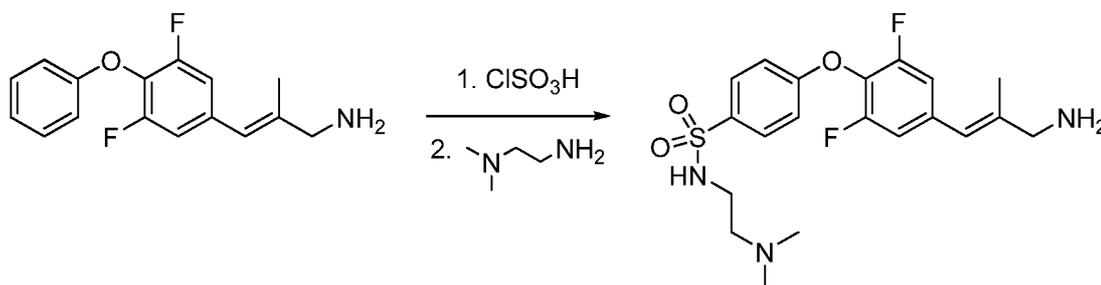
fenoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (Intermedio 41.2) (800 mg, 2,51 mmol) en DCM seco (25 ml) en atmósfera de N₂ a -78 °C se le añadió una solución de DIBAL-H (8,79 ml, 1 M en DCM) gota a gota durante varios minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se detuvo con 25 ml de una solución de Sal Rochelle (10 % p/v en agua) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La suspensión resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite resultante se aplicó en una columna de gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para producir 566 mg del compuesto del título (82 %) en forma de un aceite de color amarillo.



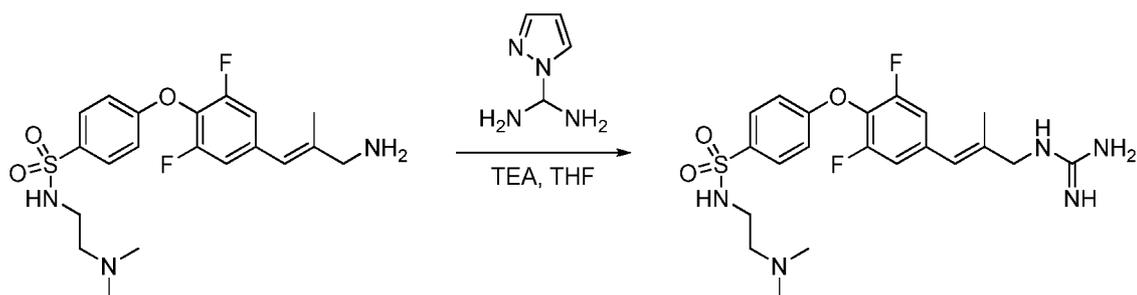
Intermedio 93.2 (E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilalil)isoindolin-1,3-diona: A una solución de (E)-3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilprop-2-en-1-ol (Intermedio 93.1) (410 mg, 1,49 mmol) en tolueno seco (7,45 ml) en atmósfera de N₂ se le añadieron PPh₃ y ftalimida. La solución resultante se enfrió a 0 °C y azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0,748 ml) se añadió gota a gota durante diversos minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de diluirse con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo resultante se aplicó a una columna de gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos) para producir 385 mg del compuesto del título (63 %) en forma de un aceite.



Intermedio 93.3 (E)-3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilprop-2-en-1-amina: A una solución de (E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilalil)isoindolin-1,3-diona (Intermedio 93.2, 100 mg, 0,25 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (25 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante una noche. El sólido de color blanco se filtró con DCM, y el disolvente se retiró del filtrado. El residuo se llevó en DCM y se filtró. Esto se repitió hasta que no se formó más precipitado para dar 49,5 mg del compuesto del título (71 %) en forma de un aceite de color amarillo, una porción de 10 mg del cual se diluyó con HCl 1 N y se secó por congelación para dar 7,8 mg del compuesto del título en forma de la sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). EM (m/z): 258,96 (M-NH₂).



Intermedio 93.4: (E)-4-(4-(3-amino-2-metilprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)-N-(2-dimetilamino)etil)benzenosulfonamida: A una solución de (E)-3-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-metilprop-2-en-1-amina (intermedio 93.3, 100 mg, 0,364 mmol) en DCM (0,364 ml, 1 M) se le añadió ácido clorosulfónico (2,91 mmol, 194,3 ul) en 4 porciones gota a gota cada 20 minutos. La reacción se agitó un adicional de 20 minutos y después se detuvo en una solución de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (3,78 ml) en DCM (12 ml) a 0 °C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Tras completarse, el disolvente se retiró y el residuo se llevó a una solución 1:1 de acetonitrilo:agua y se purificó por HPLC preparativa para dar 74,5 mg del compuesto del título (31 %) como una sal de TFA.

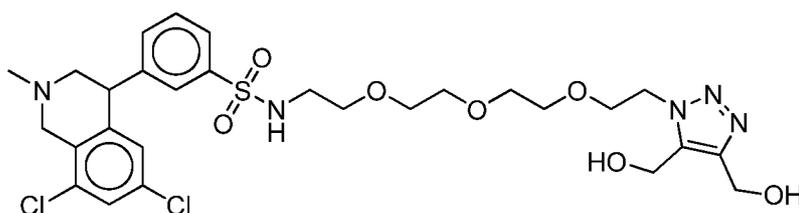


Compuesto 93: (E)-4-(2,6-difluoro-4-(3-guanidino-2-metilprop-1-enil)fenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)bencenosulfonamida:

A una solución de (E)-4-(4-(3-amino-2-metilprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)bencenosulfonamida (Intermedio 93.4, 39,3 mg, 0,092 mmol) en THF seco (460 ul, 0,2 M) en atmósfera de N₂ se le añadieron TEA (0,276 mmol, 27,9 mg) y clorhidrato de (1H-pirazol-1-il)metanodiamina (0,102 mmol, 14,9 mg). La solución resultante se agitó durante 1 hora, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. El disolvente se retiró y el residuo resultante se llevó en 1:1 de ACN:agua y se purificó por HPLC preparativa para dar 16,9 mg del compuesto del título (26 %) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,91 (s, 3H). EM (m/z): 468,12 (M+H)⁺.

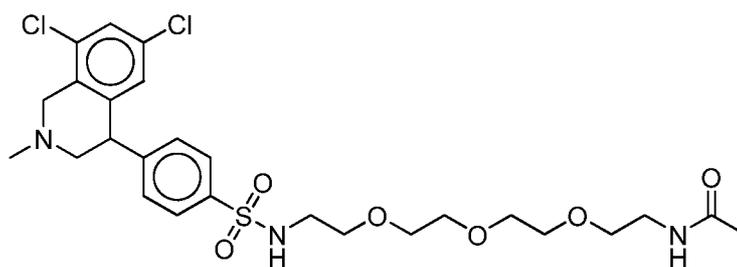
Ejemplo de Ref. 94

N-(2-(2-(2-(2-(4,5-bis(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida



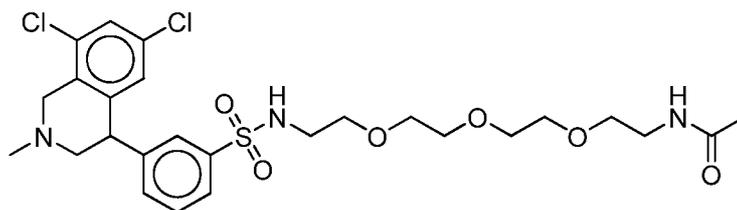
Ejemplo de Ref. 95

N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida



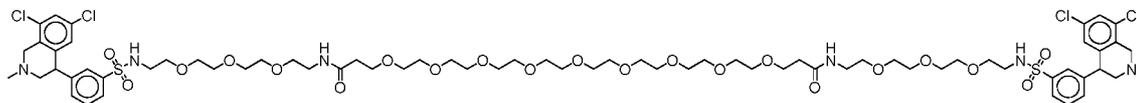
Ejemplo de Ref. 96

N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida



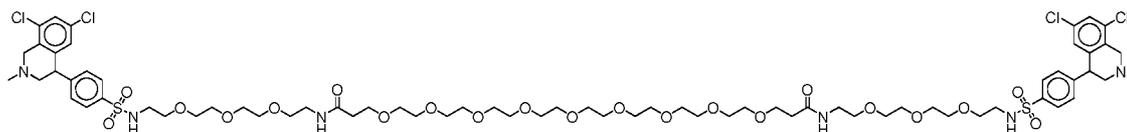
Ejemplo de Ref. 97

5 **N1,N31-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxahentriacontan-1,31-diamida**



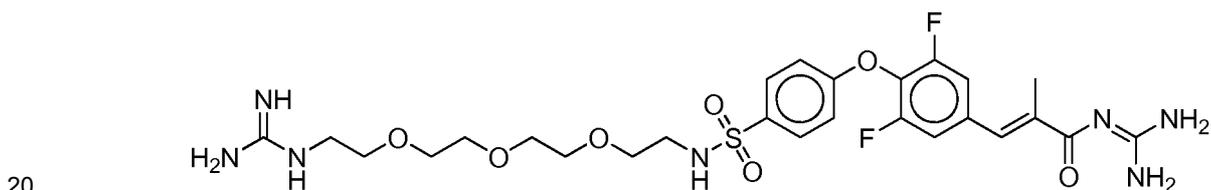
Ejemplo de Ref. 98

10 **N1,N31-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxahentriacontan-1,31-diamida**



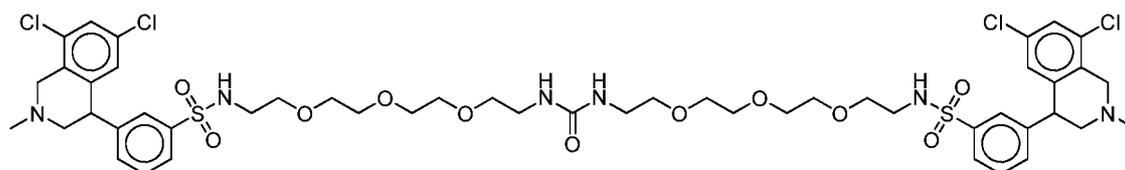
15 Ejemplo de Ref. 99

(E)-3-(4-(4-(N-(1-amino-1-amino-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida



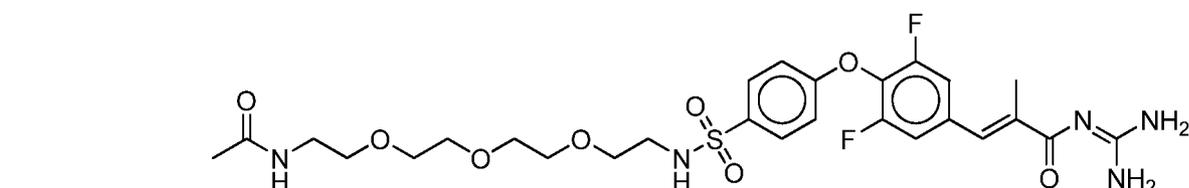
Ejemplo 100

25 **N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosan-1,25-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)**



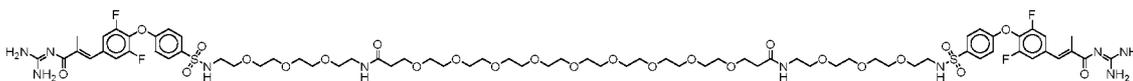
Ejemplo de Ref. 101

30 **(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(N-(2-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-14-il)sulfamoil)fenoxi)fenil)-2-metilacrilamida**

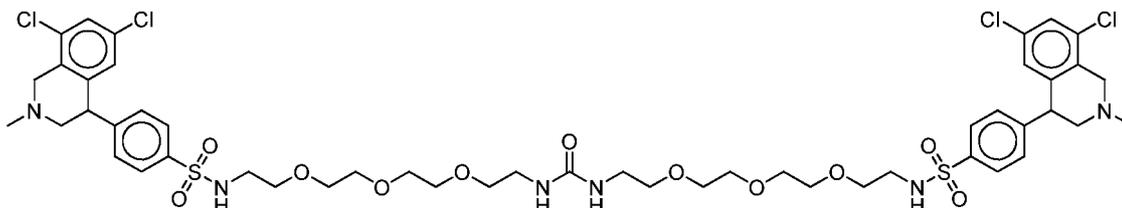


Ejemplo de Ref. 102

40 **N1,N31-bis(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxahentriacontan-1,31-diamida**

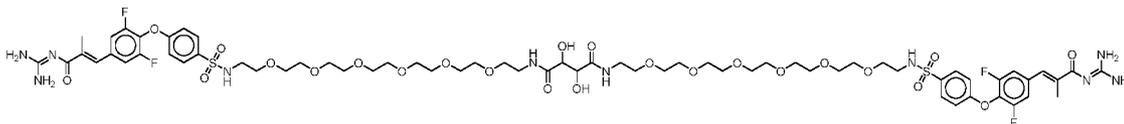
**Ejemplo 103**

- 5 **N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosan-1,25-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)**



- 10 **Ejemplo de Ref. 104**

N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida



15

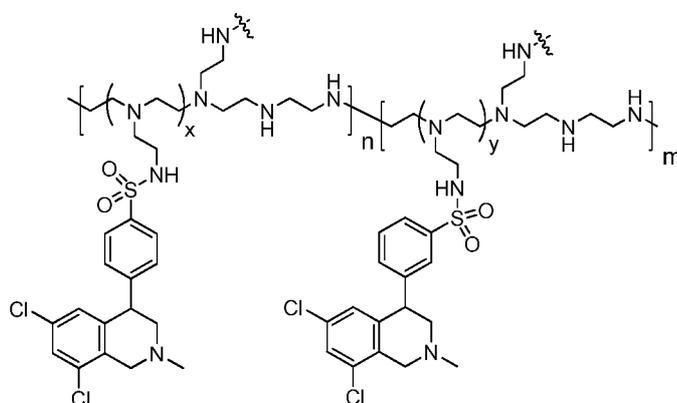
Tabla 3	
Datos analíticos para los compuestos de los Ejemplo 71-104	
Ejemplo	[M+H] ⁺
71	533
72	523
73	468
74	482
75	525
76	527
77	589
78	493
79	439
80	628
81	1239,1
82	546,3
83	686
84	542
85	425
86	629
87	604 [M+2]/2
88	604 [M+2]/2
89	481
90	581
91	588
92	588
94	658
95	588

96	588
97	1571
98	1571
99	628
100	1117
101	628
102	1649
103	1117
104	1549

Ejemplo de Ref. 105

4-/3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-polietilimino-sulfonamida

5



El Ejemplo de Ref. 105 se prepara a partir de polietilamina de acuerdo con los procedimientos en los Ejemplos 1-70, en los que "x", "y", "n" y "m" se determinan por la estequiometría del cloruro de sulfonilo y polietilamina.

10

Ejemplo de Ref. 106

Como se ilustra a continuación, se emplean otros nucleófilos poliméricos usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-70 para preparar compuestos polivalentes:

15

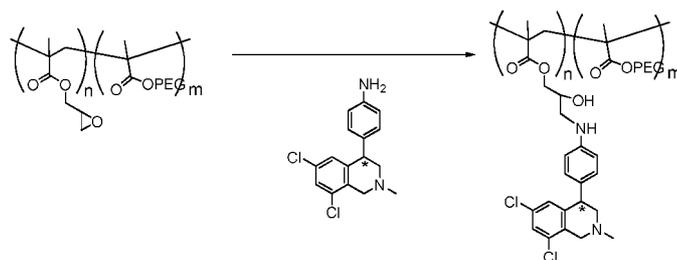
Otros nucleófilos poliméricos



Ejemplo de Ref. 107

Como se ilustra a continuación, se usan electrófilos poliméricos con compuestos intermedios nucleófilos para preparar compuestos polivalentes usando, por ejemplo, los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 68.

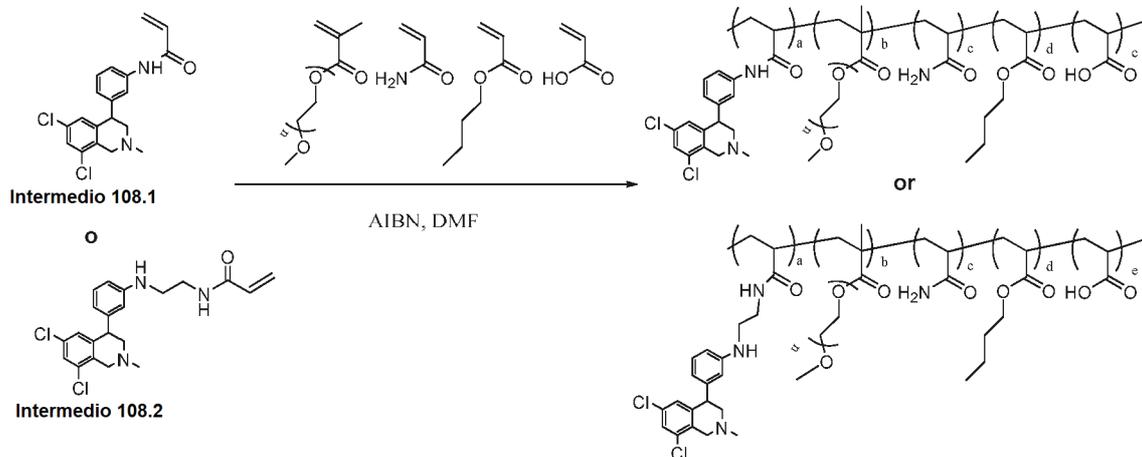
20



Ref. Ejemplo 108-147

Procedimiento General para la copolimerización del Intermedio 108.1 y el Intermedio 108.2 con otros monómeros

5



10

Intermedio 108.1: N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisquinolin-4-il)fenil)acrilamida. El Intermedio 108.1 (Int. 108.1) se preparó a partir del intermedio 30.7 y ácido acrílico usando procedimientos descritos en los Ejemplos 1 - 70. EM (m/z): 361,1 (M+H)

15

Intermedio 108.2: N-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisquinolin-4-il)fenilamino)etil)acrilamida. El Intermedio 108.2 (Int. 108.2) se preparó a partir de intermedio 30.7 usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 - 70. EM (m/z): 404,1 (M+H)

20

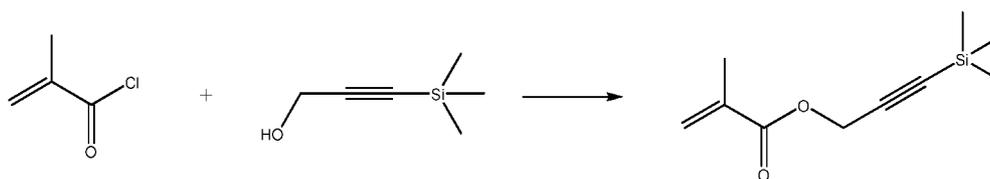
Un vial de 20 ml se cargó con un total de 1 g del Intermedio 108.1 o del Intermedio 108.2 y otros monómeros, un total de 9 g de mezcla de disolvente de isopropanol/dimetilformamida y 20 mg de azobisisobutironitrilo. La mezcla se desgasificó durante 1 min y se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La esteoquímica para cada ejemplo se muestra en la Tabla 1. La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a 70 °C en agitación. Después de 8 h a 70 °C la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura ambiente y después se añadieron 10 ml de agua. Después, se transfirió la solución a una bolsa de diálisis (MWCO 1000) para diálisis frente a agua DI durante 2 días. La solución resultante se secó por congelación para proporcionar copolímeros.

Tabla 4						
Ejemplos de condiciones que pueden usarse para crear copolímeros a partir de inhibidores de NHE funcionalizados con acrilamida y acrilamidas y metacrilatos sustituidos						
Ejemplo	Monómero (mg)					Disolvente (g)
	Int. 108.1 o Int. 108.2	acrilamida	Metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter	acrilato de butilo	ácido acrílico	IPA/DMF
108	10	990	0	0	0	0/9
109	50	950	0	0	0	0/9
110	100	900	0	0	0	0/9
111	250	750	0	0	0	0/9
112	500	500	0	0	0	0/9
113	10	990	0	0	0	2,25/6,75
114	50	950	0	0	0	2,25/6,75
115	100	900	0	0	0	2,25/6,75
116	250	750	0	0	0	2,25/6,75
117	500	500	0	0	0	2,25/6,75
118	10	990	0	0	0	4,5/4,5
119	50	950	0	0	0	4,5/4,5
120	100	900	0	0	0	4,5/4,5

121	250	750	0	0	0	4,5/4,5
122	500	500	0	0	0	4,5/4,5
123	10	990	0	0	0	6,75/2,25
124	50	950	0	0	0	6,75/2,25
125	100	900	0	0	0	6,75/2,25
126	250	750	0	0	0	6,75/2,25
127	500	500	0	0	0	6,75/2,25
128	10	990	0	0	0	9/0
129	50	950	0	0	0	9/0
130	100	900	0	0	0	9/0
131	250	750	0	0	0	9/0
132	500	500	0	0	0	9/0
133	10	0	990	0	0	6,75/2,25
134	50	0	950	0	0	6,75/2,25
135	100	0	900	0	0	6,75/2,25
136	250	0	750	0	0	6,75/2,25
137	500	0	500	0	0	6,75/2,25
138	100	775	0	25	0	6,75/2,25
139	100	750	0	50	0	6,75/2,25
140	100	700	0	100	0	6,75/2,25
141	100	650	0	150	0	6,75/2,25
142	100	600	0	200	0	6,75/2,25
143	100	800	0	0	10	6,75/2,25
144	100	800	0	0	25	6,75/2,25
145	100	800	0	0	50	6,75/2,25
146	100	800	0	0	100	6,75/2,25
147	100	800	0	0	150	6,75/2,25

Ejemplo de Ref. 148**Síntesis de 3-trimetilsilanil-prop-2-inil éster del ácido 2-metil-acrílico**

5



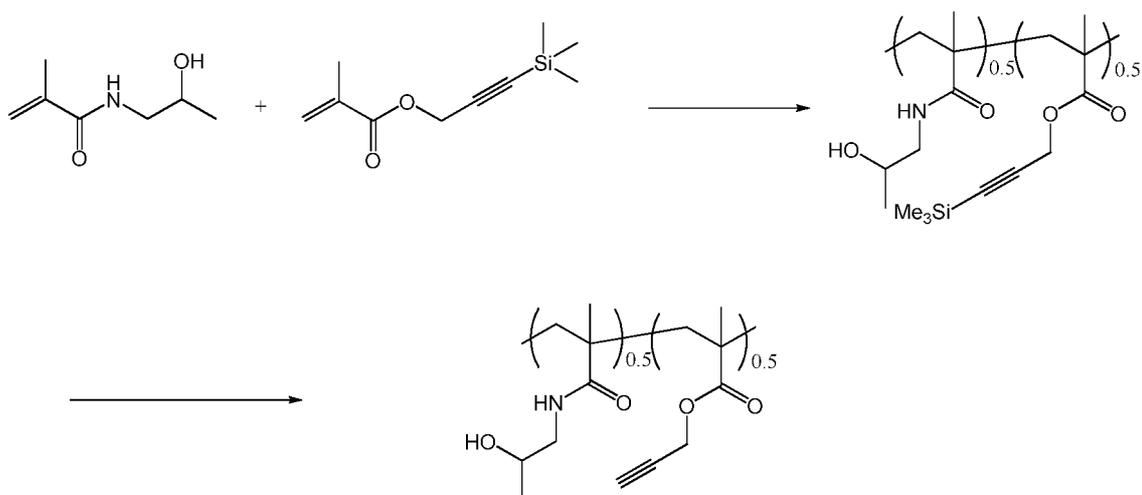
Una solución de trimetilsilil propin-1-ol (1 g, 7,8 mmol) y Et_3N (1,4 ml, 10 mmol) en Et_2O (10 ml) se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de cloruro de metacrililo (0,9 ml, 9,3 mmol) en Et_2O (5 ml) durante 1 h. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Cualquier sal de amonio precipitada se puede eliminar por filtración y los componentes volátiles se pueden eliminar a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida.

10

Ejemplos 149-154

15

Procedimiento General para la síntesis de metacrilato de poli N-(2-hidroxipropil)metacrilamida-co-prop-2-inilo



Procedimiento general para la copolimerización de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida y metacrilato de 3-(trimetilsilil)prop-2-inilo

5

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con un total de 5 g de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida y metacrilato de 3-(trimetilsilil)prop-2-inilo, 45 g de mezcla de disolvente de isopropanol/dimetilformamida y 100 mg de azobisisobutironitrilo. La mezcla se desgasificó durante 1 min y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno durante la reacción. La estereoquímica para cada ejemplo se muestra en la

10

15 Procedimiento general para la retirada del grupo trimetilsililo

El polímero protegido con trimetilsililo (4 g), ácido acético (1,5 equiv. mol/mol con respecto a los grupos alquino-trimetilsililo) y 200 ml de THF se mezclan en un matraz de 500 ml. La mezcla se enfría a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno y seguido de la adición de una solución 0,20 M de trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilaminonio (TBAF·H₂O) en THF (1,5 equiv. mol/mol con respecto a los grupos alquino-trimetilsililo) en un transcurso de 5 min. La solución se agita a esta temperatura durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente durante un adicional de 8 horas. La mezcla resultante se pasa a través de un lecho corto de sílice y después precipitó en Et₂O. El precipitado resultante se secó al vacío para proporcionar copolímeros.

20

Tabla 5

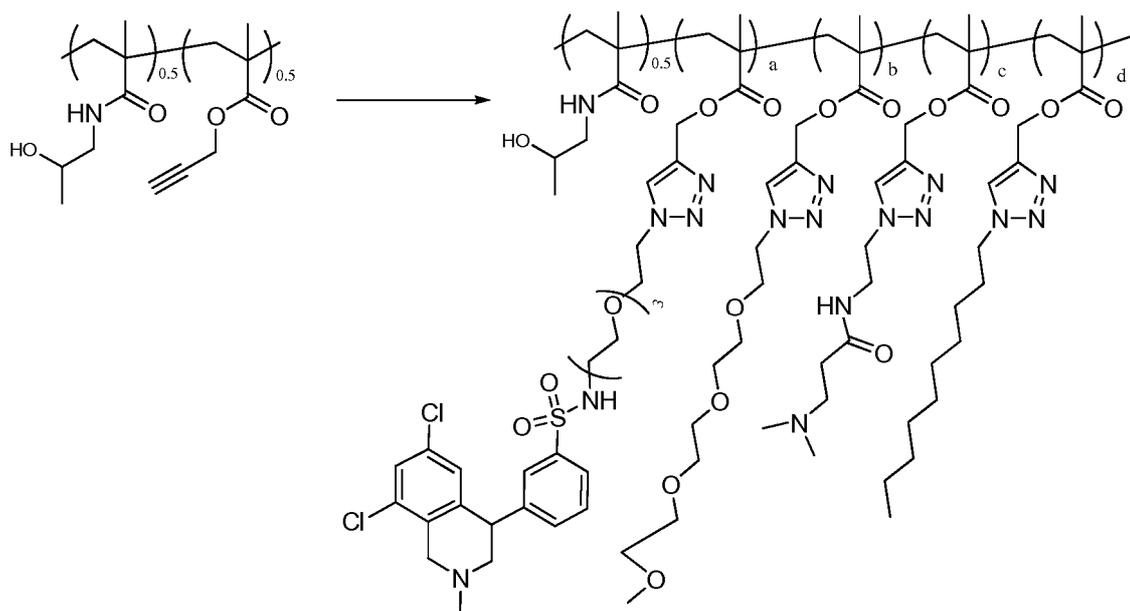
Ejemplos de condiciones de copolimerización que pueden usarse para preparar polimetacrilatos

Ejemplo	Monómero (g)		Disolvente (g)
	N-(2-hidroxipropil)metacrilamida	metacrilato de 3-(trimetilsilil)prop-2-inilo	IPA/DMF
149	2,5	2,5	0/45
150	2,5	2,5	11,25/33,75
151	2,5	2,5	22,5/22,5
152	2,5	2,5	33,75/11,25
153	2,5	2,5	45/0

25

Ejemplos 154-167

Procedimiento general para la postmodificación de los Ejemplos 149-153 por [2+3] cicloadición



El polímero **154** (54 mg) que contenía 0,1 mmol de resto alquino, un total de 0,1 mmol de compuestos azido (Intermedio 28.1, 13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridecano, N-(2-azidoetil)-3-(dimetilamino)propanamida y 1-azidodecano, las proporciones correspondientes se muestran en la Tabla 6), se mezclaron 0,05 mmol de diisopropilamina y 1 ml de DMF a temperatura ambiente y se desgasificaron durante 1 min. Mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno, después se añadió yoduro de cobre (10 mg, 0,01 mmol) a la mezcla. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se pasó a través de un lecho de alúmina neutra corto. La solución resultante se diluyó con 10 ml de agua DI, se dializó contra agua DI durante 2 días y se liofilizó para obtener copolímeros.

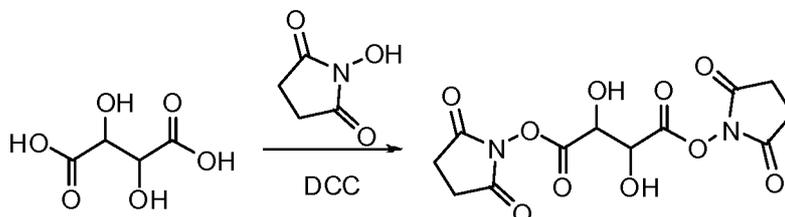
10

Tabla 6				
Ejemplos de compuestos que pueden prepararse a partir de alquinos poliméricos y relaciones variables de azidas sustituidas a través de la cicloadición [3+2]				
Ejemplo	Compuestos azido (mmol)			
	Intermedio 28.1	13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridecano	N-(2-azidoetil)-3-(dimetilamino)propanamida	1-azidodecano
155	0,002	0,098	0	0
156	0,005	0,095	0	0
157	0,01	0,09	0	0
158	0,025	0,075	0	0
159	0,05	0,05	0	0
160	0,01	0,088	0,002	0
161	0,01	0,085	0,005	0
162	0,01	0,08	0,01	0
163	0,01	0,07	0,02	0
164	0,01	0,088	0	0,002
165	0,01	0,085	0	0,005
166	0,01	0,08	0	0,01
167	0,01	0,07	0	0,02

Ejemplo 168

N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

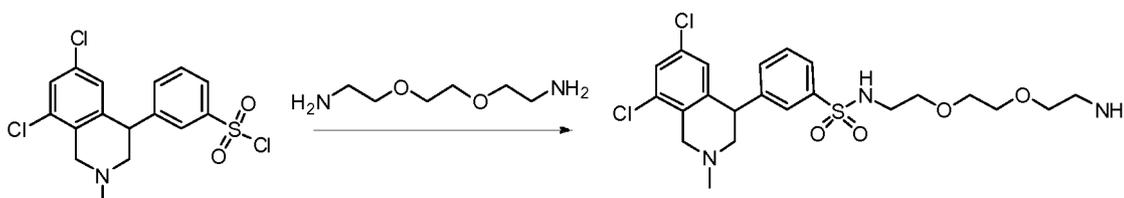
5



Intermedio 168.1, 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo): A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se le añadieron ácido 2,3-dihidroxisuccínico (10,0 g, 66,62 mmol, 1,00 equiv.), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC; 30,0 g, 145,42 mmol, 2,18 equiv.) y tetrahidrofurano (THF; 100 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de N-hidroxisuccinimida (NHS; 16,5 g, 143,35 mmol, 2,15 equiv.) en THF (100 ml) a 0-10 °C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó a partir de N,N-dimetilformamida (DMF)/etanol en la relación de 1:10. Esto dio como resultado 5,2 g (22%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 6,70(d, J=7,8 Hz, 2H), 4,89 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 8H). EM (m/z): 367 [M+Na]⁺.

10

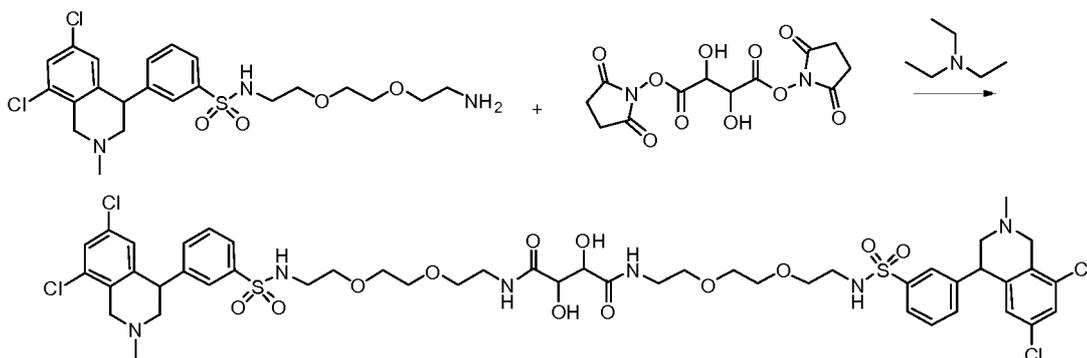
15



Intermedio 168.2 N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se le añadieron 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etanamina (3,2 g, 21,59 mmol, 21,09 equiv.) y diclorometano (DCM; 20 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonylo (Intermedio 1.6) (400 mg, 1,02 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 5 h, momento en el cual se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con 2x10 ml de agua y 1x10 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 300 mg (58 %) de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

20

25



30

Compuesto 168, N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (300 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml), bis(2,5-dioxopirrolidin-1-yl) 2,3-dihidroxisuccinato (92,5 mg, 0,27 mmol, 0,45 equiv.) y trietilamina (TEA; 1,0 g, 9,88 mmol, 16,55 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18, 5 μm, 19*150mm; fase móvil, Agua con TFA al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN al 20 % hasta el 40 % en 5 min, hasta el 100 % en 2 min); Detector, uv 220 y 254 nm. Esto dio como resultado 192,4 mg (28 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (t,

35

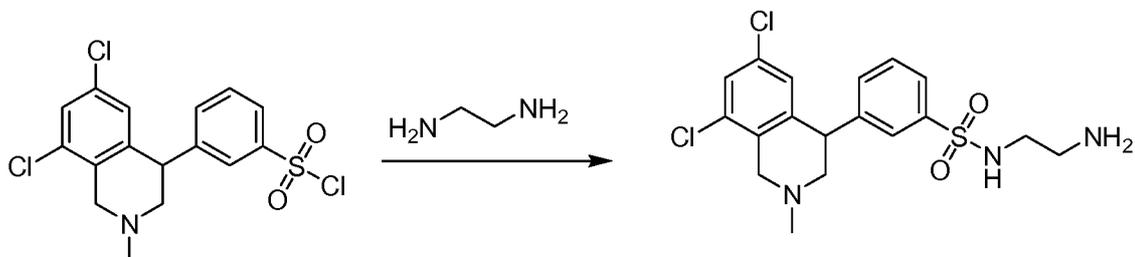
40

$J=7,8$ Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92(m, 2H), 3,53 (m, 22H), 3,18 (s, 6H), 3,07(t, $J=5,4$ Hz, 4H). EM (m/z): 1119 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 169

5

N1,N4-bis(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

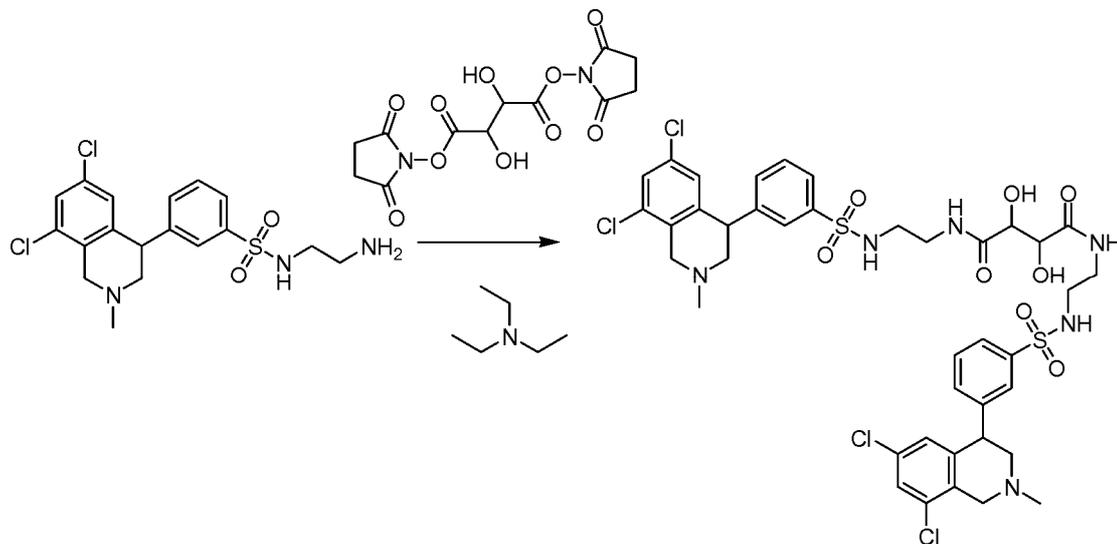


10

Intermedio 169.1, N-(2-aminoetil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (100 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de etano-1,2-diamina (307 mg, 5,11 mmol, 19,96 equiv.) en DCM / DMF (10/1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 2x10 ml de agua y después 1x10 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 90 mg (76 %) de N-(2-aminoetil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

20



Compuesto 169, N1,N4-bis(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

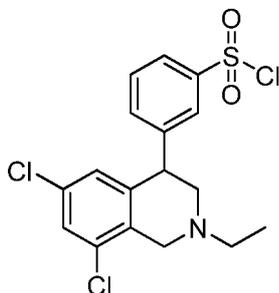
En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(2-aminoetil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (250 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml), 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (Intermedio 168.1) (92 mg, 0,27 mmol, 0,44 equiv.) y trietilamina (280 mg, 2,77 mmol, 4,55 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y después se lavó con 2x10 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18, 5 μ m, 19*150mm; fase móvil, Agua con TFA al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN al 25% hasta el 35% en 5 min, hasta el 100 % en 2,5 min); Detector, uv 220 y 254 nm. Esto dio como resultado 88,4 mg (15 %) de una sal de TFA de N1,N4-bis(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7,67 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,44 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,33 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,42 (s, 6H). EM (m/z): 943 [M+H]⁺.

35

Ejemplo de Ref. 170

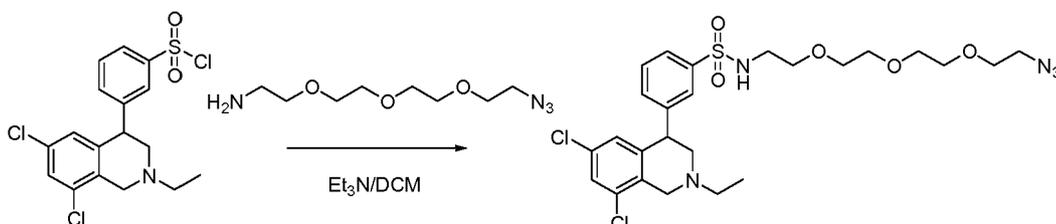
N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

5

**Intermedio 170.1, cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencono-1-sulfonilo:**

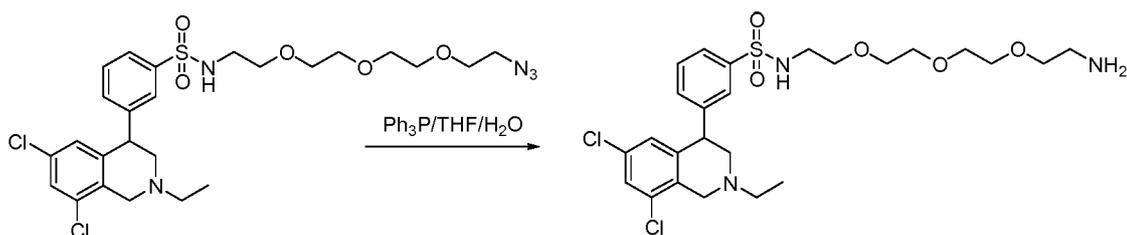
Usándose los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 1 para preparar el intermedio 1.6, sustituyendo 1-(2,4-diclorofenil)-N-etilmetanamina por N-(2,4-diclorobencil)etanamina, el compuesto del título se preparó en forma de una sal de clorhidrato.

10

**Intermedio 170.2 N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benconosulfonamida:**

A 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (300 mg, 1,51 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (375 mg, 3,00 equiv.) seguido de la adición en porciones de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencono-1-sulfonilo (500 mg, 1,23 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 0,4 g (41 %) de N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benconosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

20

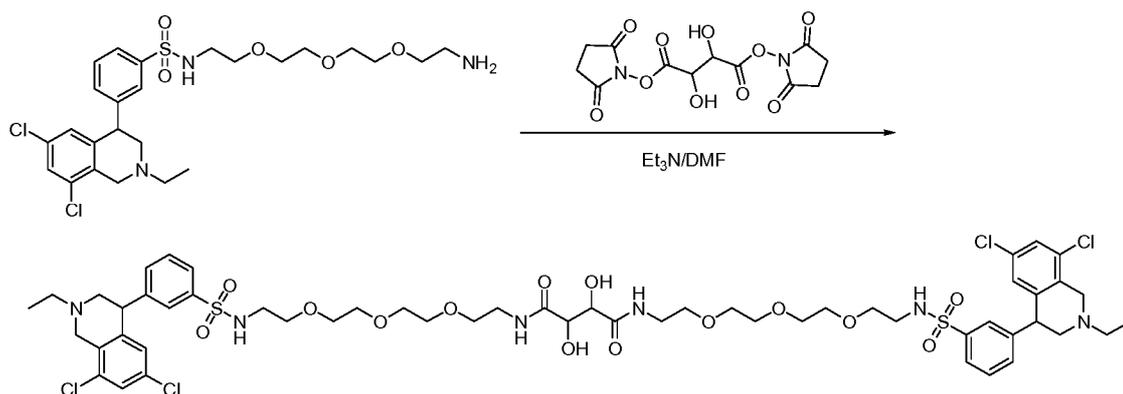


25

Intermedio 170.3, N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benconosulfonamida:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benconosulfonamida (400 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), trifetilfosfina (400 mg, 2,20 equiv.), THF (10 ml) y agua (1 ml) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se aplicó sobre una placa preparativa de cromatografía de capa fina (TLC), eluyendo con DCM:metanol (5:1). Esto dio como resultado 350 mg (73 %) de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benconosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

30



Compuesto 170, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dichloro-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

5 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dichloro-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.) en DMF(3 ml), 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (Intermedio 168.1) (25 mg, 0,07 mmol, 0,45 equiv.) y trietilamina (75 mg, 4,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío.

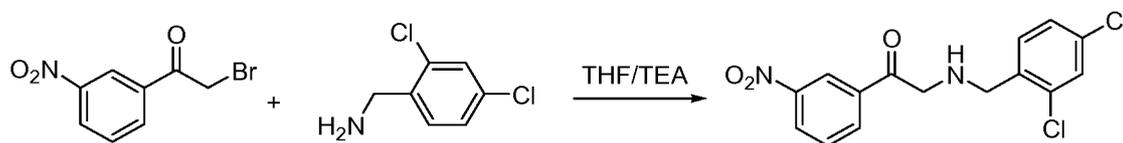
10 El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con agua:metanol (1:10-1:100). Esto dio como resultado 12,1 mg (5 %) de N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dichloro-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 7,70-7,60(m, 8H), 7,53-7,49 (m, 6H), 6,88 (s, 2H), 5,61-5,59 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,24-4,22 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,43 (m, 7H), 3,43-3,40 (m, 11H), 3,27-3,20 (m, 5H), 2,91-2,87 (m, 6H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 3H), 1,04-0,99 (m, 6H). EM (m/z): 1235 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Ref. 171

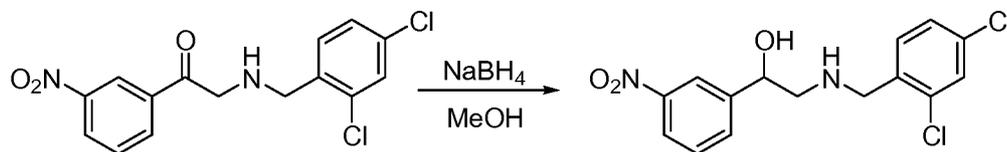
3,3'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dichloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4,2-diil)dianilina

20



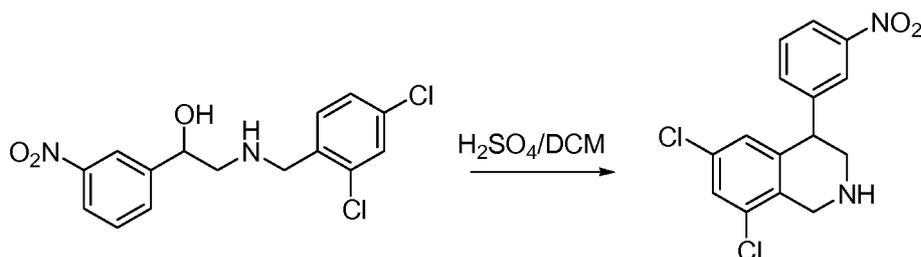
25 **Intermedio 171.1, 2-(2-(2,4-diclorobencilamino)-1-(3-nitrofenil)etanona:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (10,0 g, 41,15 mmol, 1,00 equiv.) en THF (150 ml), (2,4-diclorofenil)metanamina (7,16 g, 40,91 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (5,96 g, 59,01 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y se usó para la siguiente etapa, suponiendo un rendimiento teórico.

30



35 **Intermedio 171.2, 2-(2-(2,4-diclorobencilamino)-1-(3-nitrofenil)etanol:** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución del intermedio 171.1 (40,91 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (150 ml). Esto se siguió de la adición de NaBH₄ (2,5 g, 65,79 mmol, 1,50 equiv.) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso. La mezcla resultante se concentró al vacío y los sólidos se recogieron por filtración. El producto en bruto se purificó mediante la recristalización en acetato de etilo. Esto dio como resultado 3,5 g (23 %) de 2-(2-(2,4-diclorobencilamino)-1-(3-nitrofenil)etanol en forma de un sólido de color amarillento.

40

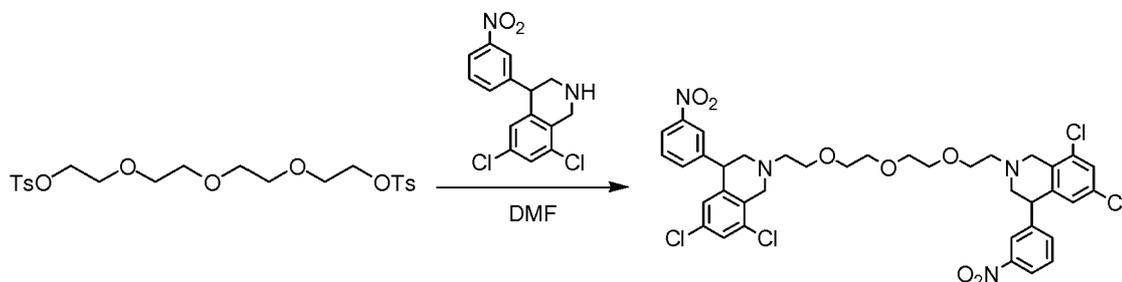


Intermedio 171.3, 6,8-dicloro-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A 2-(2,4-diclorobencilamino)-1-(3-nitrofenil)etanol (intermedio 171.2) (500 mg, 1,47 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico conc. (4 ml) gota a gota con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 10 con hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con 2x50 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 300 mg (63 %) de 6,8-dicloro-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite de color amarillo.

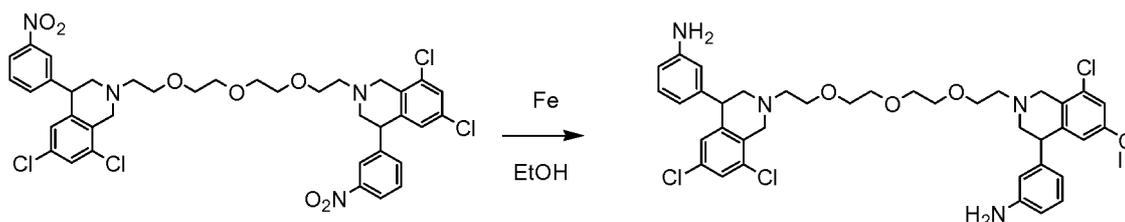


Intermedio 171.4, bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo):

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso una solución de tetraetilenglicol (10 g, 51,55 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (100 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (21,4 g, 112,63 mmol, 2,20 equiv.) en DCM (50 ml) gota a gota con agitación a 5 °C. A esto se le añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (15,7 g, 128,69 mmol, 2,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, momento en el cual se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x100 ml de salmuera y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 11 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color blanco.



Intermedio 171.5, 2,2'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dicloro-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A 6,8-dicloro-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (intermedio 171.3) (171 mg, 0,53 mmol, 2,50 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol, 3,00 equiv.) y el intermedio 171.4 (106 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó a 50 °C. Después de agitar durante una noche, la solución resultante se diluyó con 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con metanol:agua (1:1). Esto dio como resultado 10 mg (2 %) de 2,2'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dicloro-4-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) en forma de un sólido de color amarillo claro.

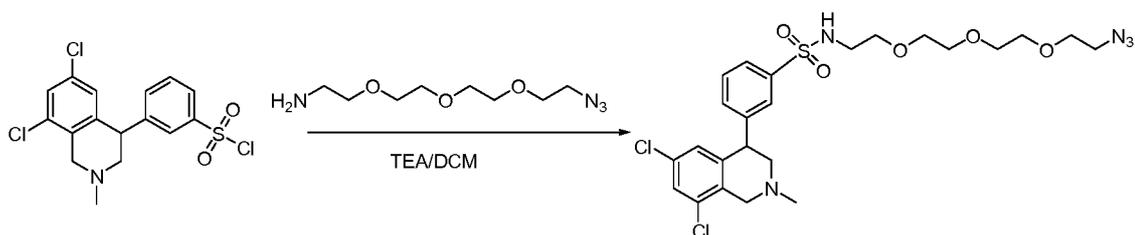


Compuesto 171, 3,3'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4,2-diil))dianilina: Al intermedio 171.5 (50 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 ml) se le añadió hierro (34 mg, 0,61 mmol, 9,76 equiv.) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno (5 ml) gota a gota con

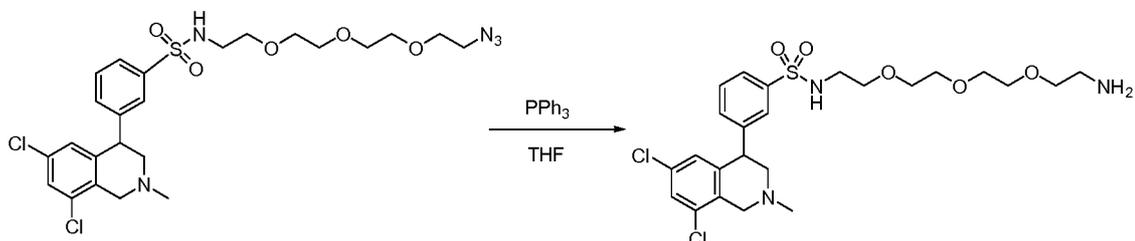
agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después durante un adicional de 4 h a 55 °C. El progreso de reacción se controló por CLEM. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución resultante se diluyó con 10 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío y el pH de la solución se ajustó a 9-10 con carbonato sódico. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 50 ml de salmuera y después se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con H₂O:CH₃CN (10:1). Esto dio como resultado 5 mg (11 %) de 3,3'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4,2-diil)dianilina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7,27 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,54 (m, 4H), 4,14 (m, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,65 (m, 12H), 3,19 (m, 3H), 2,81 (s, 4H), 2,71 (m, 2H). EM (m/z): 745 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

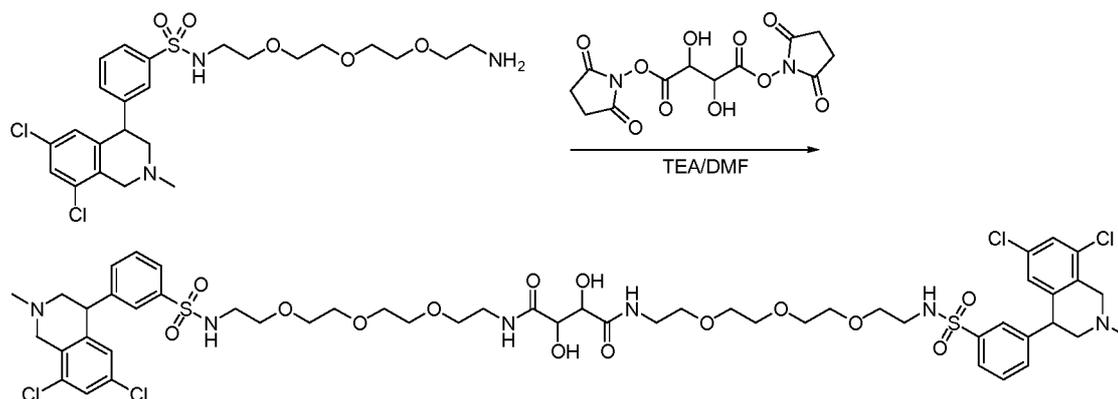
N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida



Intermedio 28.1: N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (1,5 g, 6,87 mmol, 1,79 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadieron trietilamina (1,5 g, 14,82 mmol, 3,86 equiv.) y cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (1,5 g, 3,84 mmol, 1,00 equiv.). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, momento en el cual la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y después se lavó con 2x20 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,8 g (85 %) de N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.



Compuesto 28, N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (1,8 g, 3,26 mmol, 1,00 equiv.) en THF (30 ml) se le añadió trifetilfosfina (2,6 g, 9,91 mmol, 3,04 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto (5,0 g) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice; fase móvil, metanol:agua=1:9 incrementando a metanol:agua=9:1 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm. Se obtuvieron 1,2 g de producto. Esto dio como resultado 1,2 g (64 %) de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.



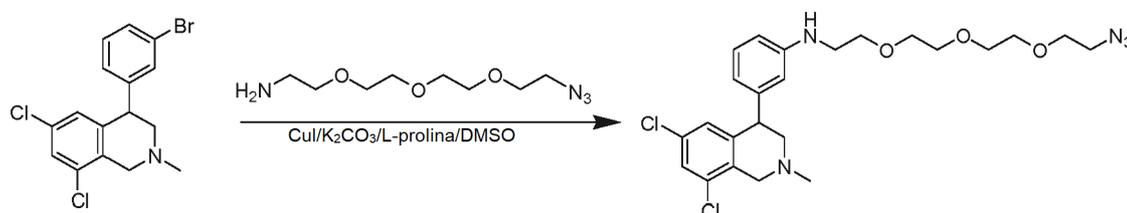
Compuesto 172, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

5 A N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (compuesto 28) (1,2 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (8 ml) se le añadieron 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo) (intermedio 168.1) (393 mg, 1,14 mmol, 0,50 equiv.) y trietilamina (1,5 g, 14,82 mmol, 6,50 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC
 10 Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: : Columna, gel de sílice; fase móvil, metanol:agua=1:9 incrementando a metanol:agua=9:1 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 591 mg (43 %) de N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 2H) 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54 (d, J=40,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,53 (m, 30H), 3,18 (s, 6H), 3,07 (t, J=5,4 Hz, 4H).
 15 EM (m/z): 603 [1/2M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 173

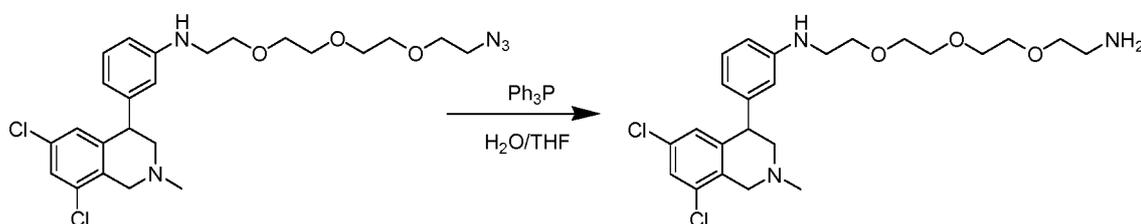
N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

20

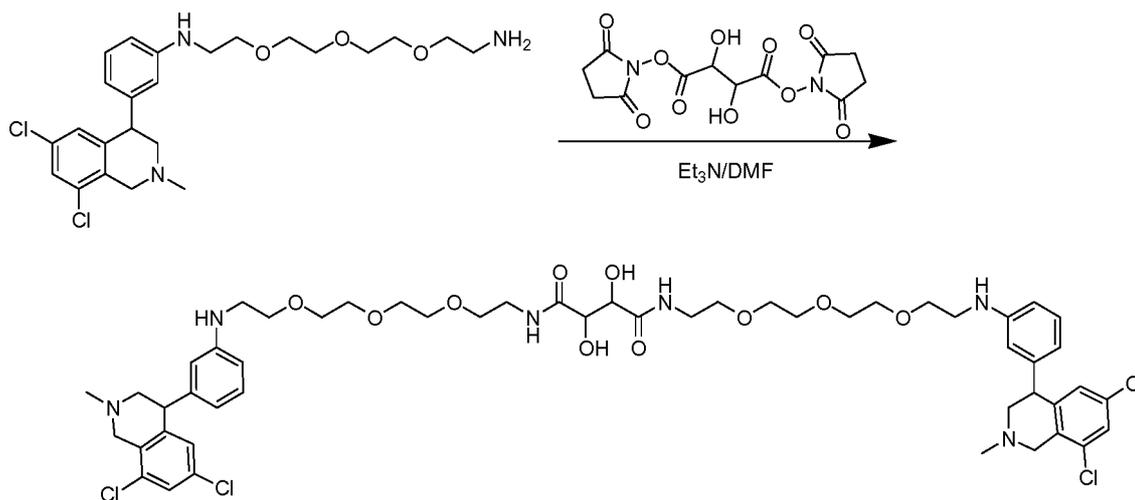


Intermedio 173.1, N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)anilina:

25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (intermedio 1.4) (400 mg, 1,08 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (6 ml), 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (236,11 mg, 1,08 mmol, 1,00 equiv.), ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (24,79 mg, 0,21 mmol, 0,20 equiv.), yoduro de cobre (I) (20,48 mg, 0,11 mmol, 0,10 equiv.) y carbonato potásico (223,18 mg, 1,62 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó a 90 °C
 30 en un baño de aceite y el progreso de reacción se controló por CLEM. Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo y después se diluyó con agua enfriada con hielo. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con 2x20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto dio como resultado 130 mg
 35 (24 %) de N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina en forma de un aceite de color amarillo.



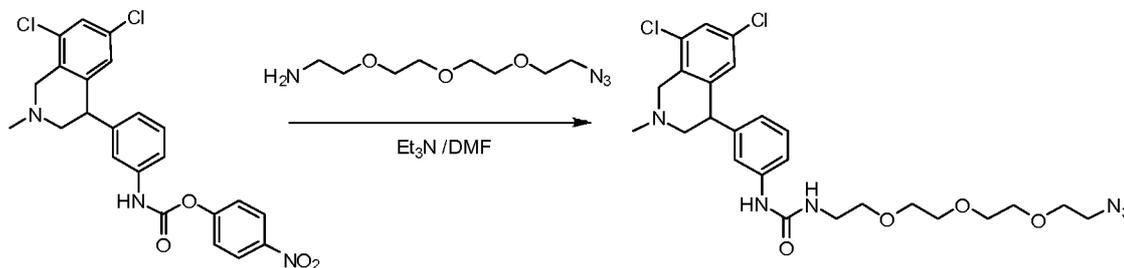
Intermedio 173.2, N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del intermedio 173.1 (350 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.) en THF/agua (4/0,4 ml) y trifenilfosfina (205 mg, 0,78 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C en un baño de aceite. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a 2-3 con cloruro de hidrógeno 1 N (10 ml). La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo y las capas acuosas combinadas. El valor del pH de la solución se ajustó a 11 con NH₃.H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de DCM y las capas orgánicas combinadas. La mezcla resultante se lavó con 30 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 250 mg (75 %) de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)anilina en forma de un aceite de color amarillo.



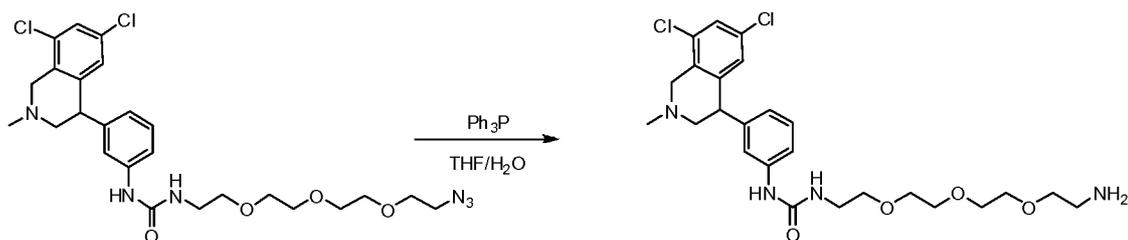
Compuesto 173, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: Al intermedio 173.2 (240 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadieron TEA (233 mg, 2,31 mmol, 4,50 equiv.) y 2,3-dihidroxibutanodioato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 168.1) (62 mg, 0,18 mmol, 0,35 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con metanol:agua (1:10). Esto dio como resultado 140 mg (26 %) de N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 7,65 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 6,41 (m, 4H), 4,09 (m, 32H), 3,45 (m, 17H), 3,43 (m, 5H), 3,31 (m, 9H), 2,51 (m, 6H). EM (m/z): 1079 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 174

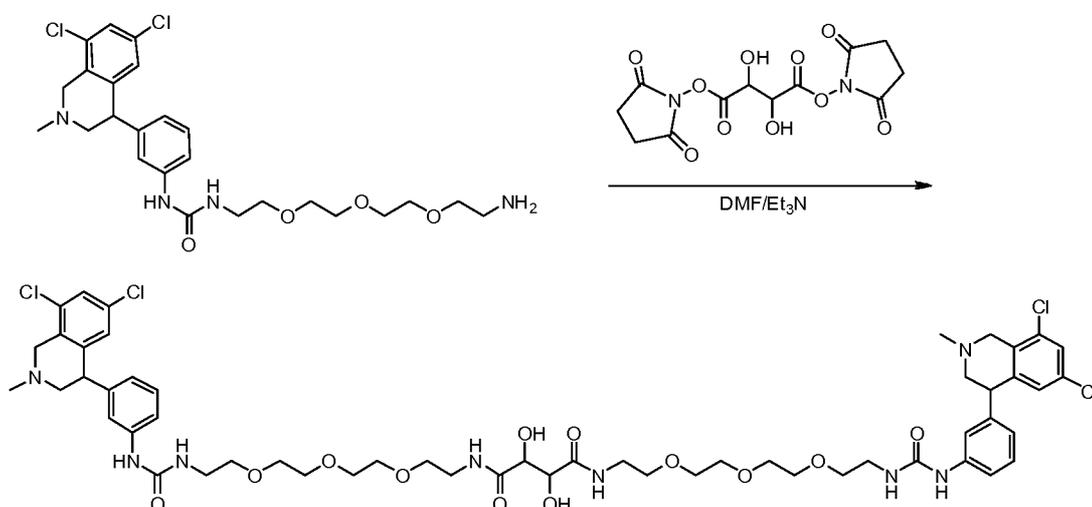
N1,N4-bis(1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamino)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-2,3-dihidroxisuccinamida



Intermedio 174.1, 1-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)urea: A 4-nitrofenilo 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilcarbamato (preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo de Ref. 38) (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv, 95 %) en DMF (5 ml) se le añadieron TEA (170 mg, 1,60 mmol, 4,00 equiv, 95 %) y 2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etanamina (90 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv, 95 %) y la solución resultante se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con 10 ml de agua y después se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3x30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporaron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:1). Esto dio como resultado 160 mg (72 %) de 1-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil)urea en forma de un aceite de color amarillo pálido.



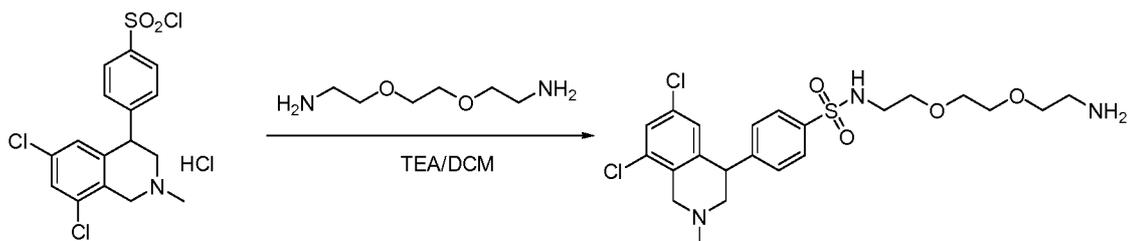
Intermedio 174.2 **1-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)urea:** El Intermedio 174.2 se preparó a partir de 1-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)urea (intermedio 174.1) usando el procedimiento descrito para preparar el intermedio 173.2. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (50:1). Esto dio como resultado 230 mg de 1-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)urea en forma de un aceite de color amarillo pálido.



Compuesto 174, N1,N4-bis(1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-2,3-dihidroxisuccinamida: El Compuesto 174 se preparó a partir de 1-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)urea (intermedio 174.2) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 172. El producto en bruto (400 mg) se purificó por HPLC Prep. con metanol:acetoniitrilo = 60:40. Esto dio como resultado 113 mg (23 %) de N1,N4-bis(1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8,68 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,24-7,28 (m, 6H), 6,77-6,78 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,47 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,42-3,69 (m, 24H), 3,28-3,36 (m, 4H), 3,20-3,24 (m, 6H), 3,02 (s, 6H). EM (*m/z*): 583 [1/2M+1]⁺.

Ejemplo 175

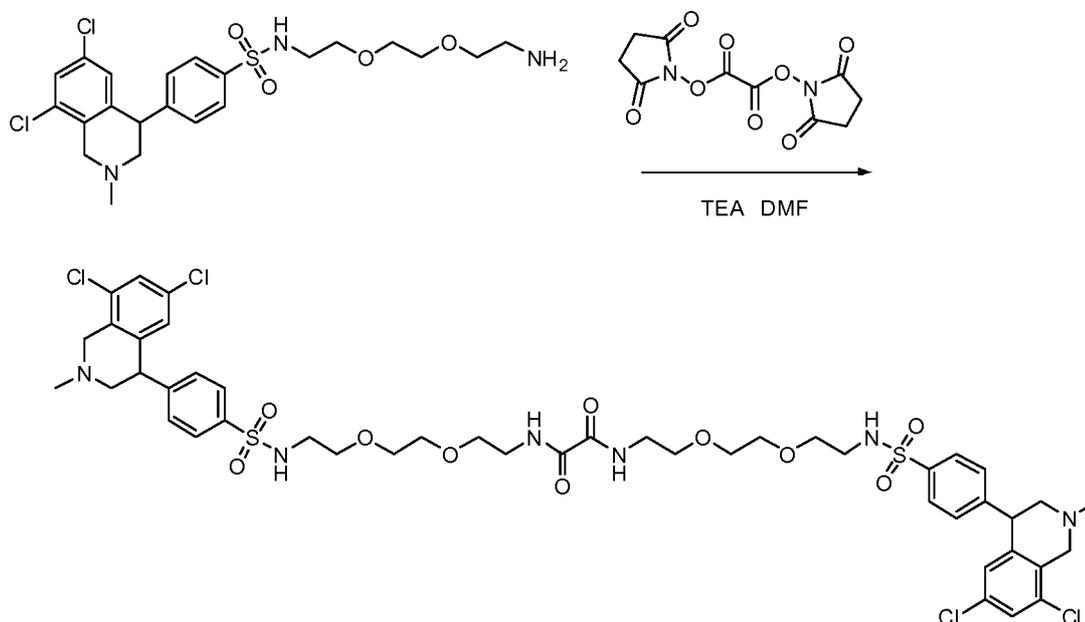
N1,N2-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonamido)etoxi)etil)oxalamida



Intermedio 175.1, N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A clorhidrato de cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 10.6) (9 g, 20,02 mmol, 1,00 equiv, 95 %) en DCM (200 ml) se le añadieron 2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etanolamina (15,6 g, 105,41 mmol, 5,00 equiv.) y trietilamina (4,26 g, 42,18 mmol, 2,00 equiv.) y la

solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM y después se lavó con 2x50 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con DCM/metanol (10:1). Esto dio como resultado 3 g (28 %) de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color pardo.

5



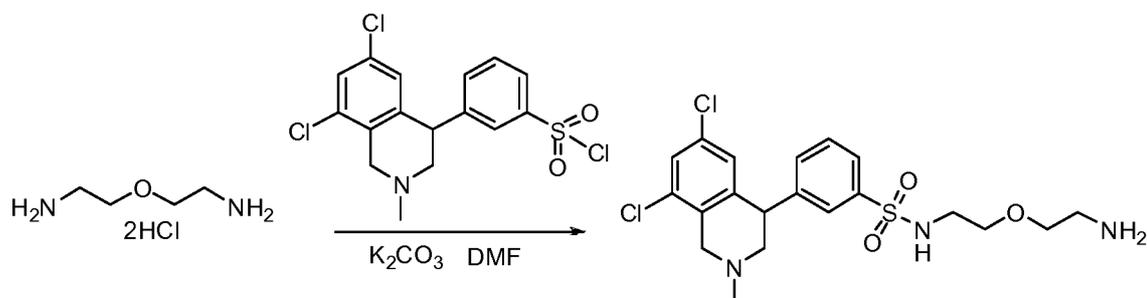
10 **Compuesto 175, N1,N2-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)oxalamida:**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 175.1) (150 mg, 0,28 mmol, 2,50 equiv, 92 %) en DMF (5 ml), oxalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (34 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (49 mg, 0,49 mmol, 4,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF3COOH al 0,05 %) (10 %-100 %). Esto dio como resultado 97 mg (68 %) de una sal de TFA de N1,N2-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)oxalamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,90 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 7,50 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 4,77 (m, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,88 (m, 10H), 3,58 (m, 12H), 3,31 (s, 6H), 3,12 (m, 4H). EM (m/z): 530 [1/2M+1]⁺.

20

Ejemplo 176

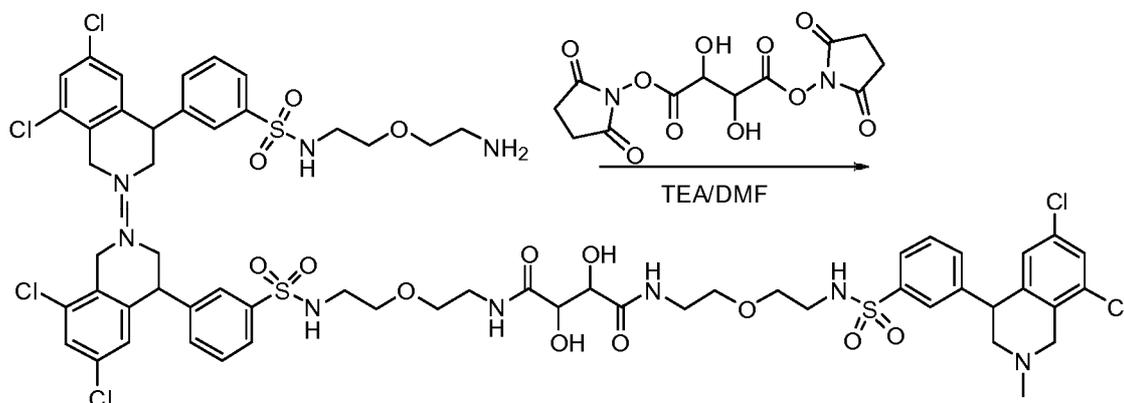
25 **N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



30 **Intermedio 176.1, N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de diclorhidrato de 2-(2-aminoetoxi)etanamina (1,0 g, 5,65 mmol, 5,52 equiv.) en DMF (20 ml), carbonato potásico (2,0 g, 14,39 mmol, 14,05 equiv.) y cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (400 mg, 1,02 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, momento en el cual se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron

35

sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 60 mg (13 %) de N-(2-(2-aminoetoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo.



5

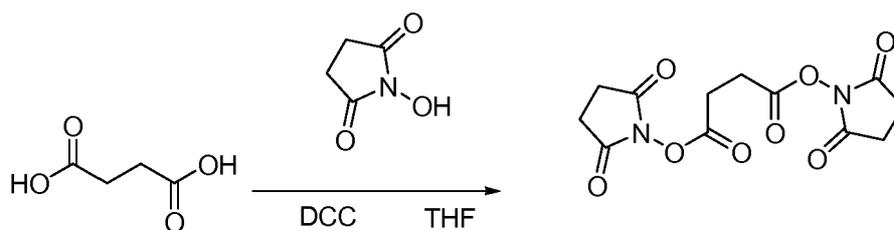
Compuesto 176, N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(2-(2-aminoetoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 176.1) (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (3 ml), 2,3-dihidroxiбутanodioato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo) (intermedio 168.1) (21 mg, 0,06 mmol, 0,47 equiv.) y trietilamina (50 mg, 0,49 mmol, 3,77 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, momento en el cual la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %). Esto dio como resultado 21 mg (13 %) de una sal de TFA de N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,67 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54 (d, J=40,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,53 (m, 10H), 3,18 (s, 6H), 3,07(t, J=5,4 Hz, 4H). EM (m/z): 517 [1/2M+1]⁺.

10

15

20 Ejemplo 177

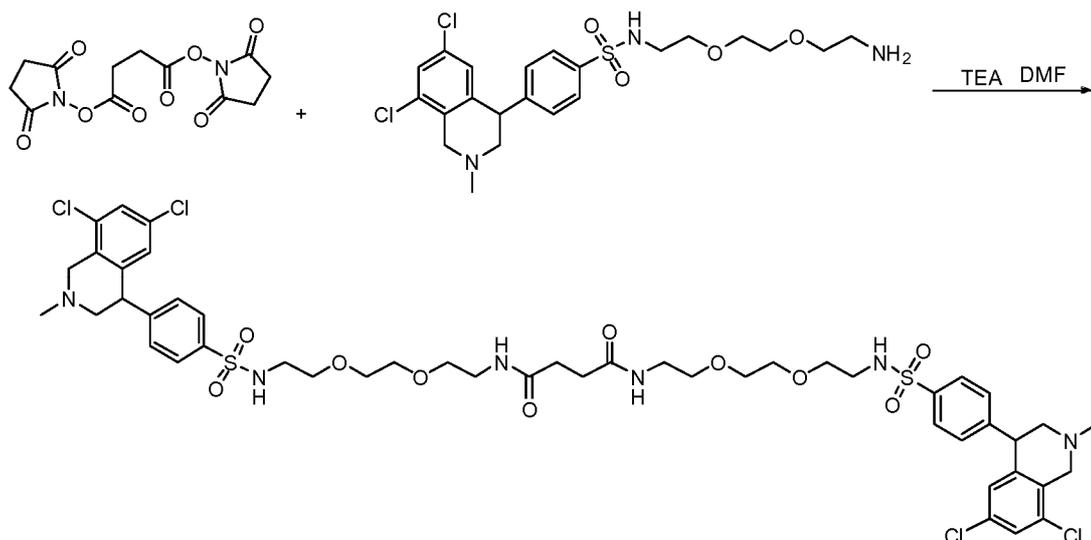
N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)succinamida



25

Intermedio 177.1, succinato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo): Al ácido succínico (3,0 g, 25,42 mmol, 1,00 equiv.) en THF (50 ml) se le añadió una solución de 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (6,4 g, 55,65 mmol, 2,20 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de DCC (11,5 g, 55,83 mmol, 2,20 equiv.) en THF (50 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Los sólidos se recogieron por filtración y el filtrado se concentraron para dar el producto en bruto. Los sólidos resultantes se lavaron con THF y etanol. Esto dio como resultado 2,4 g (27 %) de succinato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo) en forma de un sólido de color blanco.

30

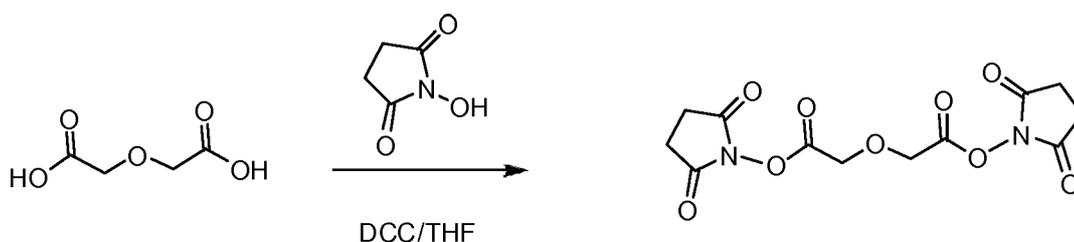


Compuesto 177, N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida:

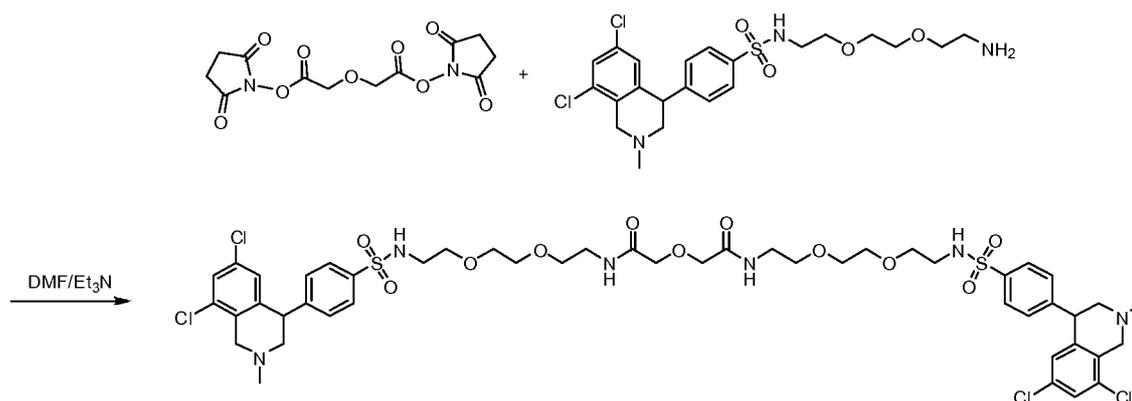
El Compuesto 177 se preparó usando el procedimiento descrito en ejemplo 175, sustituyendo oxalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) por succinato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 177.1). El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %). Esto dio como resultado 32,8 mg (8 %) de N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,93-7,91 (d, J=8,1 Hz, 4H), 7,57-7,56 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,50-7,47 (d, J=8,4 Hz, 4H), 6,86 (s, 2H), 4,78-4,73 (d, J=13,5 Hz, 4H), 4,52 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 18H), 3,15-3,09 (m, 10H), 2,49 (s, 4H). EM (m/z): 544 [1/2M+1]⁺.

Ejemplo 178

2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)



Intermedio 178.1, 2,2'-oxidiacetato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo): El Intermedio 178.1 se preparó usando el procedimiento mostrado en el ejemplo 177, sustituyendo ácido succínico por ácido 2,2'-oxidiacético. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo. Esto dio como resultado 1,5 g (19 %) de Intermedio 178.1 en forma de un sólido de color blanco.

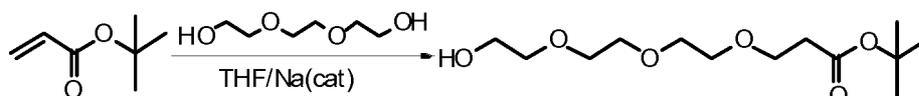


Compuesto 178, 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida):

El Compuesto 178 se preparó usando el procedimiento descrito en ejemplo 175, sustituyendo oxalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) por 2,2'-oxidiacetato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 178.1). El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %). Esto dio como resultado 39,1 mg (7 %) de una sal de TFA de 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,94-7,91(m, 4H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 4,82-4,76 (m, 4H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,93-3,91 (s, 4H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,66-3,42 (m, 22H), 3,17 (s, 6H), 3,13-3,09 (m, 4H). EM (m/z): 552 [1/2M+1]⁺.

Ejemplo de Ref. 179

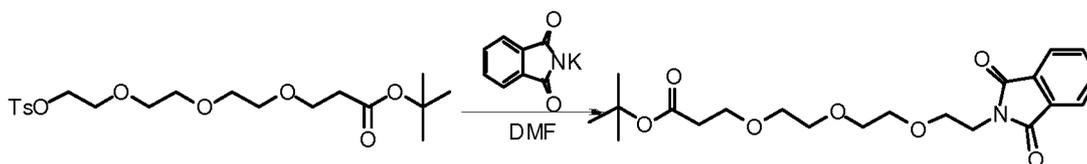
(2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamino)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida



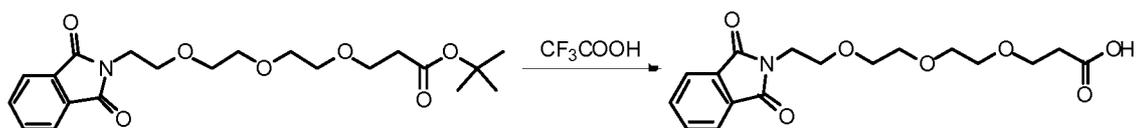
Intermedio 179.1, 3-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo: A trietilenglicol (17,6 g, 117,20 mmol, 3,00 equiv.) en THF anhidro (70 ml), se le añadió sodio (30 mg, 1,25 mmol, 0,03 equiv.). Se añadió acrilato de *terc*-butilo (5,0 g, 39,01 mmol, 1,00 equiv.) después de que el sodio se hubiese disuelto. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se neutralizó con cloruro de hidrógeno 1,0 N. Después de la retirada del disolvente, el residuo se suspendió en 50 ml de salmuera y se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, se aisló el 3-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (9,6 g) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.



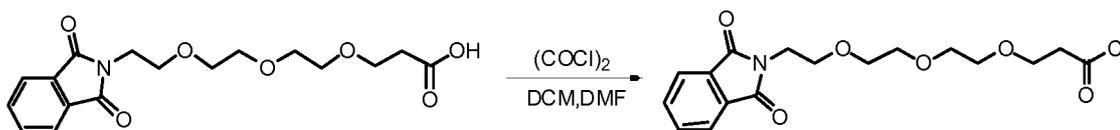
Intermedio 179.2, 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (intermedio 179.1) (9,6 g, 34,49 mmol, 1,00 equiv.) en piridina anhidra (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (7,9 g, 41,44 mmol, 1,20 equiv.) lentamente en diversas porciones. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1-2 h y después, el matraz que contenía la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se puso en un refrigerador a 0 °C durante una noche. La mezcla se vertió en 120 ml de agua/hielo y la capa acuosa se extrajo con 3x50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x50 ml de cloruro de hidrógeno 1,0 N frío y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío para producir 13,4 g (90 %) de 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.



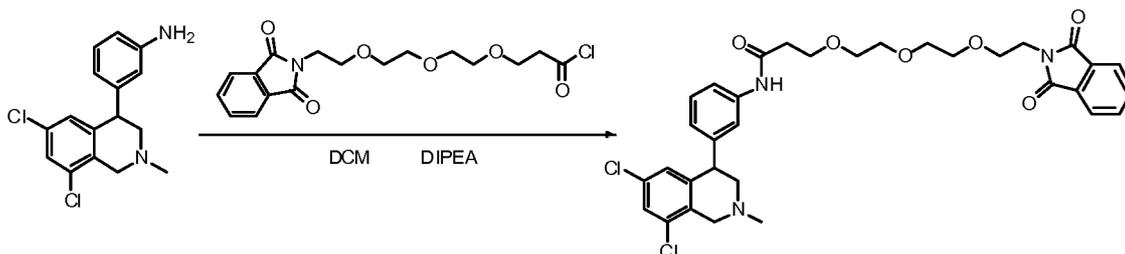
Intermedio 179.3, 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (13,4 g, 30,98 mmol, 1,00 equiv.) en DMF anhidra (100 ml) seguido de ftalimida potásica (7,5 g, 40,49 mmol, 1,31 equiv.). La solución resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. El progreso de reacción se controló por CLEM. La DMF se retiró al vacío para proporcionar un residuo oleoso de color pardo. Al residuo se le añadieron 200 ml de agua y la mezcla se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-1:3). El disolvente se retiró de las fracciones que contenían ftalimida y el residuo se lavó con acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo para producir 10,1 g (78 %) de 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.



5 **Intermedio 179.4, ácido 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico:** En un matraz de fondo redondo de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de *terc*-butilo (intermedio 179.3) (1,5 g, 3,68 mmol, 1,00 equiv.) en ácido 2,2,2-trifluoroacético puro (TFA; 2,0 ml). La solución resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de TFA al vacío para proporcionar un residuo oleoso de color amarillo pálido que se purificó sobre una columna de gel de sílice que eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:2-2:1) para producir 1,1 g (84 %) de ácido 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico en forma de un sólido de color blanco.

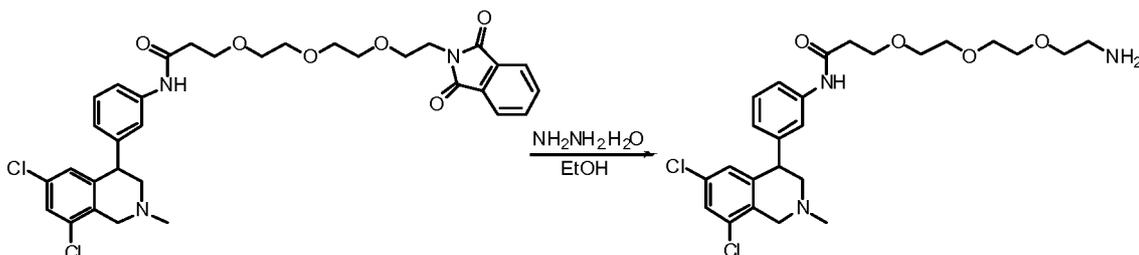


15 **Intermedio 179.5, cloruro de 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoilo:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico (700 mg, 1,99 mmol, 1,00 equiv.) en DCM anhidro (30,0 ml), después se añadió dicloruro de oxalilo (0,7 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después se añadieron dos gotas de DMF anhidra. La solución resultante se calentó a reflujo durante 40 min. El disolvente se retiró al vacío para producir 750 mg de cloruro de 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoilo en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.



25 **Intermedio 179.6, N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanamida:**

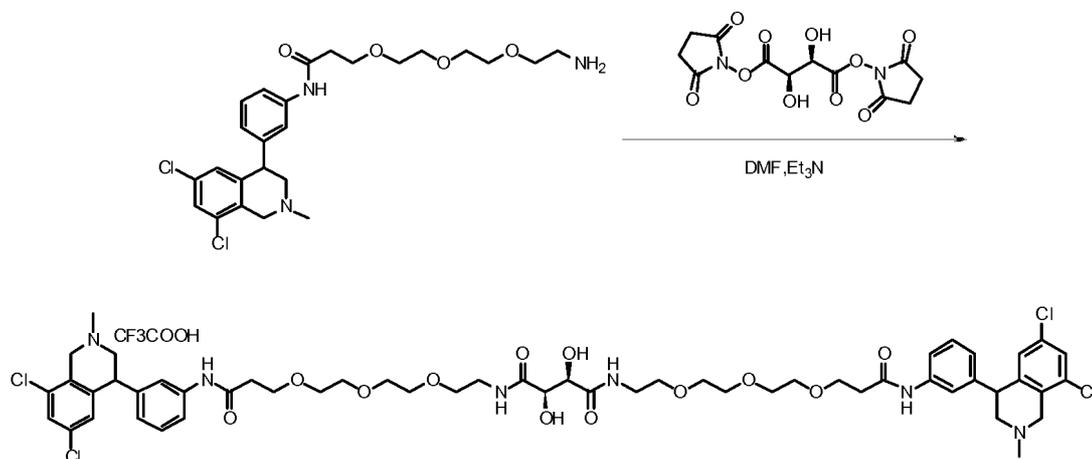
A 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenamina (intermedio 31.5) (600,0 mg, 1,95 mmol, 1,00 equiv.) en DCM anhidro (5,0 ml) se le añadió N-etil-N,N-diisopropilamina (DIEA; 0,5 ml). Después, se añadió una solución de cloruro de 3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoilo (intermedio 179.5) (794 mg, 2,15 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con DCM/metanol (100~50:1). Esto dio como resultado 870 mg (66 %) de N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanamida en forma de un jarabe de color amarillo pálido. La otras fracciones se recogieron y se evaporaron para conseguir un adicional de 200 mg de producto impuro.



40 **Intermedio 179.7, 3-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)-N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)propanamida:** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)-3-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanamida (870,0 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv.) y monohidrato de hidrazina 1 M en etanol (30,0 ml, 30,0 mmol). La solución resultante se calentó

a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución residual se diluyó con 30 ml de agua y después se extrajo con 3x50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con DCM/metanol (100-50:1-10:1-1:1). Esto dio como resultado 600 mg (85 %) de 3-(2-(2-(2-aminoeto)eto)eto)eto)-N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)propanamida en forma de un sirope de color amarillo pálido.

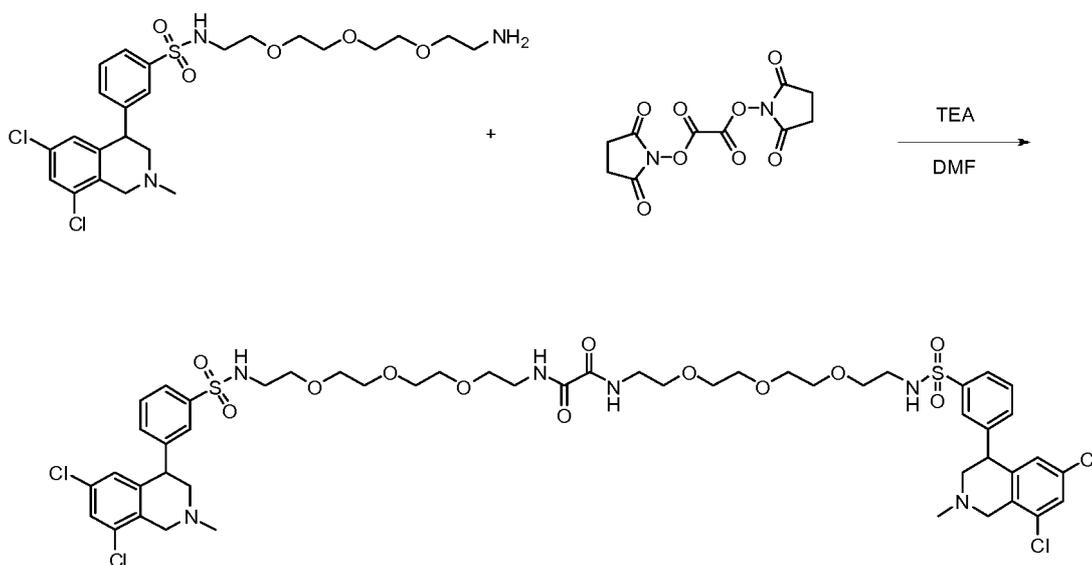
5



- 10 **Compuesto 179, (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-3-oxopropoxi)eto)eto)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** A 3-(2-(2-(2-aminoeto)eto)eto)eto)-N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)propanamida (intermedio 179.7) (270 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv.) en DMF anhidra (5,0 ml) se le añadieron 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (preparado a partir de ácido (2R,3R)-tartárico como se describe en el ejemplo 168) (91,0 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.)
- 15 y trietilamina (0,3 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 35 °C. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep., para dar 170 mg (56 %) de una sal de TFA of (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-3-oxopropoxi)eto)eto)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,36-7,46 (m, 4H), 7,02 (dd, J=7,5, 1,2 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,88-3,80 (m, 6H), 3,64-3,51 (m, 22H), 3,41-3,35 (m, 4H), 3,16 (s, 6H), 2,64 (t, J=6,0 Hz, 4H). EM (m/z): 1136 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplo 180

- 25 **N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)eto)eto)eto)etil)oxalamida**

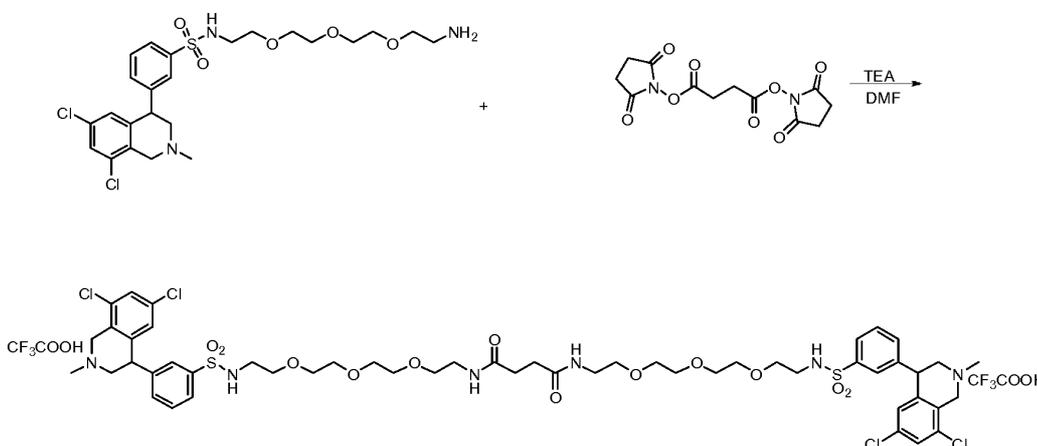


30

Compuesto 180, N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)oxalamida: El Compuesto 180 se preparó a partir del compuesto 28 siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 175. El producto en bruto (400 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: : Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O/CF₃COOH=39/100/0,05 incrementando a CH₃CN/H₂O/CF₃COOH=39/100/0,05 dentro de min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 113,4 mg (11 %) de una sal de TFA de N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)oxalamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO+DCl, ppm): δ 7,766(d, J=7,5 Hz, 2H), 7,683 (s, 2H), 7,586~7,637 (m, 4H), 7,537 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,644 (s, 2H), 4,834~4,889 (m, 2H), 4,598 (d, J=16,2 Hz, 2H), 4,446 (d, J=15,0 Hz, 2H), 3,602~3,763 (m, 4H), 3,299~3,436 (m, 24H), 3,224~3,263 (m, 4H), 2,975 (s, 6H), 2,825~2,863 (m, 4H). EM (m/z): 574 [M/2+H]⁺.

Ejemplo 181

15 **N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida**

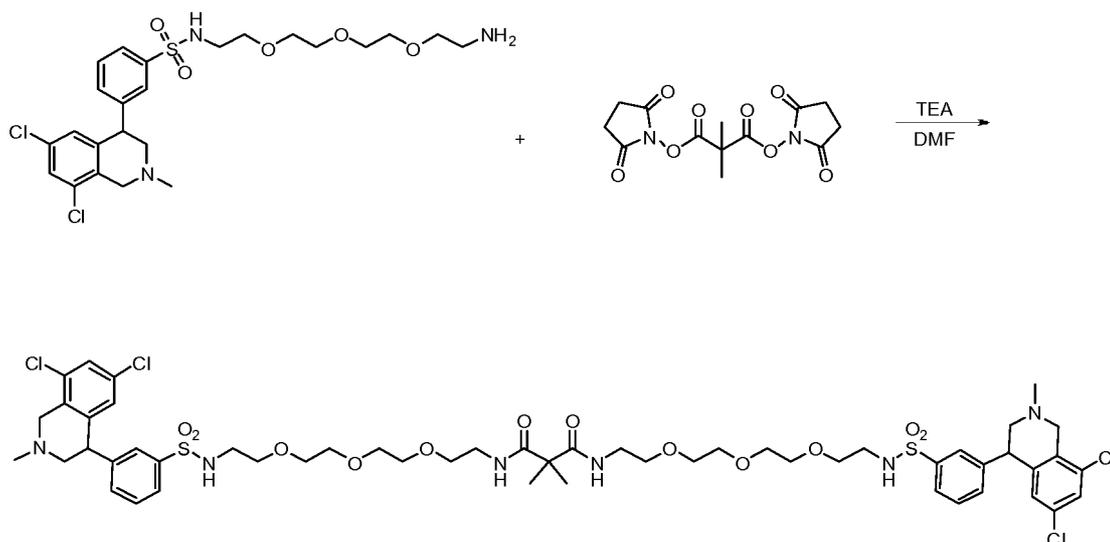


20 **Compuesto 181, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida:** El Compuesto 181 se preparó a partir del compuesto 28 y succinato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 175. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O/CF₃COOH=0,05/100/0,05 incrementando a CH₃CN/H₂O/CF₃COOH=90/100/0,05 dentro de 19 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 201 mg (78 %) de una sal de TFA de N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO+DCl, ppm): δ 7,76(d, J=7,5 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,63~7,52 (m, 6H), 6,64 (s, 1H), 4,88~4,82 (m, 2H), 4,62~4,42 (m, 4H), 3,76~3,60 (m, 4H), 3,43~3,30 (m, 25H), 3,14~3,10 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 2,86~2,82 (m, 4H), 2,27 (s, 4H). EM (m/z): 589 [M/2+1]⁺.

30

Ejemplo de Ref. 182

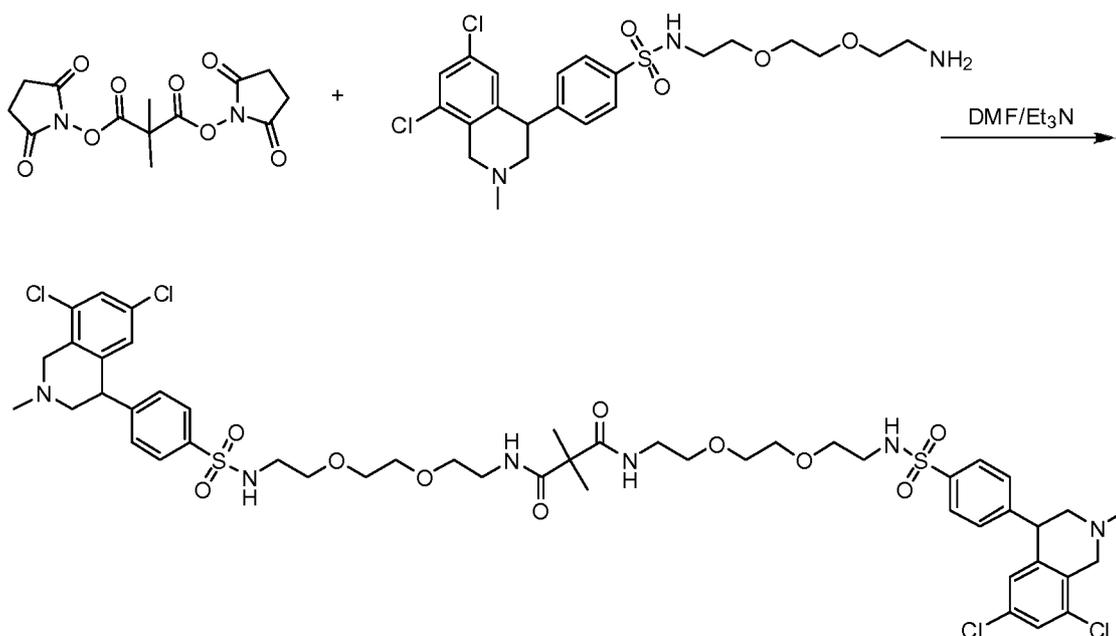
35 **N1,N3-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida**



- 5 **Compuesto 182, N1,N3-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida:** El Compuesto 182 se preparó a partir del compuesto 28 y 2,2-dimetilmalonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (preparado usando los procedimientos mostrados en el ejemplo 168) siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 175. El producto en bruto (250 mg) se purificó por HPLC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN/H₂O/CF₃COOH=39/100/0,05; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 152,3 mg (47 %) de una sal de TFA
- 10 de N1,N3-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,92~7,89 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,57-7,55 (d, J=7,5 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 4,87-4,75 (m, 4H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,67-3,45 (m, 20H), 3,39-3,32 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,17-3,05 (m, 4H), 1,41 (s, 1H). EM (m/z): 1189 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo de Ref. 183**

N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida



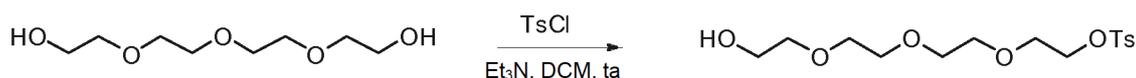
20

- Ref. Ejemplo 183, N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida:** El Compuesto 183 se preparó a partir del intermedio 175.1 y 2,2-dimetilmalonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (preparado usando los procedimientos mostrados en ejemplo 168) siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 175. El producto en bruto se purificó por HPLC
- 25

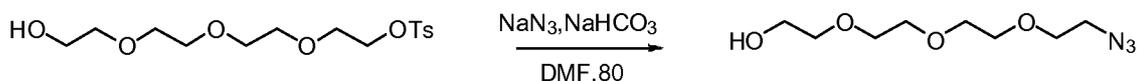
Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %). Esto dio como resultado 29,5 mg (5 %) de una sal de TFA de N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,94-7,92(m, 4H), 7,57 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 4,83-4,74 (m, 4H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,67-3,48 (m, 8H), 3,40-3,38 (m, 4H), 3,18 (s, 6H), 3,14-3,00 (m, 4H), 1,41 (s, 6H). EM (m/z): 551 [1/2M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 184

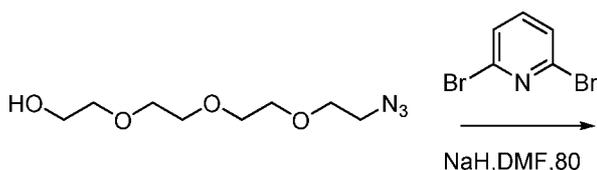
10 **N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(piridin-2,6-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)**



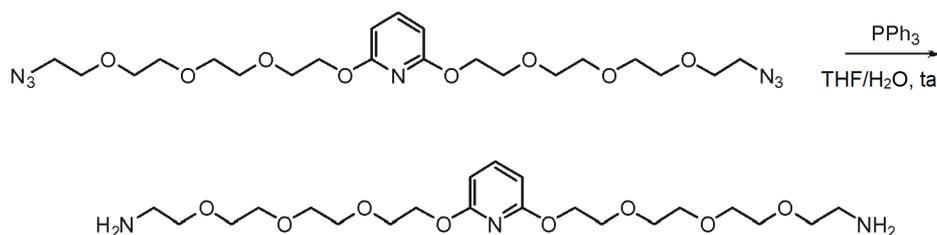
15 **Intermedio 184.1, 4-metilbenzenosulfonato de 2-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo:** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso una solución de tetraetilenglicol (50 g, 257,47 mmol, 9,81 equiv.) en DCM (150 ml) y trietilamina (8 g, 79,05 mmol, 3,01 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de cloruro de 4-metilbenzeno-1-sulfonilo (5,0 g, 26,23 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, momento en el cual se diluyó con 200 ml de cloruro de hidrógeno (3 N ac.). La solución resultante se extrajo con 2x150 ml de DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3x150 ml de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5~ acetato de etilo). Esto dio como resultado 7,0 g (77 %) de 4-metilbenzenosulfonato de 2-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo en forma de un aceite incoloro.



25 **Intermedio 184.2, 2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etanol:** Al intermedio 184.1 (2,0 g, 5,74 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (40 ml) se le añadieron azida sódica (700 mg, 10,77 mmol, 1,88 equiv.) y bicarbonato sódico (800 mg, 9,52 mmol, 1,66 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, momento en el cual la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y después se extrajo con 3x100 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1,3 g de 2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etanol en forma de un aceite de color amarillo claro.

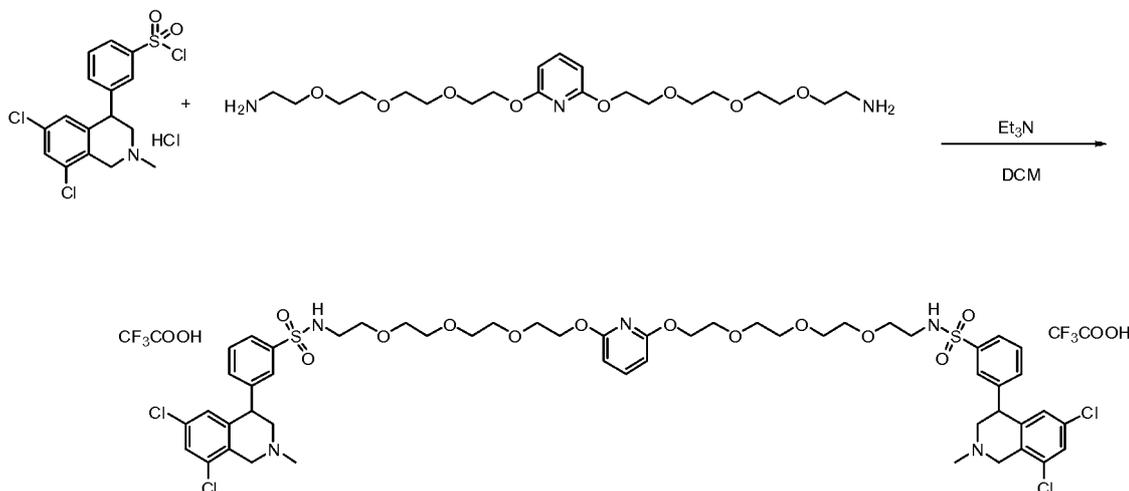


35 **Intermedio 184.3, 2,6-bis(2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución del intermedio 184.2 (220 mg, 1,00 mmol, 2,38 equiv.) en DMF (10 ml) e hidruro sódico (40 mg, 1,00 mmol, 2,37 equiv., 60 %). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió 2,6-dibromopiridina (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante un adicional de 2 h a 80 °C y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con DCM/metanol (50:1-30:1). Esto dio como resultado 180 mg (83 %) de 2,6-bis(2-(2-(2-(2-azido)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina en forma de un aceite de color amarillo claro.



Intermedio 184.4, 2-(2-(2-(6-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-2-

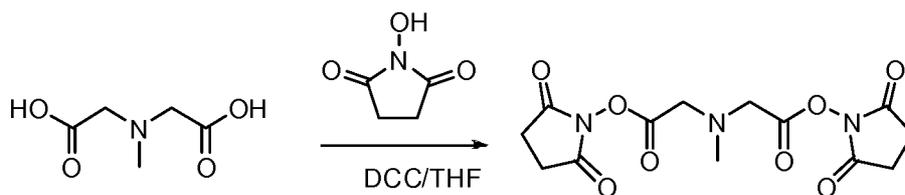
iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)etanamina: Al intermedio 184.3 (180 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv.) en THF/agua (30/3 ml) se le añadió trifenilfosfina (400 mg, 1,52 mmol, 4,35 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con 4x50 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con DCM/metanol (80:1-20:1). Esto dio como resultado 100 mg (62 %) de 2-(2-(2-(2-(6-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)etanamina en forma de un aceite de color amarillo claro.



Compuesto 184, N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(piridin-2,6-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Al intermedio 184.4 (100 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (50 ml) se le añadieron trietilamina (70 mg, 0,69 mmol, 3,20 equiv.) y cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (350 mg, 0,90 mmol, 4,13 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN:H₂O (CF₃COOH al 0,05 %)=35 %-40 %. Esto dio como resultado 88,4 mg (29 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,91-7,88 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,67-7,50 (m, 7H), 6,86 (s, 2H), 6,34-6,31 (d, 2H), 4,90-4,75 (m, 4H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,42-4,39 (t, 4H), 3,90-3,81 (m, 6H), 3,71-3,43 (m, 22H), 3,16 (s, 6H), 3,07-3,03 (t, 4H). EM (*m/z*): 1170 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 185

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2,2'-(metilazanodiil)bis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)

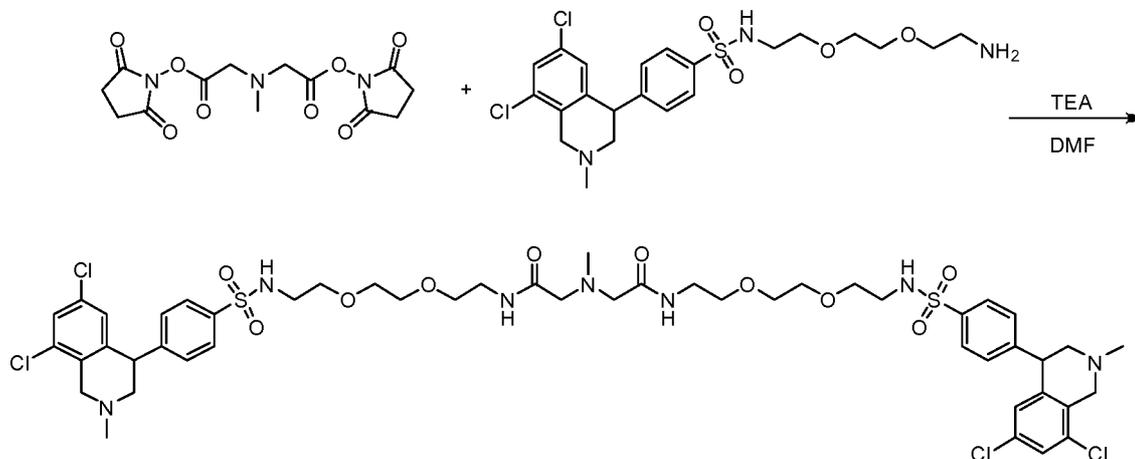


Intermedio 185.1, 2,2'-(metilazanodiil)diacetato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo):

Al ácido 2-[(carboximetil)(metil)amino]acético (2,0 g, 13,60 mmol, 1,00 equiv.) en THF (30 ml) se le añadieron DCC (6,2 g, 30,05 mmol, 2,21 equiv.) y una solución de NHS (3,5 g, 30,41 mmol, 2,24 equiv.) en THF (30 ml) y la reacción

se agitó a 0-10 °C durante 2 h. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo/éter de petróleo en la relación de 1:10 para proporcionar 2,0 g (21 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5



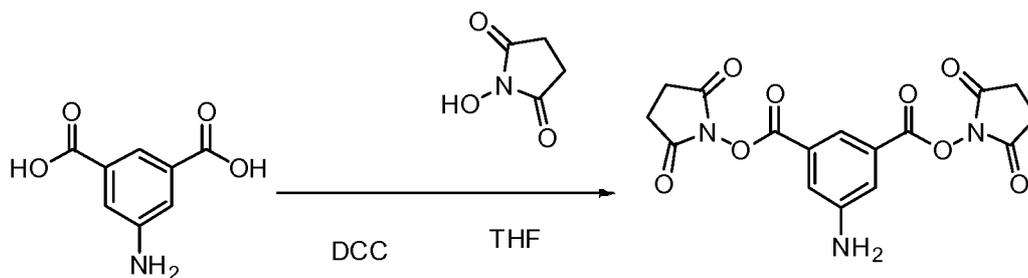
Compuesto 185, tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2,2'-(metilazanodiil)bis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamido)etoxi)etil)-acetamida): A N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (150 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadieron el intermedio 185.1 (106 mg, 0,15 mmol, 0,50 equiv, 48 %) y trietilamina (150 mg, 1,48 mmol, 4,97 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN:H₂O (0,05 % CF₃COOH) para proporcionar 26,4 mg (12 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,92 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 4,81 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,66-3,44 (m, 22H), 3,32 (s, 6H), 3,15 (m, 4H), 3,01 (s, 3H). EM (m/z): 559 [(M+2H)/2]⁺

10

15

Ejemplo de Ref. 186

20 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-amino-N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)isofalamida

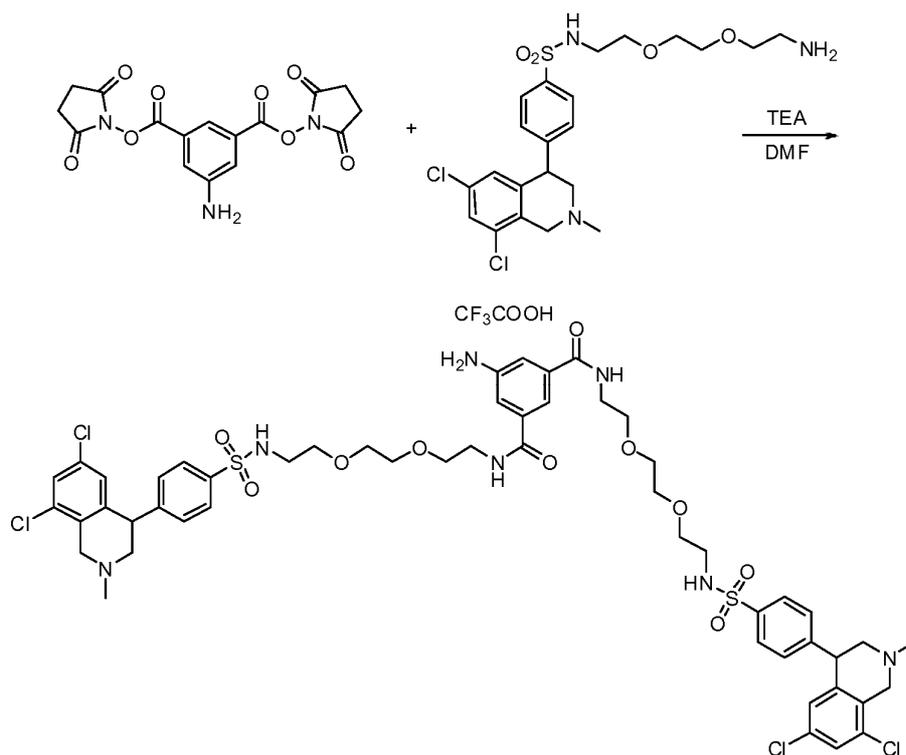


25

Intermedio 186.1, 5-aminoisoftalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo): En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso una solución de ácido 5-aminoisoftálico (300 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) y 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (420 mg, 3,65 mmol, 2,20 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de DCC (750 mg, 3,64 mmol, 2,20 equiv.) en THF (5 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío.

30

El producto en bruto se purificó mediante la recrystalización en etanol. Esto dio como resultado 70 mg (11%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



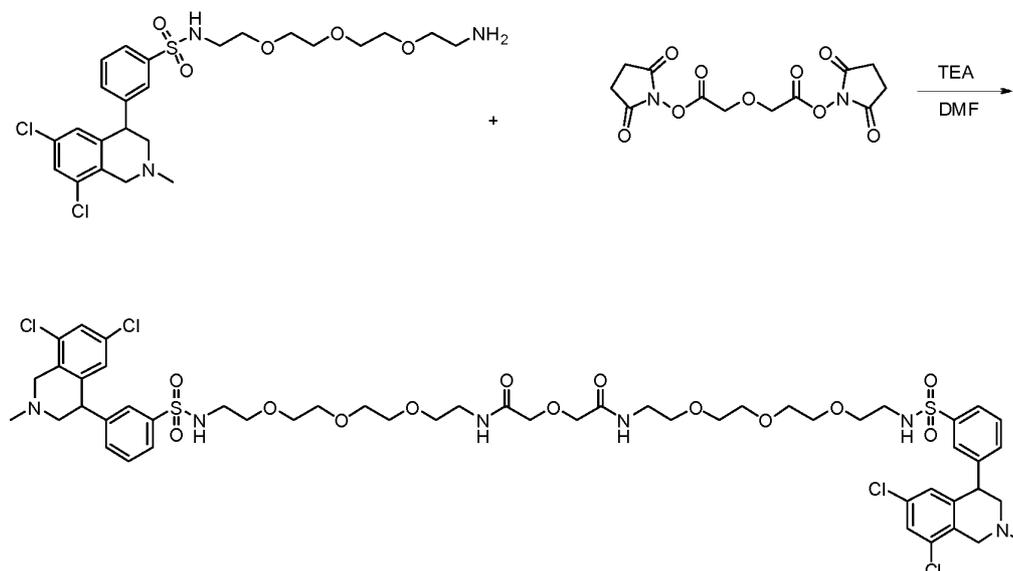
Compuesto 186, tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-amino-N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-

5 (6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadieron el intermedio 186.1 (44,8 mg, 0,12 mmol, 0,60 equiv.) y trietilamina (60,4 mg, 0,60 mmol, 3,00 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN:H₂O (CF₃COOH al 0,05 %) para proporcionar 32,4 mg (19 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,90-7,87 (d, J=8,4 Hz, 4H), 7,60-7,54 (3H, m), 7,46-7,44 (d, J=8,4 Hz, 4H), 7,34 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,89-4,71 (m, 4H), 4,53-4,48 (d, J=16,2 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,67-3,45 (m, 22H), 3,33-3,32 (m, 6H), 3,18-3,01 (m, 4H). EM (m/z): 575 [(M+2H)/2]⁺

Ejemplo 187

15

2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)

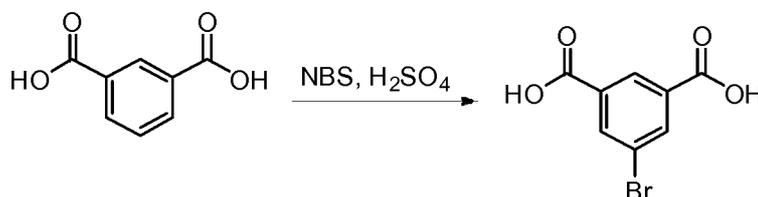


20

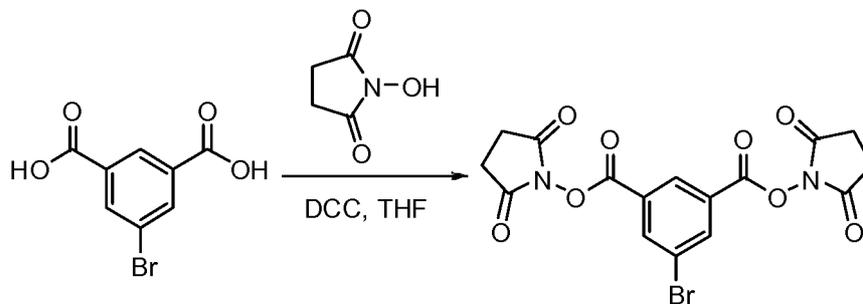
Compuesto 187, 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida): En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (compuesto 28) (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) en DMF(5 ml), trietilamina (56 mg, 0,55 mmol, 2,01 equiv.) y 2,2'-oxidiacetato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 178.1) (44 mg, 0,14 mmol, 0,49 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, momento en el cual la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua = 0,05/100 incrementando a metanol/agua = 90/100 dentro de 19 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 72,4 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,79 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,49~7,58 (m, 4H), 7,36~7,37 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,39~4,44 (m, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,80 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,55~3,61 (m, 16H), 3,43~3,52 (m, 12H), 3,02~3,08 (m, 6H), 2,65~2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 6H). EM (m/z): 1190 [M+H]⁺

Ejemplo de Ref. 188

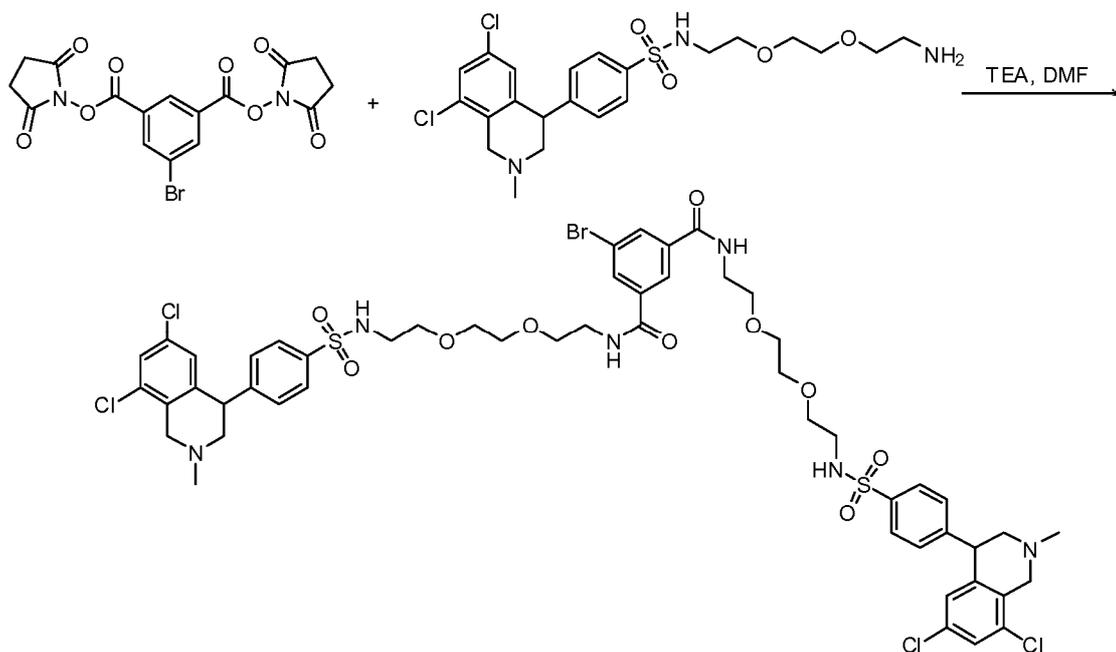
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-bromo-N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isofaltamida



Intermedio 188.1, ácido 5-bromoisoftálico: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido isoftálico (10 g, 60,24 mmol, 1,00 equiv.) en H₂SO₄ al 98 % (60 ml). Esto se siguió de la adición de N-bromosuccinimida (12,80 g, 72,32 mmol, 1,20 equiv.), en porciones a 60 °C en 10 min. La solución resultante se agitó durante una noche a 60 °C en un baño de aceite. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se detuvo mediante la adición de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 2x60 ml de hexano. El sólido se secó en un horno a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante la recristalización en acetato de etilo para dar 3 g (20 %) de ácido 5-bromoisoftálico en forma de un sólido de color blanco.



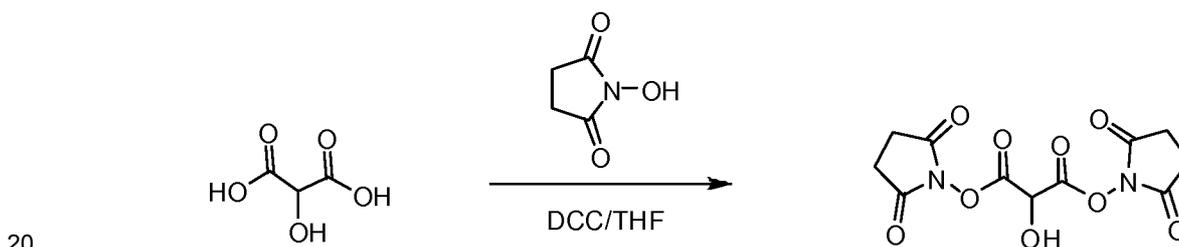
Intermedio 188.2, 5-bromoisoftalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo): En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 5-bromoisoftálico (3 g, 11,76 mmol, 1,00 equiv, 96 %) en THF (20 ml) seguido de NHS (3 g, 26,09 mmol, 2,20 equiv.) a 0-5 °C. A esto se le añadió una solución de DCC (5,6 g, 27,18 mmol, 2,20 equiv.) en THF (20 ml) gota a gota con agitación a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se recristalizó a partir de DCM/etanol en la relación de 1:10. Esto dio como resultado 4 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



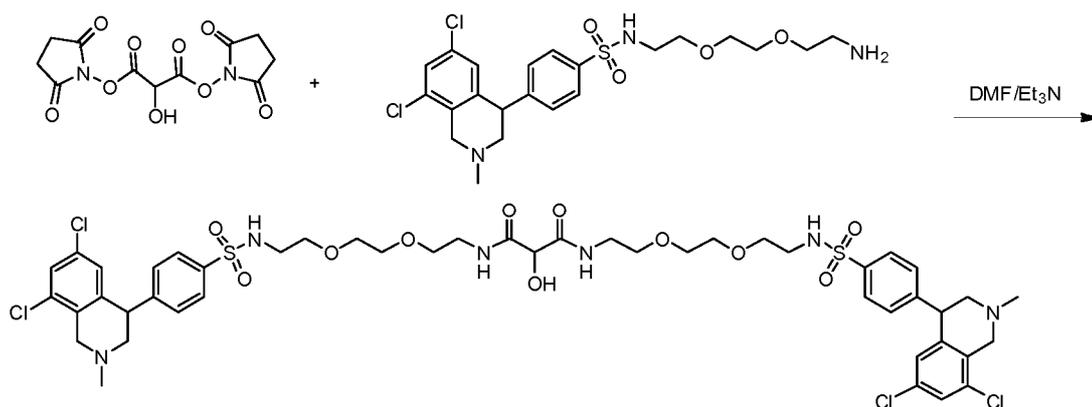
5 **Compuesto 188, bis(2,2,2-trifluoroacetato de 5-bromo-N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isofalamida:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 175.1) (100 mg, 0,19 mmol, 2,50 equiv, 95 %) en DMF (8 ml), intermedio 188.1 (35 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv, 98 %) y trietilamina (32 mg, 0,32 mmol, 4,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) = 30 %~42 %. Esto dio como resultado 86 mg (75%) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,90 (d, J=9 Hz, 4H), 7,55 (s, 2H), 7,48 (d, J=9 Hz, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,76 (m, 4H), 4,54 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,68 (m, 18H), 3,53 (m, 4H), 3,33 (s, 6H), 3,18 (m, 4H). EM (m/z): 609 [(M+2H)/2]⁺

15 **Ejemplo de Ref. 189**

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2-hidroximalonamida



25 **Intermedio 189.1, 2-hidroximalonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo):** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 2-hidroximalónico (1,6 g, 13,32 mmol, 1,00 equiv.) en THF (30 ml) y DCC (6,2 g, 30,05 mmol, 2,26 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de NHS (3,5 g, 30,41 mmol, 2,28 equiv.) en THF (30 ml) a 0-10 °C en 2 h. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó a partir de etanol para dar 0,5 g (12 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



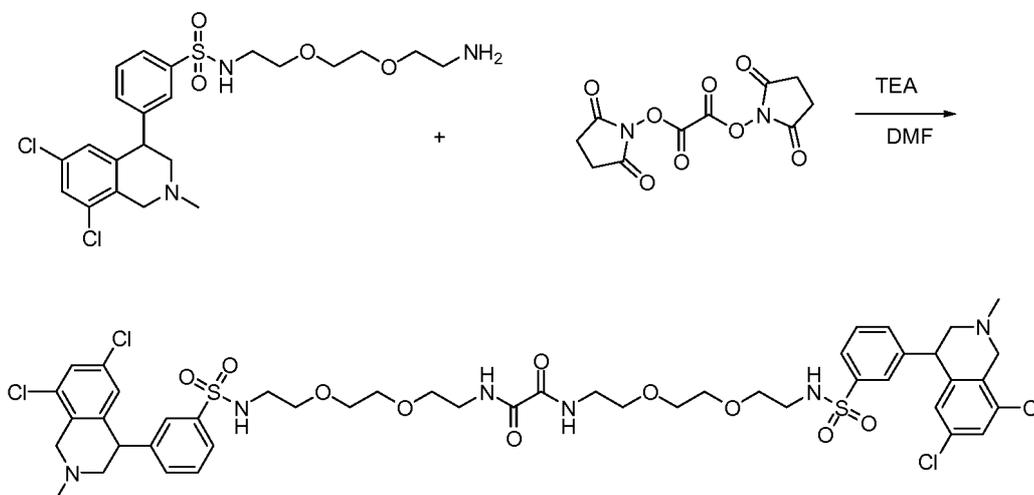
Compuesto 189, bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil-sulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2-hidroxi-malonamida: A N-(2-(2-(2-

5 aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 175.1) (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadieron el Intermedio 189.1 (29 mg, 0,10 mmol, 0,45 equiv.) y trietilamina (90 mg, 4,50 equiv.) y la reacción se agitó durante 3 h a 30 °C. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %) para proporcionar 36,5 mg (30 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,94-7,91 (m, 4H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 4,82-4,76 (m, 4H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,93-3,91 (s, 4H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,66-3,42 (m, 22H), 3,17 (s, 6H), 3,13-3,09 (m, 4H). EM (m/z): 546 [(M+2H)/2]⁺

Ejemplo 190

15

N1,N2-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil-sulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida



20

Compuesto 190, N1,N2-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil-sulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida: A N-(2-(2-(2-

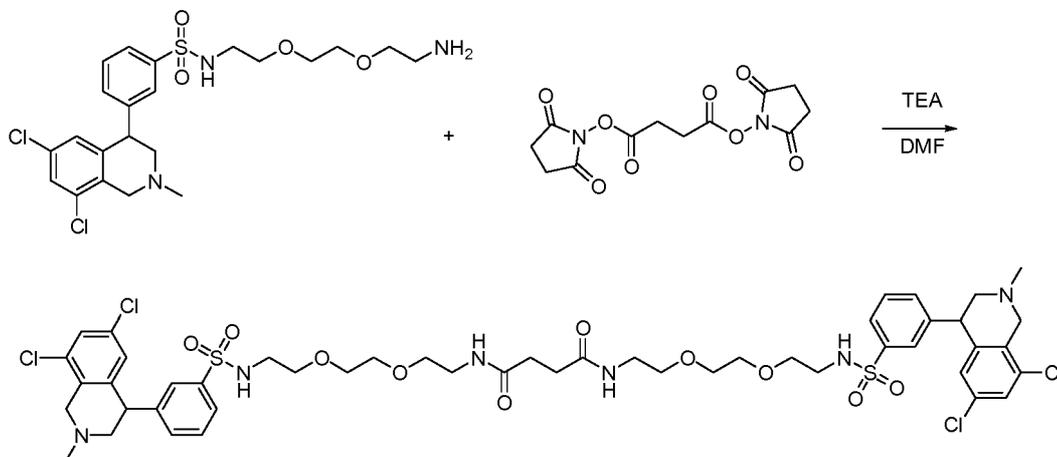
25 tetrahidroisocuinolin-4-il)benzenosulfonamida (Intermedio 168.2) (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron trietilamina (81 mg, 0,80 mmol, 2,01 equiv.) y oxalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (57 mg, 0,20 mmol, 0,50 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua=0,05/100 incrementando a metanol/agua=90/100 dentro de 25 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 72,3 mg (34 %) de N1,N2-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-4-il)fenil-sulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,77-7,81 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,35-7,36 (m, 2H), 6,81-6,82 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,79 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 8H), 3,43-3,50 (m, 12H), 3,02-3,09 (m, 6H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,49 (s, 6H). EM (m/z): 1059 [M+H]⁺

30

Ejemplo 191

N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida

5

**Compuesto 191, N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida:**

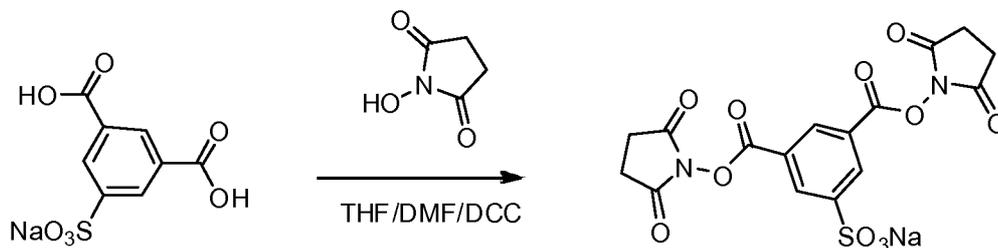
10

Al N-(2-(2-(2-aminoethoxy)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 168.2) (150 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron trietilamina (60 mg, 0,59 mmol, 1,98 equiv.) y el intermedio 177.1 (47 mg, 0,15 mmol, 0,50 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua=0,05/100 incrementando a metanol/agua=90/100 dentro de 25 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 53,1 mg (33%) de N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,77-7,80 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,36-7,37 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,39-4,44 (m, 2H), 3,79 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,45-3,57 (m, 16H), 3,35-3,37 (m, 4H), 3,03-3,08 (m, 6H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 10H). EM (m/z): 1089 [M+H]⁺

20

Ejemplo de Ref. 192

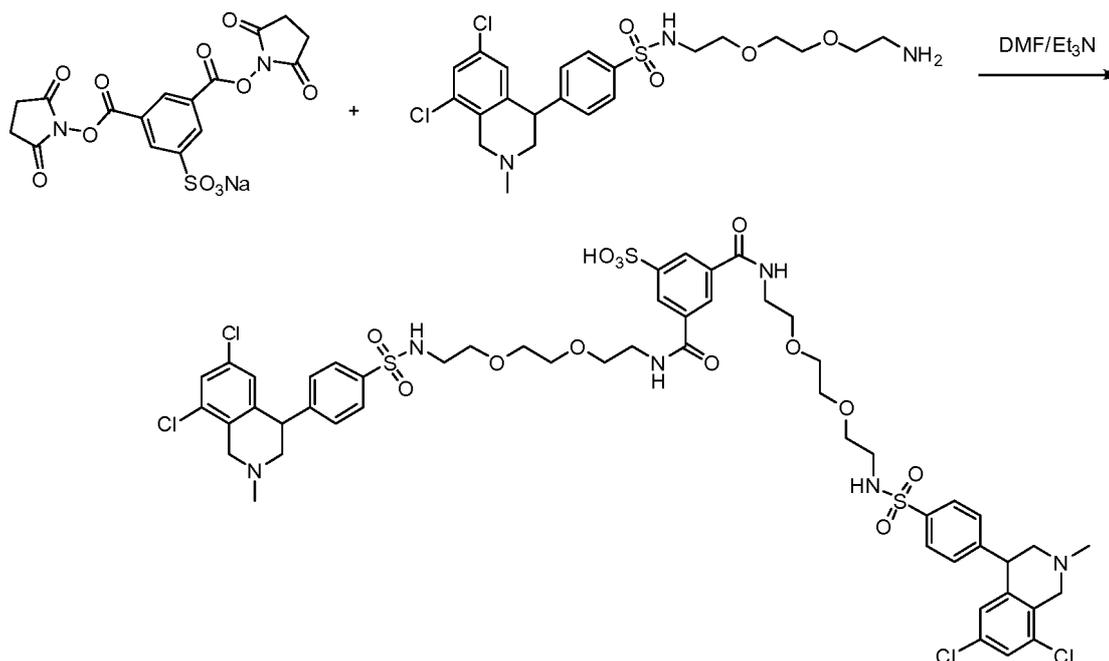
25

ácido 3,5-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilcarbamoil)benzenosulfónico

30

Intermedio 192.1, 3,5-bis((2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)carbonil)benzenosulfonato sódico: A 3,5-dicarboxibenzenosulfonato sódico (1 g, 3,73 mmol, 1,00 equiv.) y NHS (940 mg, 8,17 mmol, 2,20 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de DCC (1,69 g, 8,20 mmol, 2,20 equiv.) en THF (10 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 500 mg (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

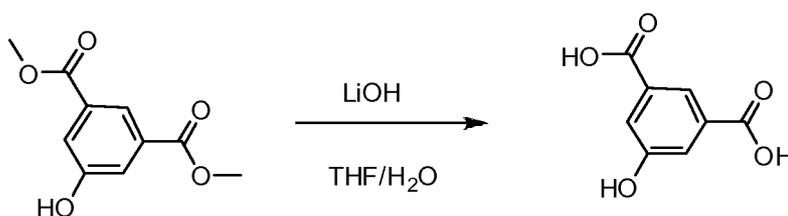
35



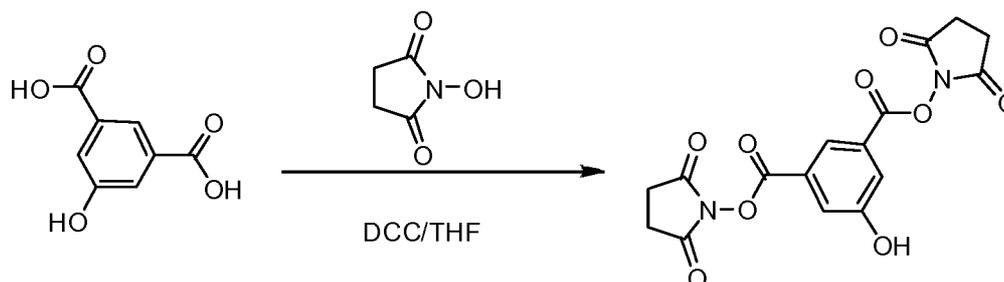
Compuesto 192, ácido 3,5-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-bencenosulfónico: Al N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 175.1) (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron el intermedio 192.1 (45 mg, 0,10 mmol, 0,50 equiv.) y trietilamina (90 mg, 4,50 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %) para proporcionar 30,6 mg (22 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8,35-8,34 (m, 3H), 7,84-7,81 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 4H), 4,56-4,50 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,70-3,42 (m, 22H), 3,37-3,32 (m, 6H), 3,20-3,06 (m, 4H). EM (*m/z*): 608 [(M+2H)/2]⁺

Ejemplo de Ref. 193

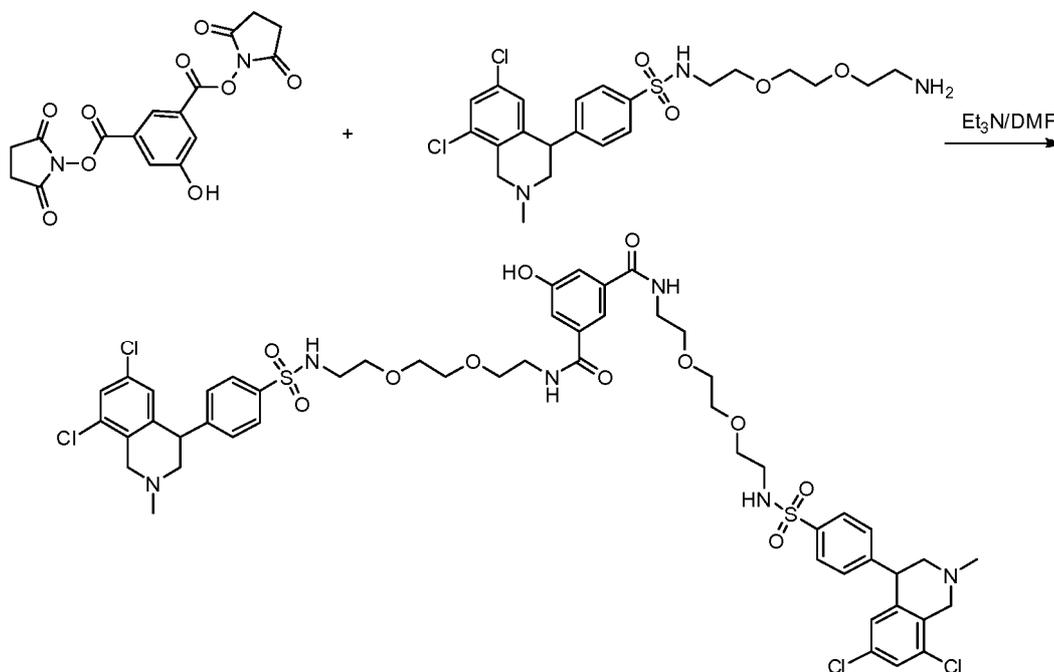
N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-5-hidroxiisofalamida



Intermedio 193.1, ácido 5-hidroxiisofáltico: A 5-hidroxiisofalato de dimetilo (4,0 g, 19,03 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (20 ml, 2M en agua) y la solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C. La mezcla se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos y después el pH de la solución se ajustó a ~2 con ácido clorhídrico 6 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 2,0 g (58 %) de ácido 5-hidroxiisofáltico en forma de un sólido de color blanco.



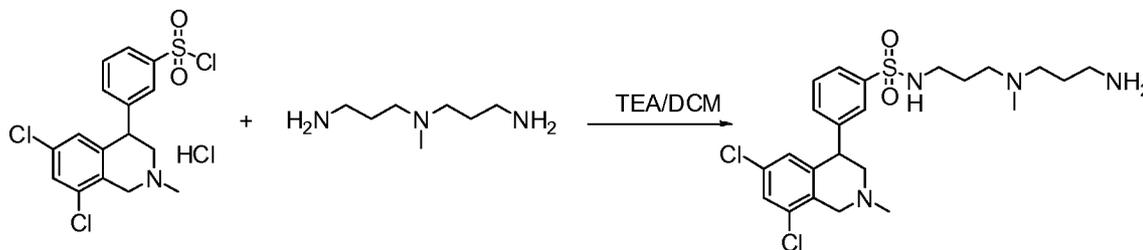
Intermedio 193.2, 5-hidroxiisofalato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo): A ácido 5-hidroxiisofáltico (Intermedio 193.1; 1 g, 5,49 mmol, 1,00 equiv.) y NHS (1,39 g, 2,20 equiv.) en THF (5 ml) a 0 °C se les añadieron gota a gota una solución de DCC (2,4 g, 2,20 equiv.) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después, se filtró y se concentró al vacío para dar 0,5 g (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



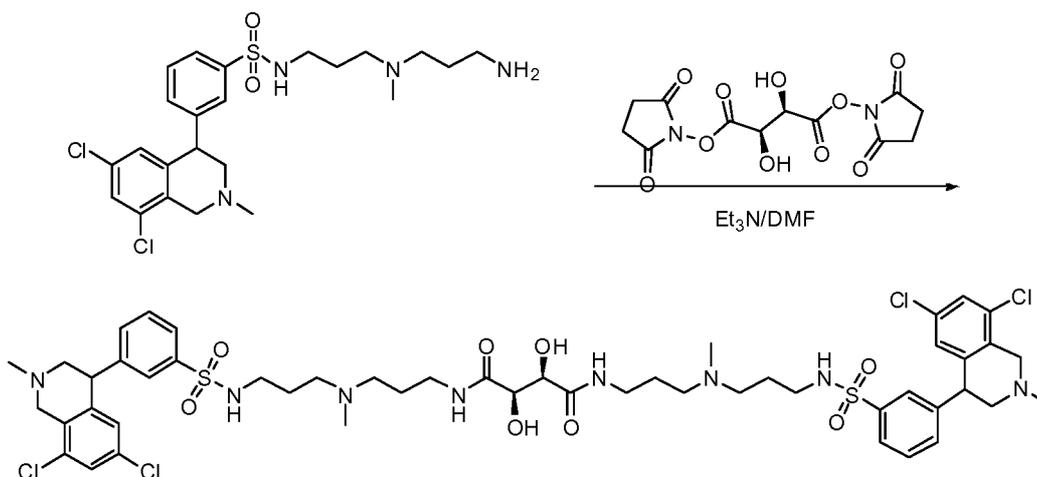
Compuesto 193, N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil-sulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-5-hidroxiisofalamida: A N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 175.1) (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadieron el Intermedio 193.2 (34 mg, 0,09 mmol, 0,45 equiv.) y trietilamina (90 mg, 4,50 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (10 %-100 %) para proporcionar 30 mg (24 %) de una sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,91-7,88 (m, 4H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 4H), 4,53-4,48 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,67-3,46 (m, 22H), 3,37-3,32 (m, 6H), 3,17-3,07 (m, 4H). EM (m/z): 576 [[(M+2H)/2]⁺

Ejemplo de Ref. 194

(2R,3R)-N1,N4-bis(3-((3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil-sulfonamido)propil)(metil)amino)propil)-2,3-dihidroxisuccinamida



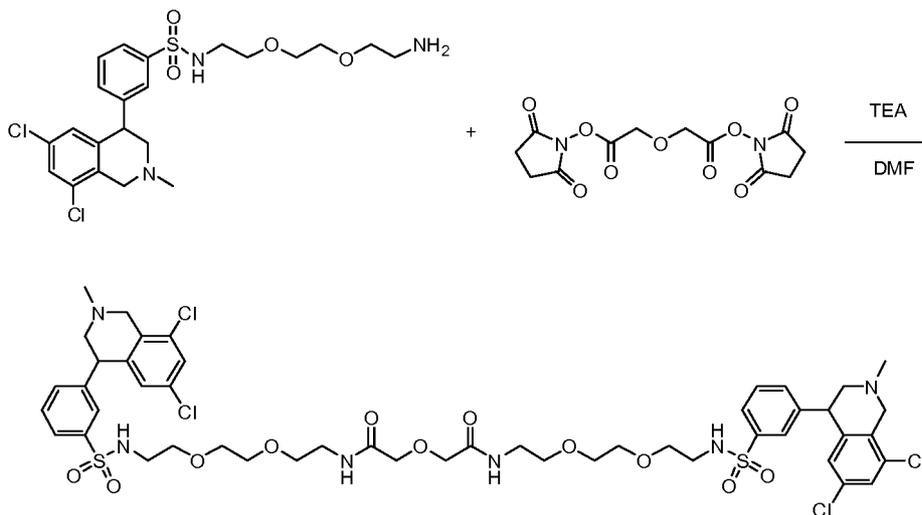
Intermedio 194.1, N-(3-((3-aminopropil)(metil)amino)propil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A una solución de N1-(3-aminopropil)-N1-metilpropano-1,3-diamina (560 mg, 3,85 mmol) disuelta en DCM (20 ml), se le añadieron trietilamina (300 mg, 2,96 mmol) y cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (300 mg, 0,77 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de retirarse el disolvente, el residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con H₂O:MeOH (1:4) para proporcionar 300 mg (74 %) de N-(3-((3-aminopropil)(metil)amino)propil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.



5 **Compuesto 194, (2R,3R)-N1,N4-bis(3-((3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propil)(metil)amino)propil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** A una solución de N-(3-((3-aminopropil)(metil)amino)propil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Intermedio 194.1, 300 mg, 0,60 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (preparado a partir del ácido (2R,3R)-tartárico como se describe en el ejemplo 168) (91 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (270 mg, 2,67 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y el progreso de reacción se controló por CLEM. Después de que se completara, la mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (20 %-29 %) para proporcionar 30,9 mg (8 %) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,90-7,88 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 4,87-4,71 (m, 4H), 4,54-4,44 (m, 4H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,22 (m, 6H), 3,13-3,09 (m, 6H), 3,01-2,97 (m, 4H), 2,88 (m, 6H), 2,00-1,96 (m, 8H). CLEM (ES, m/z): 1114 [M+H]⁺.

Ejemplo 195

2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)



Compuesto 195, 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida):

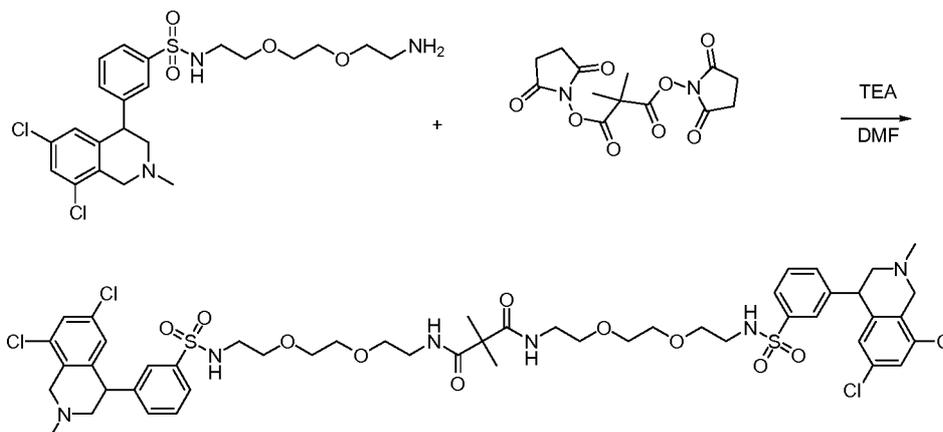
25 A una solución de N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida (150 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (60 mg, 0,59 mmol) y 2,2'-oxidiacetato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 178.1) (49 mg, 0,15 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida (gel de sílice C18; metanol/agua=0,05/100 incrementando a metanol/agua=90/100 dentro de 25 min) para dar 44,4 mg (27 %) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CD, ppm): 7,79-7,76 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,36 (d, J=Hz, 2H), 4,89-4,41 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,81-3,62 (m,

5H), 3,59-3,42 (m, 11H), 3,33-3,31 (m, 8H), 3,07-3,01 (m, 6H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,48 (s, 6H). CLEM (ES, m/z): 1103 $[M+H]^+$.

Ejemplo de Ref. 196

5

N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida



10

Compuesto 196, N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida: A N-(2-(2-(2-aminoethoxy)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (150 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron trietilamina (60 mg, 0,59 mmol) y 2,2-dimetilmalonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (preparado a partir del ácido 2,2-dimetilmalónico como se describe en el Ejemplo 168) (49 mg, 0,15 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y después se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida (gel de sílice C 18, metanol/agua=0,05/100 incrementando a metanol/agua=90/100 dentro de 25 min) para dar 75,1 mg del compuesto del título (46 %) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , ppm): 7,80~7,77 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,57-7,48 (m, 4H), 7,36-7,35 (d, $J=2,1$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 4,43-4,38 (m, 2H), 3,82-3,62 (m, 4H), 3,57~3,31 (m, 18H), 3,07-3,02 (m, 6H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,41 (s, 6H). CL-EM (ES, m/z): 1101 $[M+H]^+$.

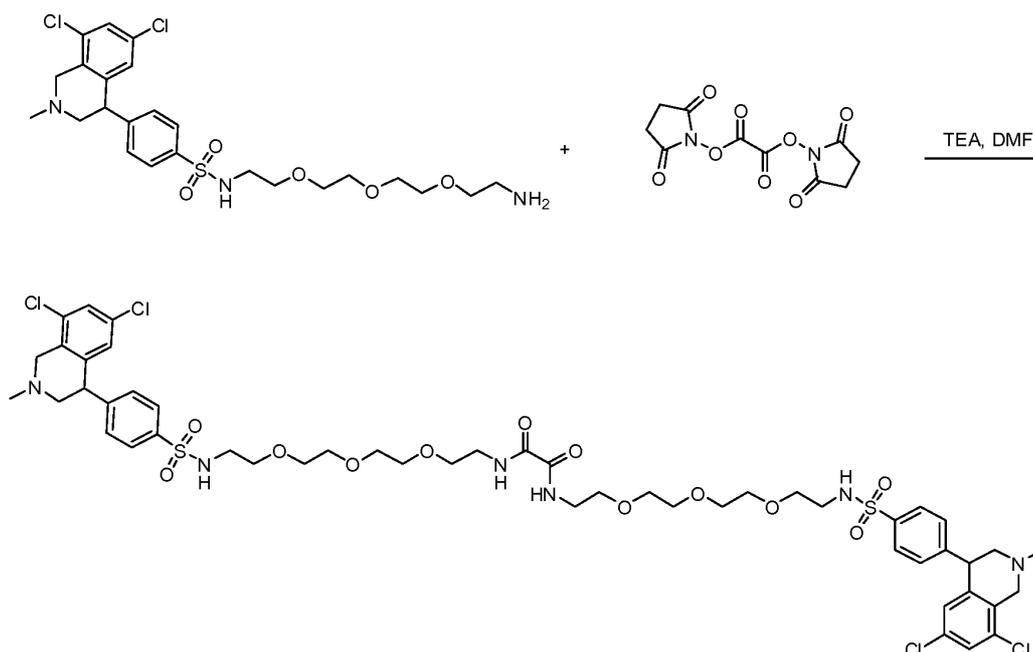
15

20

Ejemplo 197

25

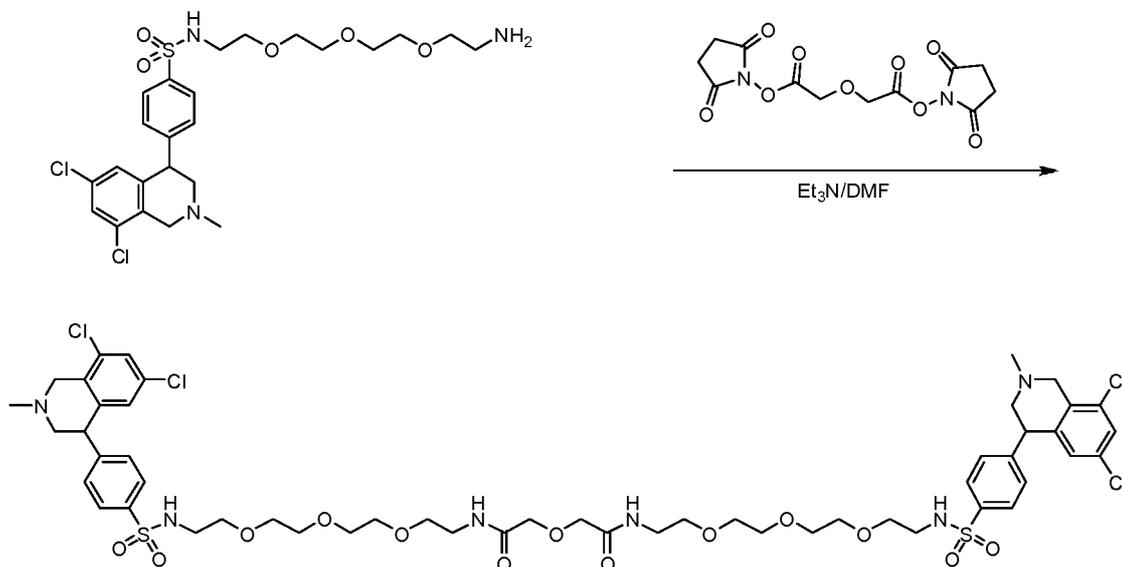
N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)oxalamida



Compuesto 197, N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida: A una solución de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (compuesto 82) (148 mg, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) en atmósfera de N₂ se añadió oxalato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo) (preparado a partir del ácido oxálico como se describe en el Ejemplo 168) (31 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (44 mg, 0,44 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN:H₂O (CF₃COOH al 0,05 %) (28 %-35 %) para proporcionar 101,8 mg (68 %) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 Hz, CD₃OD, ppm): 7,94 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,50 (d, J = 9 Hz, 4H), 6,88 (s, 2H), 4,80 (m, 4H), 4,53 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,59 (m, 16H), 3,52 (m, 2H), 3,49 (m, 12H), 3,13 (s, 6H), 3,09 (m, 4H). CL-EM (ES, m/z): 574 [(M+2H)/2]⁺.

Ejemplo 198

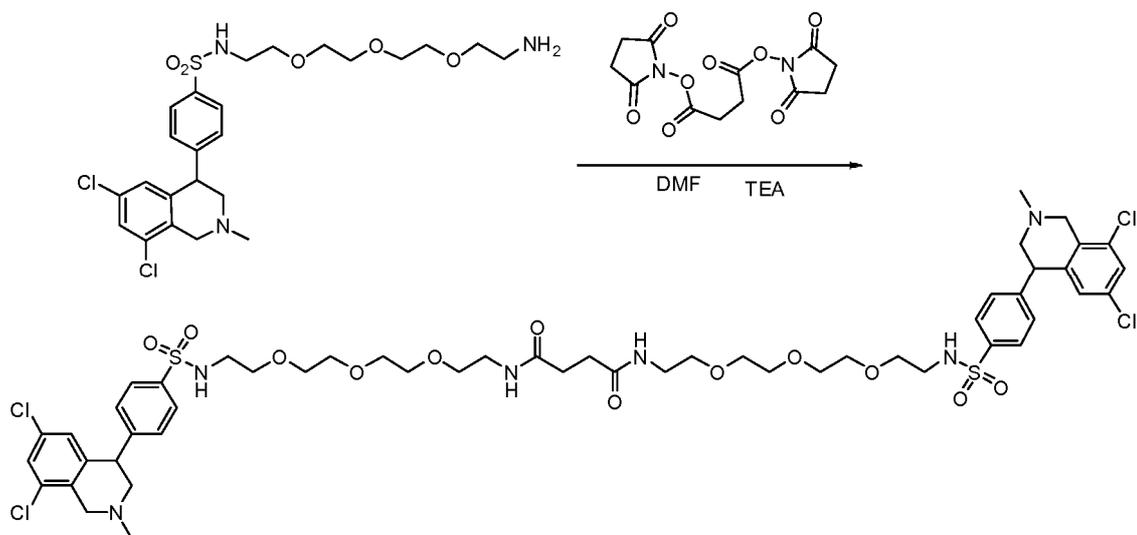
2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)



Compuesto 198, 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida): A una solución de N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Compuesto 82) (200 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2,2'-oxidiacetato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo) (intermedio 178.1) (60 mg) y trietilamina (184 mg). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %) (25 %-35 %). Esto dio como resultado 79,6 mg (31 %) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,94-7,91 (m, 4H), 7,58-7,57 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 4H), 6,88 (m, 2H), 4,82-4,74 (m, 4H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,64-3,42 (m, 34H), 3,15-3,13 (s, 6H), 3,11-3,09 (m, 4H). CL-EM (ES, m/z): 596 [(M+2H)/2]⁺.

Ejemplo 199

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida



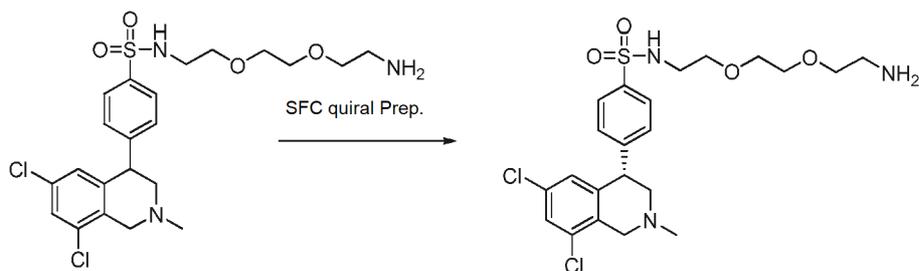
Compuesto 199, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida:

5 A una solución de N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)benzenosulfonamida (compuesto 82) (200 mg, 0,37 mmol) en DMF seca (10 ml) en atmósfera de N₂ se le añadieron succinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (intermedio 177.1) (57,1 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (111 mg, 1,10 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25 °C en un baño de aceite y se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con acetonitrilo:agua (CF₃COOH al 0,05 %)

10 (28 %-35 %). Esto dio como resultado 113,8 mg (45%) del compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): 7,93-7,91 (d, J=8,1 Hz, 4H), 7,58-7,57 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 4,88-4,74 (m, 4H), 4,55-4,49 (d, J=16,2 Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 14H), 3,55-3,45 (m, 12H), 3,35-3,09 (m, 10H), 2,48 (s, 4H). CL-EM (ES, m/z): 588 [(M+2H)/2]⁺.

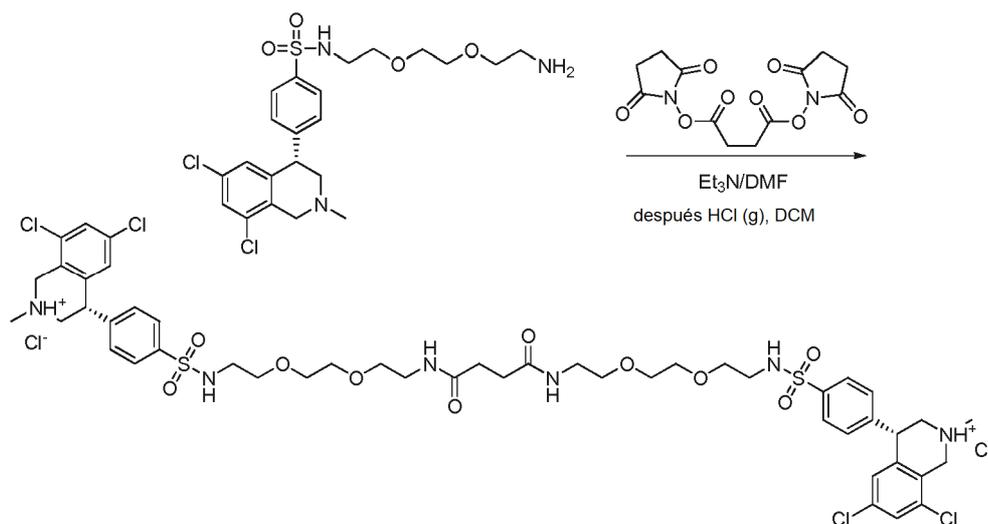
15 **Ejemplo 200**

sal de bis-clorhidrato de N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida



20 **Intermedio 200.1, (S o R)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)benzenosulfonamida:** El intermedio 175.1 (3 g) se purificó por SFC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, CO₂ (50 %), iso-propanol (50 %); Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 1 g de (S o R)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 200.1) en forma de un sólido de color amarillo.

25

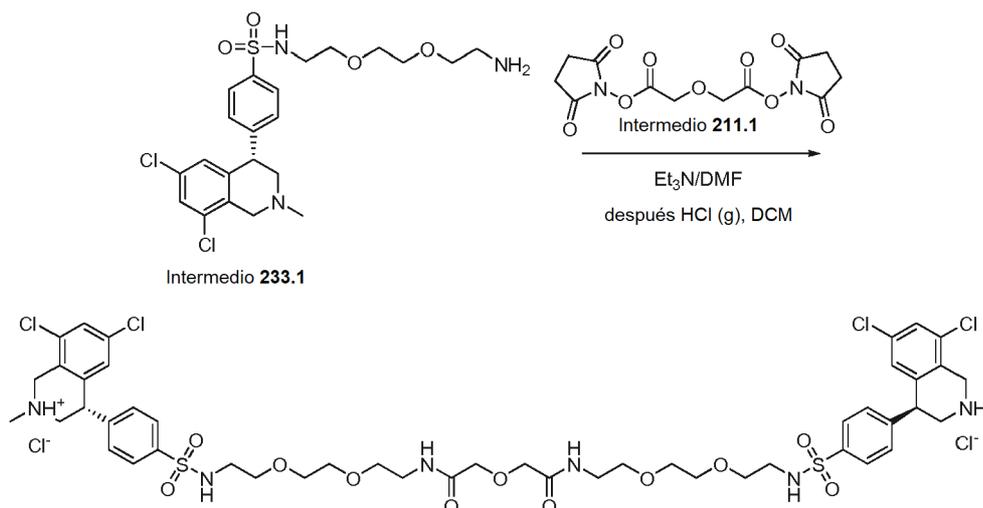


5 **Compuesto 200, sal de bis-clorhidrato de N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida:** Al Intermedio 200.1 (280 mg, 0,56 mmol, 2,00 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadieron intermedio 177.1 (87 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (94,3 mg, 0,93 mmol, 4,00 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN:H₂O (35-55 %). Después, el producto se disolvió en 15 ml de diclorometano y se introdujo ácido clorhídrico gaseoso durante 20 minutos, después, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se lavó con 3x10 ml de éter para proporcionar 222,4 mg del

10 **Compuesto 200** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 7,94-7,92 (d, J= 8 Hz, 4H), 7,56-7,52 (m, 6H), 6,82 (s, 2H), 4,89-4,84 (m, 4H), 4,52-4,48 (d, J=16,4 Hz, 2H), 3,91-3,90 (d, J=4 Hz, 2H), 3,62-3,48 (m, 18H), 3,39-3,32 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 10H), 2,57-2,55 (d, J= 5,2 Hz, 4H). CLEM (ES, m/z): 544 [M-2HCl]/2+H+.

15 Ejemplo 201

sal bis-clorhidrato de 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)



20

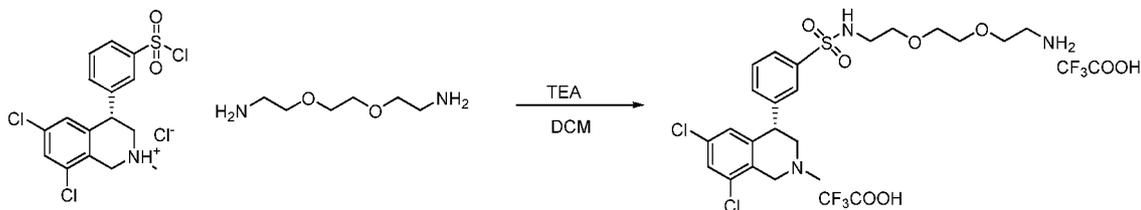
25 **Compuesto 201, sal bis-clorhidrato de 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida):** Al intermedio 200.1 (500 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadieron el intermedio 178.1 (150 mg, 0,46 mmol, 0,45 equiv.) y trietilamina (0,4 g, 4,50 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 2 h. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. con CH₃CN/H₂O (TFA al 0,05 %) (28 %-34 %). El producto se disolvió en 15 ml de diclorometano y después se introdujo ácido clorhídrico gaseosos durante 20 min. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se lavó con 3x10 ml de éter para proporcionar 101,1 mg (18 %) del **Compuesto 201** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 7,94-7,92 (m, 4H), 7,57-7,51 (m, 6H), 6,84 (s, 2H), 4,88-4,70 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (s,

4H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,90-3,54 (m, 9H), 3,50-3,49 (m, 5H), 3,47-3,44 (m, 8H), 3,18 (s, 6H), 3,12-3,10 (m, 4H). CLEM (ES, m/z): 552 [M-2HCl]/2+H⁺.

Ejemplo 202

5

sal bis-clorhidrato de (S o R)-N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-dii)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

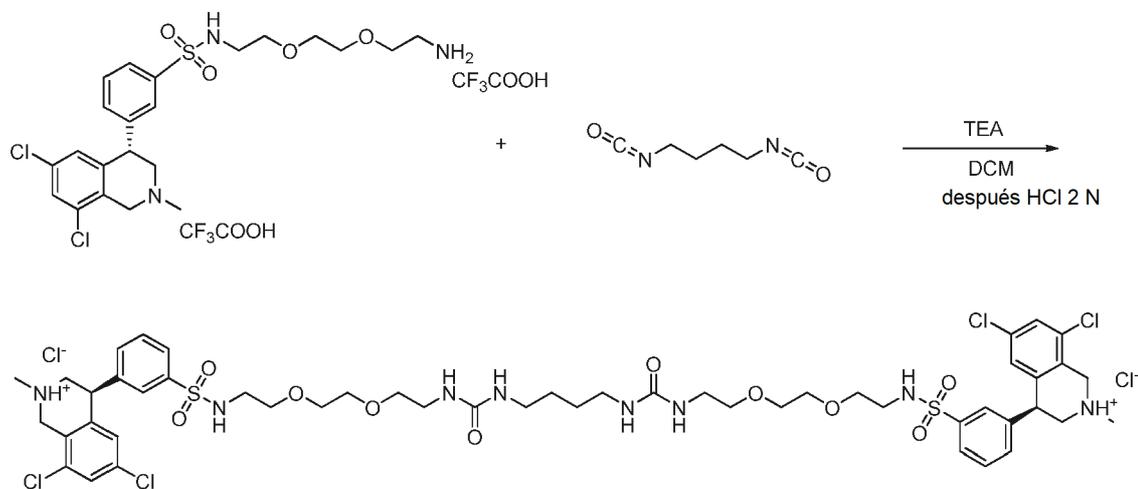


10

Intermedio 202.1, bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S o R)-N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: A 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etanamina (30,4 g, 205,41 mmol, 8,01 equiv.) en diclorometano (1000 ml) se le añadió trietilamina (5,2 g, 51,49 mmol, 2,01 equiv.). Esto se siguió de la adición de clorhidrato de cloruro de (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (10 g, 23,42 mmol, 1,00 equiv; preparado a partir del intermedio 244.1 y los procedimientos descritos en el Ejemplo de Ref. 1) en porciones a 10 °C en 1 h. La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 3x500 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua/TFA (4/100/0,0005) incrementando a 8/10/0,0005 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 7,2 g (42 %) del intermedio 202.1 en forma de un sólido de color blanco

15

20



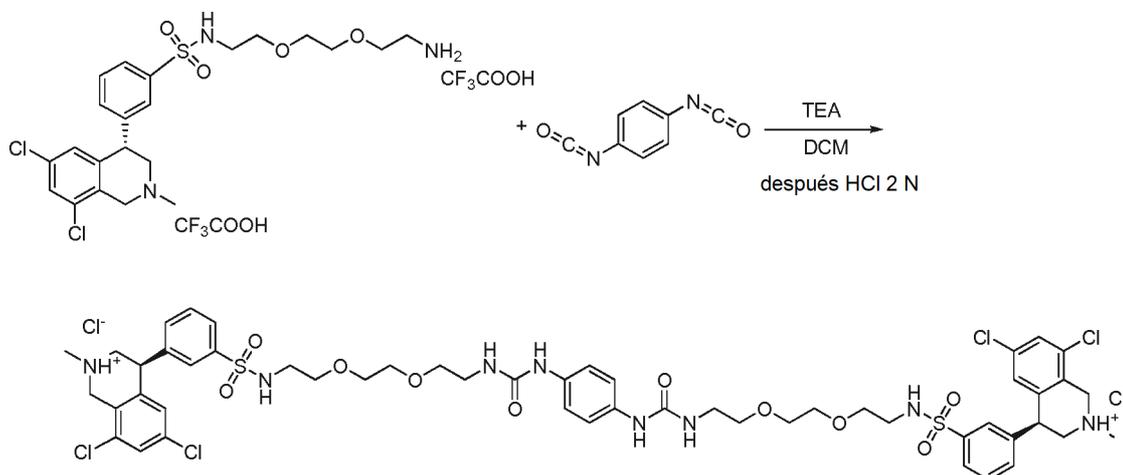
Compuesto 202, sal bis-clorhidrato de (S o R)-N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-dii)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Al intermedio 202.1 (500 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (138 mg, 1,37 mmol, 1,99 equiv.) seguido de la adición de 1,4-diisocianatobutano (48 mg, 0,34 mmol, 0,50 equiv.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después el producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua=0,05/100 incrementando a 90/100 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm. Al producto se le añadieron 0,2 ml de ácido clorhídrico (2 N) y la solución se liofilizó para proporcionar 246,7 mg (59 %) de Compuesto 202 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 7,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 4,87-4,83 (m, 4H), 4,54-4,50 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,69-3,49 (m, 18H), 3,39-3,32 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 10H), 3,08-3,05 (m, 4H), 1,57 (s, 4H). CLEM (ES, m/z): 1145 [M-2HCl+1]⁺.

30

35

Ejemplo 203

5 sal bis-clorhidrato de (S o R)-N,N'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



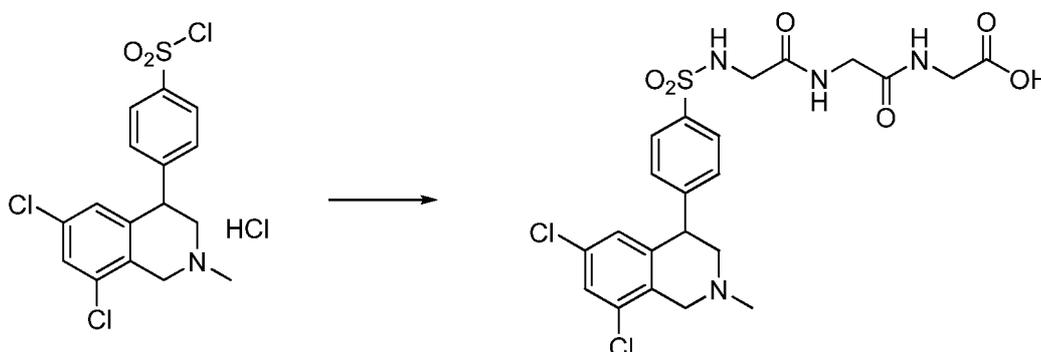
10 **Compuesto 203, sal bis-clorhidrato de (S o R)-N,N'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida):** Al intermedio 202.1 (400 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (111 mg, 1,10 mmol, 2,00 equiv.) seguido de la adición en porciones de 1,4-diisocianatobenceno (44 mg, 0,28 mmol, 0,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 min y el producto en bruto (400 mg) se purificó por HPLC Prep. Ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, metanol/agua (0,05/100) incrementando a 90/100 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm. Al producto se le añadieron 0,2 ml de ácido clorhídrico (2 N) y la solución se liofilizó para proporcionar 201,7 mg (59 %) de Compuesto 203 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm): 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 4H), 7,16 (s, 4H), 6,76 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 4H), 4,42-4,38 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 18H), 3,44-3,26 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 10H). CLEM (ES, m/z): 1163 [M-2HCl+1]⁺.

15

20

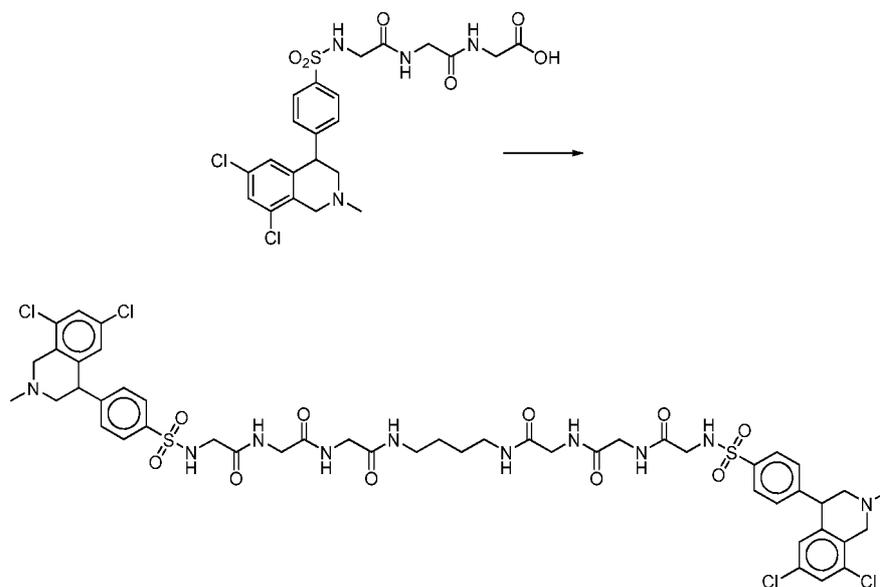
Ejemplo de Ref. 204

25 **N,N'-(butano-1,4-diil)bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)acetamido)acetamido)acetamida)**



30 **Intermedio 204.1, ácido 2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)acetamido)acetamido)acético:**

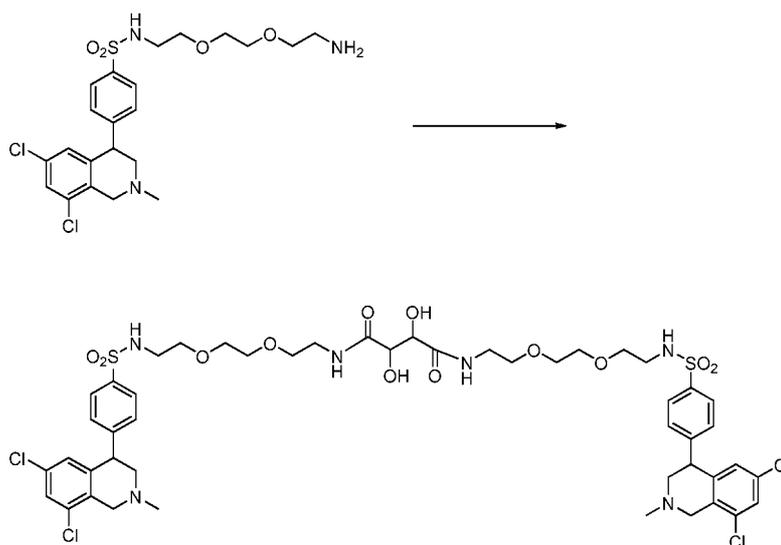
35 A una suspensión de clorhidrato del ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonilo (Intermedio 1,6) (283 mg, 0,66 mmol) y triglicina (152 mg, 0,80 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C se le añadió agua (1,0 ml) seguido de trietilamina (202 mg, 2,0 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Intermedio 204.1 (122 mg) en forma de una sal de TFA.



5 **Compuesto 204, N,N'-(butano-1,4-diil)bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)acetamido)acetamido)acetamida):** El Intermedio 204.1 (60 mg, 0,091 mmol) se disolvió en DMF (0,90 ml) seguido de N-hidroxisuccinimida (12,6 mg, 0,11 mmol) y 1,4-diaminobutano (4,0 mg, 0,045 mmol). Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (21 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el cual se añadieron 1,4-diaminobutano (1 ul) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (5 mg) adicionales. Dos horas después de la adición, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA (26 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J=8,6 Hz, 4H), 7,52 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=8,6 Hz, 4H), 6,84 (s, 2H), 7,75 (m, 6H), 4,44 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,81 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,16 (s, 6H), 1,49 (m, 4H). EM (m/z): 1636,98 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 205

N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

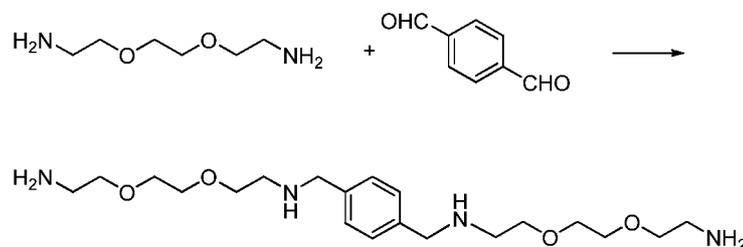


20 **Compuesto 205, N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** A una solución de N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 175.1) (110 mg, 0,22 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (Intermedio 168.1) (34 mg, 0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (23 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,37 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 10H), 3,38 (m,

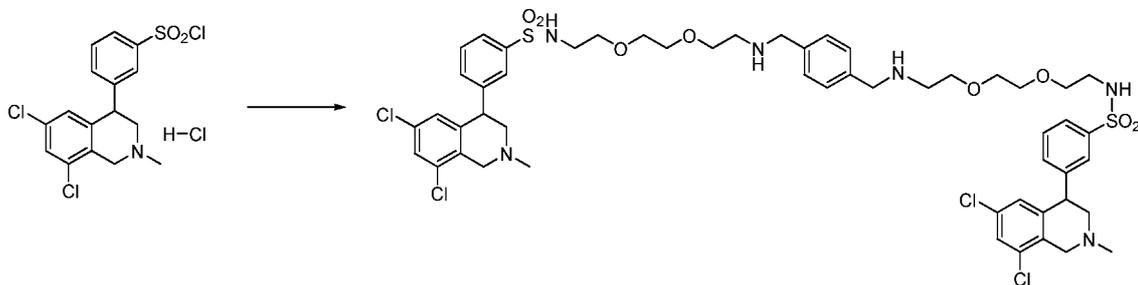
12H), 3,02 (m, 10H). EM (m/z): 1117,02 $[M+H]^+$.

Ejemplo de Ref. 206

- 5 **N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)**



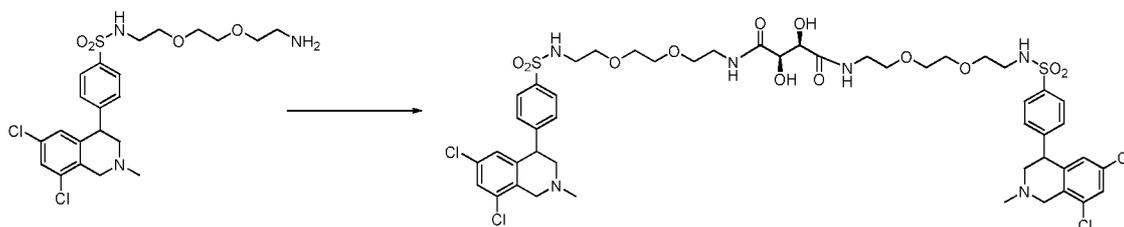
- 10 **Intermedio 206.1, N,N'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etanamina):** Una solución de tereftalaldehído (134 mg, 1,0 mmol) y 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanamina (1,48 g, 10,0 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,0 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. Después se añadió ácido acético (600 mg, 10 mmol). Después de agitar durante un adicional de 1,5 horas, se añadieron ácido acético (600 mg, 10 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,0 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente. Una hora después, se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,0 mmol). Veinte horas después, la reacción se detuvo con HCl 1 N (5 ml) y se concentró a sequedad. Se añadieron metanol (10 ml) y HCl 12 N (3 gotas) y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y una porción (1,0 ml) se purificó por HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título (25 mg) en forma de una sal de TFA.



- 25 **Compuesto 206, N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida):** A una solución de una sal de TFA del intermedio 206.1 (25 mg, 0,029 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benceno-1-sulfonilo (intermedio 1.6) (25 mg, 0,06 mmol) seguido de trietilamina (24,2 mg, 0,24 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad y después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8 mg) en forma de una sal de TFA. RMN 1H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,85 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,62 (m, 6H), 7,53 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 4,74 (m, 6H), 4,44 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,62 (m, 8H), 3,50 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (s, 6H), 3,02 (m, 4H). EM (m/z): 1105,05 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 207

(2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

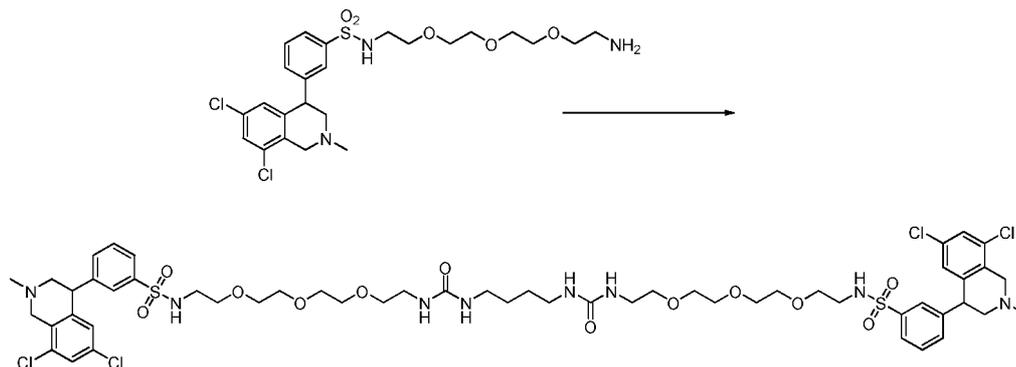


40

Compuesto 207, (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: Siguiendo los procedimientos mostrados en el ejemplo 205, el compuesto 207 se preparó usando 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo). La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,37 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 3,46 (m, 10H), 3,38 (m, 12H), 3,02 (m, 10H). EM (*m/z*): 1117,07 [M+H]⁺.

Ejemplo 208

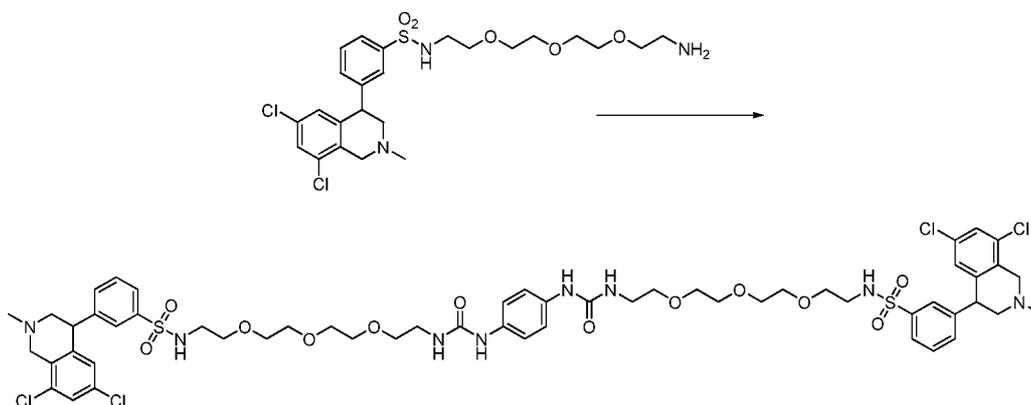
10 N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



15 Compuesto 208, N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): A una solución de una sal de TFA de N-(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (compuesto 28) (47 mg, 0,061 mmol) en DMF (0,20 ml) se le añadió 1,4-diiisocianatobutano (4,0 mg, 0,03 mmol) seguido de diisopropiletilamina (15 mg, 0,12 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (31 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 4,74 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 14H), 3,51-3,43 (m, 12H), 3,24 (m, 4H), 3,14 (s, 6H), 3,05 (m, 8H), 1,43 (m, 4H). EM (*m/z*): 1230,99 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 209

N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

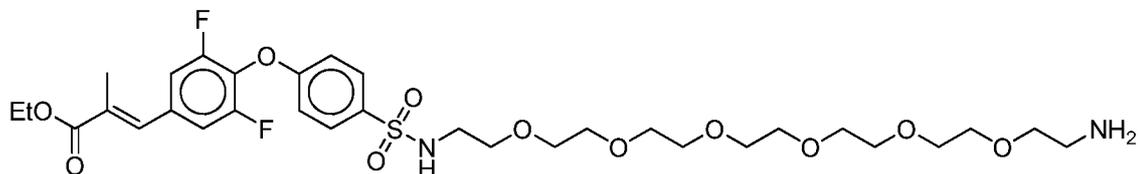


30 Compuesto 209, N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Siguiendo los procedimientos mostrados en el ejemplo 208, el compuesto 209 se preparó usando 1,4-diiisocianatobenceno. La purificación por HPLC preparativa dio una sal de TFA del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,10 (s, 4H), 6,71 (s, 2H), 4,58 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (s, 8H), 3,50 - 3,44 (m, 8H), 3,42 (m, 6H), 3,35 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 2,95 (m, 4H). EM (*m/z*): 1250,98 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 210

(2R,3R)-N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida

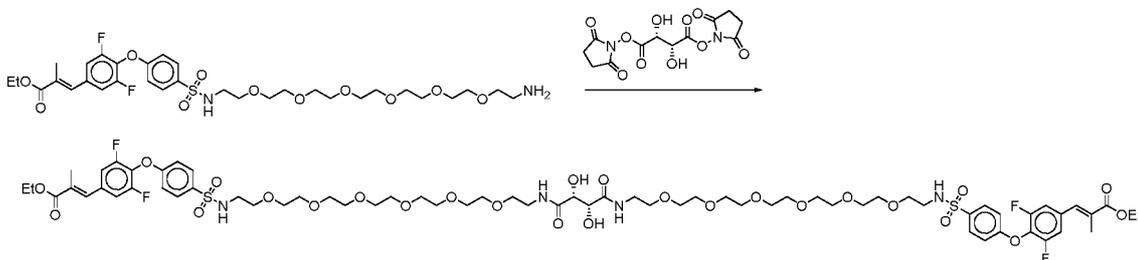
5



Intermedio 210.1, 3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo:

10

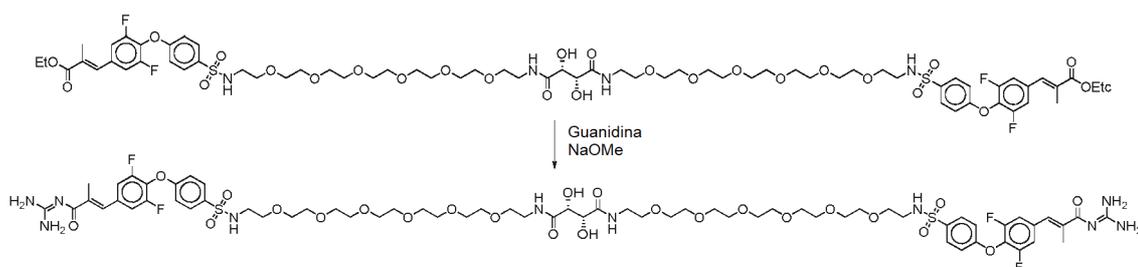
El Intermedio 210.1 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 44,2 usando 20-azido-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-amina. El compuesto del título se recuperó con un rendimiento del 64 % en forma de un aceite de color amarillo.



15

Intermedio 210.2, (2R,3R)-N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-4-(2-carboxiprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida. El Intermedio 210.2 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (22,4 mg, 0,065 mmol) y 3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (91,5 mg, 0,13 mmol). El compuesto del título se recuperó con un rendimiento del 60 % en forma de un semisólido transparente.

20



25

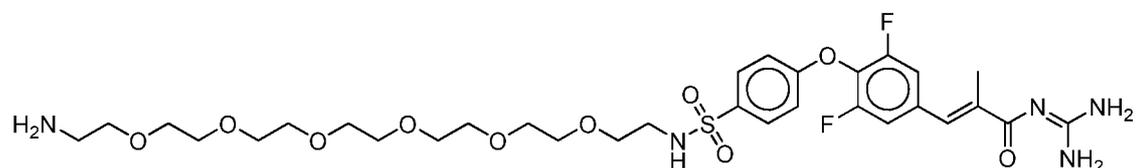
Compuesto 210, (2R,3R)-N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida. El Compuesto 210 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 45 usando el Intermedio 210.2 (59,6 mg). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (10 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD3OD): δ 7,64 (d, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, 4H), 7,12 (d, 4H), 3,62-3,58 (m, 17H), 3,55-3,52 (m, 9H), 3,48-3,41 (m, 13H), 3,06 (s, 3H), 2,72 (s, 6H). EM (m/z): 1549,23 [M+H]⁺.

30

Compuesto 211

35

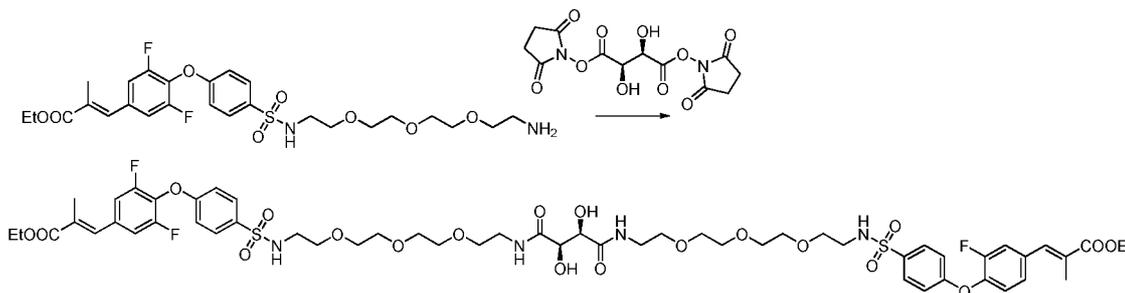
(E)-3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida



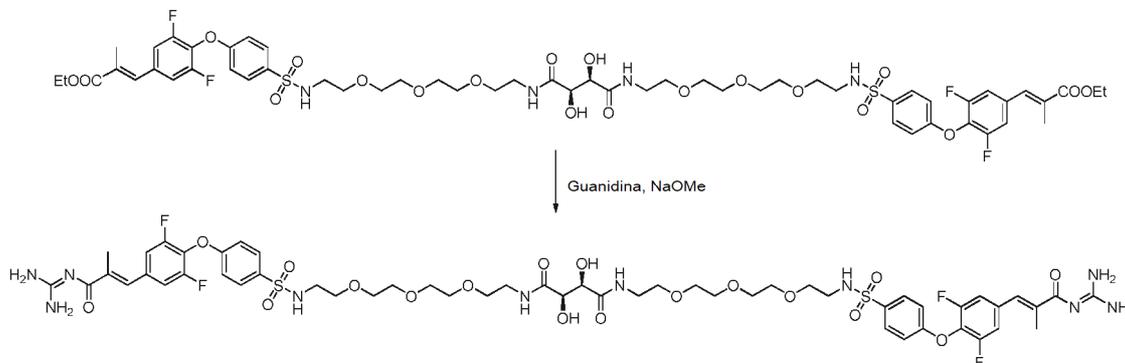
Compuesto 211, (E)-3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida: El Compuesto 211 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 45 usando 3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (Intermedio 210.2, 13,2 mg). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (8,7 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 24H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H). EM (*m/z*): 718,28 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 212

(2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2,3-dihidroxisuccinamida



Intermedio 212.1, 3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo: El Compuesto 44,2 (100 mg, 0,175 mmol) y 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (30,1 mg, 0,087 mmol) se disolvieron en DMF (0,35 ml) con DIEA (67,7 mg, 0,525 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el material resultante se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ para dar el producto (87,7 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

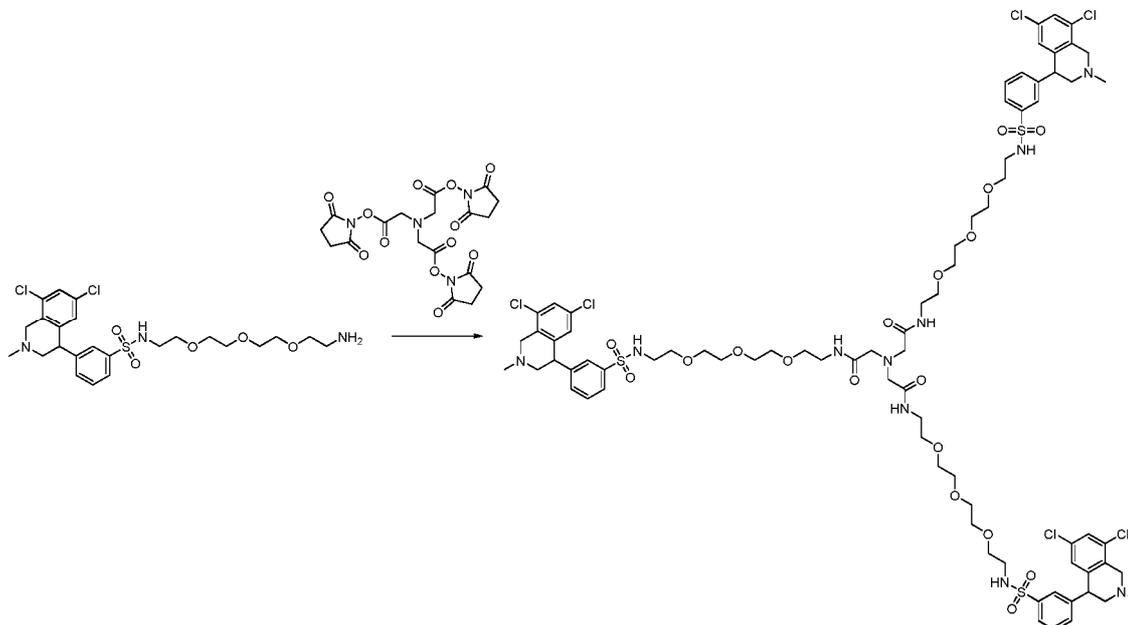


Compuesto 212, (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenoamino)-2-metil-3-oxo-prop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: El Compuesto 212 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 45. La purificación por HPLC preparativa dio 9,6 mg del compuesto del título en forma de la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,86 (d, 4H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (d, 4H), 7,11 (d, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,61-3,53 (m, 21H), 3,50-3,41 (m, 15H), 3,05 (t, 4H), 2,17 (s, 6H). EM (*m/z*): 1286,11 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 213

2,2',2"-nitrilotris(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida)

5



Compuesto 213, 2,2',2"-nitrilotris(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida): El Compuesto 213 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 2,2',2"-nitrilotriacetato de tris(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (75 mg, 0,156 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 254 mg, 0,467 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (32,0 mg) en forma de la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (d, 3H), 7,75 (s, 3H), 7,63 (t, 3H), 7,54 (t, 6H), 6,82 (s, 3H), 4,84-4,75 (m, 6H), 4,48 (d, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,85-3,37 (m, 54H), 3,14 (s, 9H), 3,02 (t, 6H). EM (m/z): 1777,07 [M+H]⁺.

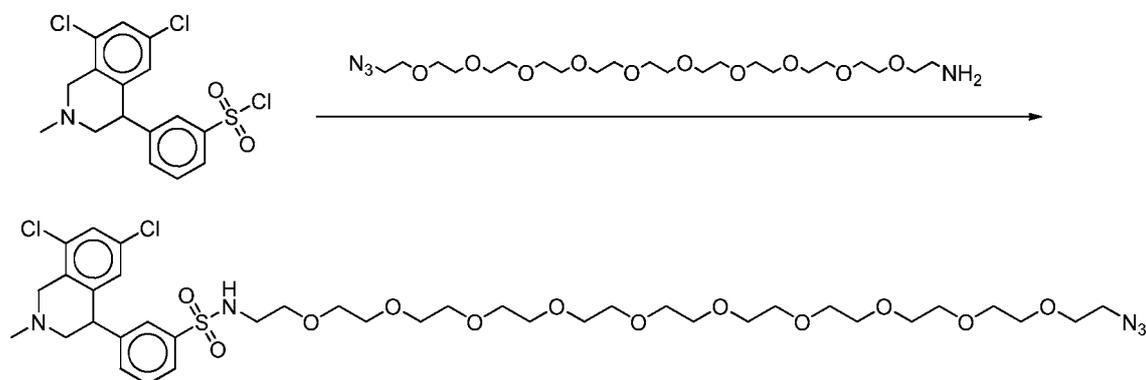
10

15

Ejemplo de Ref. 214

N-(32-amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida

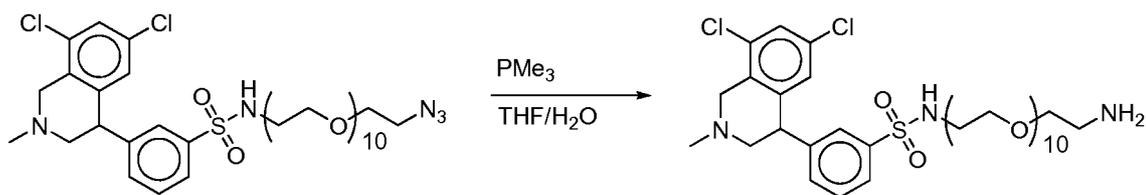
20



Intermedio 214.1, N-(32-azido-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: Una solución de 32-azido-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontan-1-amina (436,9 mg, 0,777 mmol) en DMF seca (3,5 ml) en atmósfera de N₂ se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzeno-1-sulfonylo (300 mg, 0,706 mmol) y DIEA (273,2 mg, 2,118 mmol) en DMF (3 ml) gota a gota. Después de 60 minutos la CLEM indicó la conversión completa y el disolvente se retiró para dar N-(32-azido-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (620 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

25

30

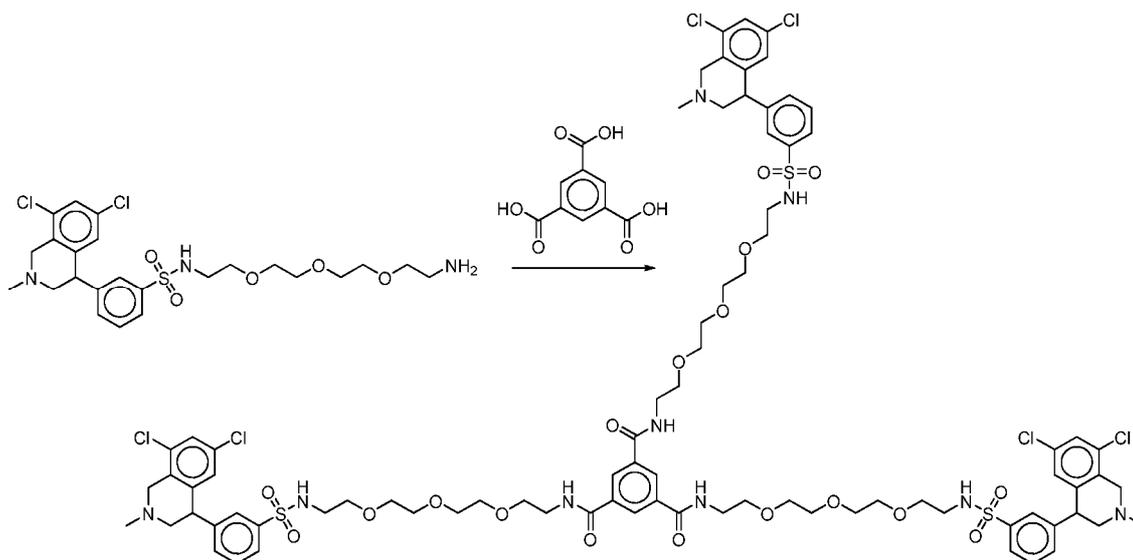


Compuesto 214, N-(32-amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida:

5 A una solución de N-(32-azido-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Intermedio 214.1,620 mg, 0,706 mmol) en THF/H₂O (10:1 v/v, 14,3 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió trimetilfosfina (214,8 mg, 2,82 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. El disolvente se retiró para dar 819 mg de un aceite de color naranja, una porción de la cual se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,78 (c, 3H), 3,70-3,58 (m, 55H), 3,52 (m, 2H), 3,46 (t, 3H), 3,18 (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (t, 2H). EM (m/z): 855,24 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 215

15 **N1,N3,N5-tris(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)benceno-1,3,5-tricarboxamida**



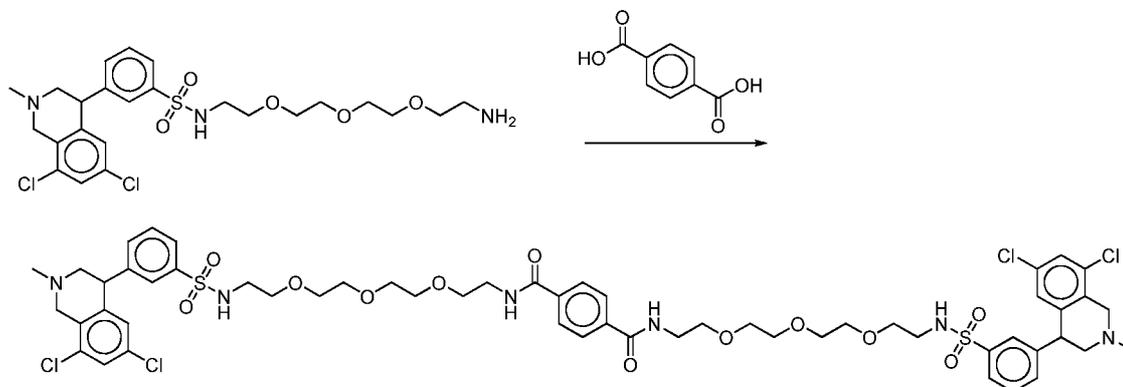
20 **Compuesto 215, N1,N3,N5-tris(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)benceno-1,3,5-tricarboxamida:**

25 A una solución de N-(2-(2-(2-(2-amino)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamida (Compuesto 28, 75 mg, 0,0968 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (6,7 mg, 0,0319 mmol), DIEA (37,5 mg, 0,291 mmol) y finalmente HATU (40,4 mg, 0,107 mmol). La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. La solución resultante se diluyó con una solución de acetonitrilo/agua (1:1 v/v) y se filtró. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (37,7 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,37 (s, 3H), 7,84 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,51-7,50 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 4,83-4,70 (m, 5H), 4,46 (d, 2H), 3,86 (c, 2H), 3,67-3,53 (m, 27H), 3,45 (t, 5H), 3,39 (t, 5H), 3,14 (s, 7H), 2,98 (t, 4H). EM (m/z): 1797,15 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 216

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida

5



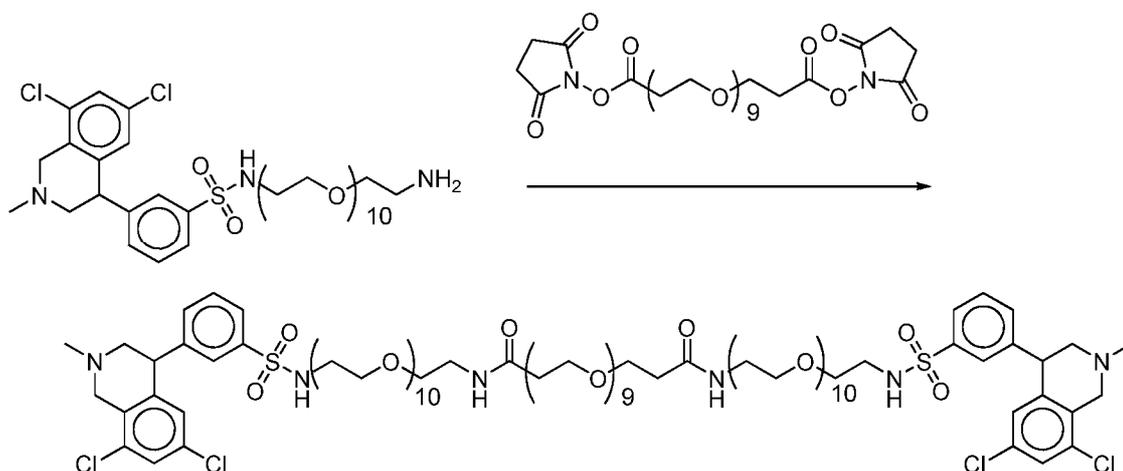
Compuesto 216, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida: El Compuesto 216 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido tereftálico (10,7 mg, 0,0646 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 100 mg, 0,129 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (46,3 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (m, 6H), 7,73 (s, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,52-7,49 (m, 4H), 6,80 (s, 2H), 4,77-4,69 (m, 4H), 4,49 (d, 2H), 3,587 (cs, 2H), 3,67-3,54 (m, 27H), 3,45 (t, 5H), 3,40 (t, 5H), 3,13 (s, 7H), 2,99 (t, 4H). EM (*m/z*): 1224,34 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Ref. 217

N1,N31-bis(32-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontan-1,31-diamida

20



Compuesto 217, N1,N31-bis(32-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontan-1,31-diamida: El Compuesto 217 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontan-1,31-dioato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (69,1 mg, 0,0975 mmol) y N-(32-amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 214, 166,2 mg, 0,195 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (106,3 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,56 (m, 4H), 6,86 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,62-3,41 (m, 28H), 3,38 (m, 6H), 3,35-3,28 (m, 56H), 3,15 (s, 6H), 3,05 (t, 4H), 2,43 (t, 4H). EM (*m/z*): 1094,37 [(M+2H)/2]⁺.

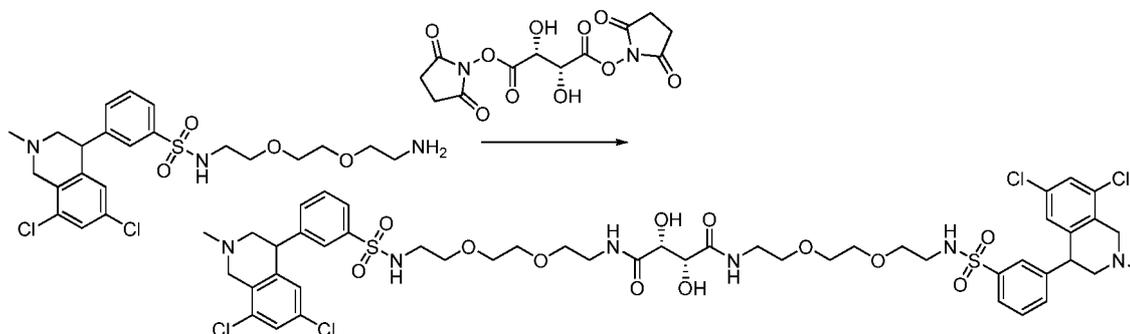
25

30

Ejemplo 218

2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

5



Compuesto 218, 2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

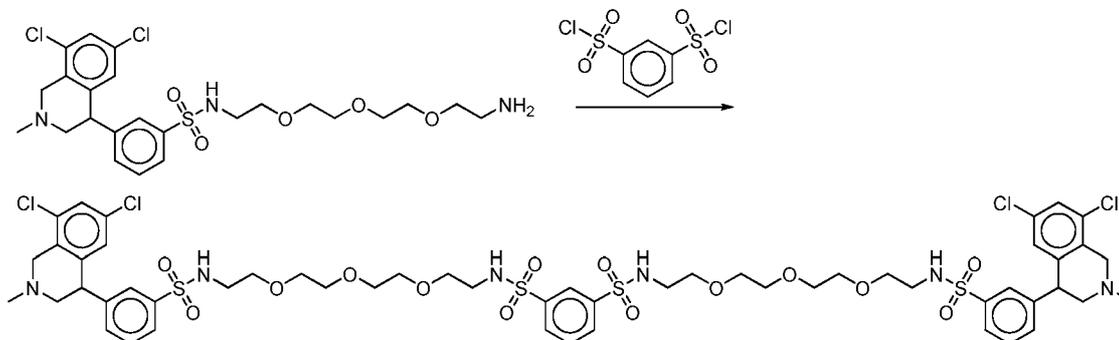
El Compuesto 218 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (10,2 mg, 0,0298 mmol) y N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 168,2, 30 mg, 0,0597 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (5,1 mg) en forma de la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J=6,9 Hz, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,53 (m, 22H), 3,18 (s, 6H), 3,07(t, J=5,4 Hz, 4H). EM (m/z): 1119,04 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Ref. 219

N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)benzeno-1,3-disulfonamida

20



Compuesto 219, N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)benzeno-1,3-disulfonamida:

A una solución de N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 50 mg, 0,0917 mmol) y DIEA (35,5 mg, 0,275 mmol) en DCM seco (0,183 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió dicloruro de benzeno-1,3-disulfonilo (12,7 mg, 0,0459 mmol) en DCM (0,183 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. El disolvente se retiró y el residuo resultante se llevó a una solución de 4 ml de ACN/H₂O (1:1). La filtración y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (16,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,53 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,61-3,46 (m, 28H), 3,13 (s, 6H), 3,09-3,03 (m, 7H). EM (m/z): 1294,99 [M+H]⁺.

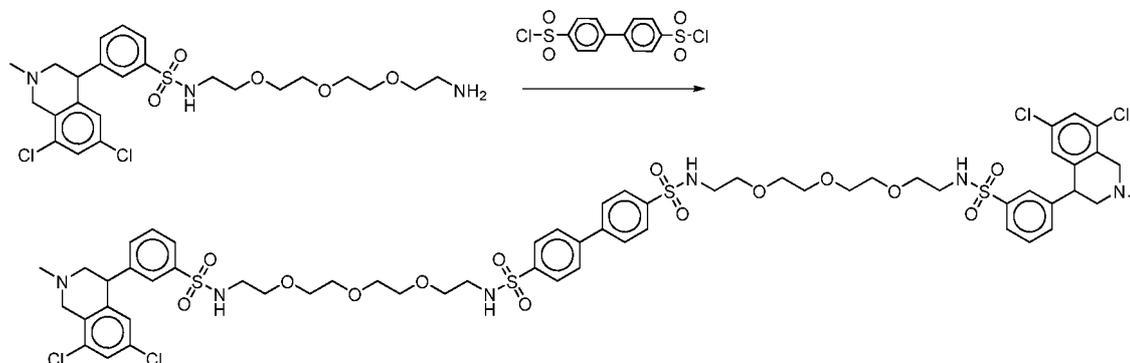
30

35

Ejemplo de Ref. 220

N4,N4'-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)bifenil-4,4'-disulfonamida

5

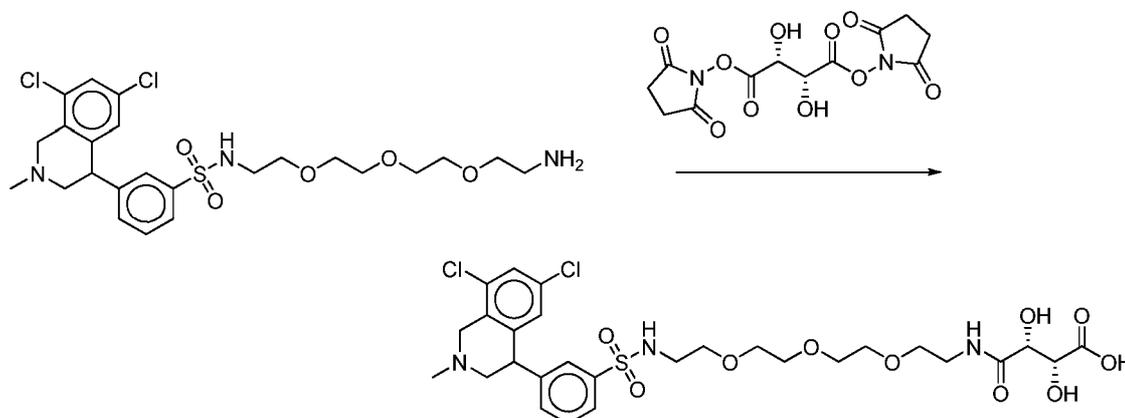
**Compuesto 220, N4,N4'-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)bifenil-4,4'-disulfonamida:**

10 El Compuesto 220 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 219 usando dicloruro de bifenil-4,4'-disulfonilo (16,1 mg, 0,0459 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 50 mg, 0,0917 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (16,7 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (d, 4H), 7,88-7,85 (m, 5H), 7,78 (s, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 4,74-4,69 (m, 3H), 4,45 (d, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 9H), 3,52-3,43 (m, 17H), 3,13 (s, 6H), 3,11-3,03 (m, 8H). EM (*m/z*): 1371,02 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Ref. 221

20 **ácido (14R,15R)-1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14,15-dihidroxi-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azahexadecan-16-oico**



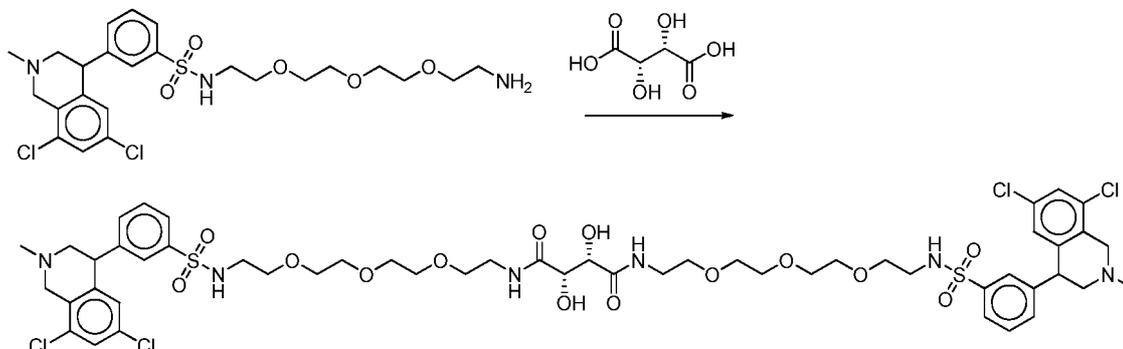
25 **Compuesto 221, ácido (14R,15R)-1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14,15-dihidroxi-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azahexadecan-16-oico:** El Compuesto 221 se preparó aislando el subproducto de mono-adición del procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (70,4 mg, 0,205 mmol) y el Compuesto 28 (223 mg, 0,409 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (44,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 6,84 (s, 0,5H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,64-3,34 (m, 22H), 3,14 (s, 4H), 3,07 (m, 2H). EM (*m/z*): 677,36 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 222

(2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

5



Compuesto 222, (2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: El Compuesto 222 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (15,5 mg, 0,103 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 112 mg, 0,206 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (39,9 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,62-3,30 (m, 47H), 3,14 (m, 8H), 3,05 (t, 4H). EM (m/z): 1206,95 [M+H]⁺.

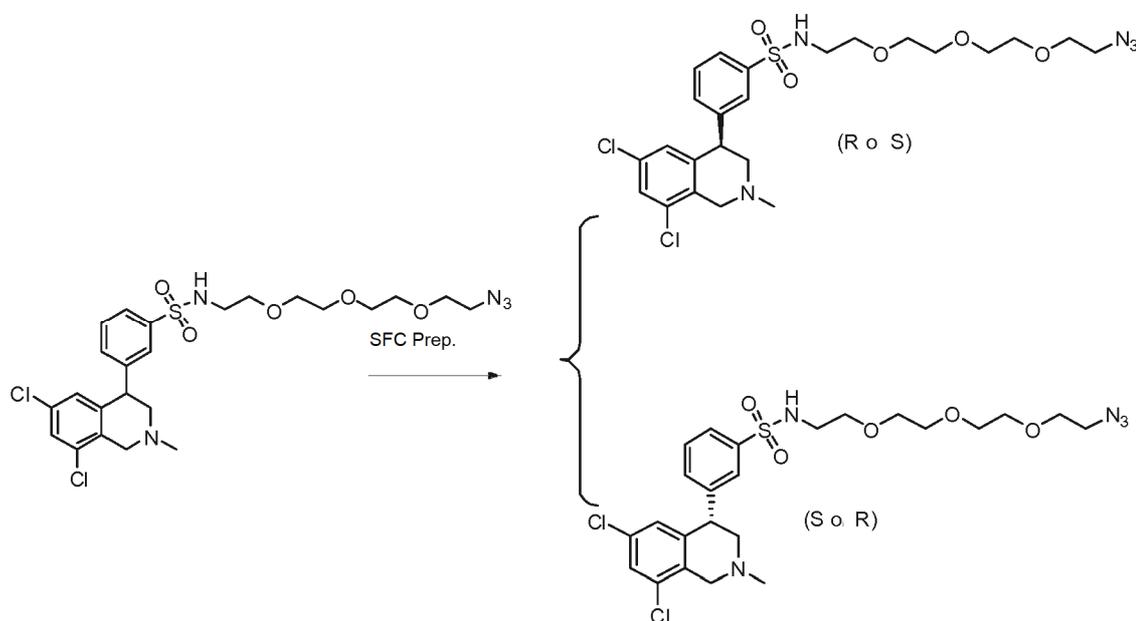
10

15

Ejemplo 223

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

20



Intermedio 223.1a, (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida y 223.1b (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: Se separó N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 28.1.4,5 g, 7,88 mmol, 1,00 equiv.) en sus enantiómeros por cromatografía supercrítica líquida preparativa de fase quiral (SFC Prep.) con las siguientes condiciones: Columna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, CO₂ (80 %), metanol (20 %); Detector, UV 254 nm.

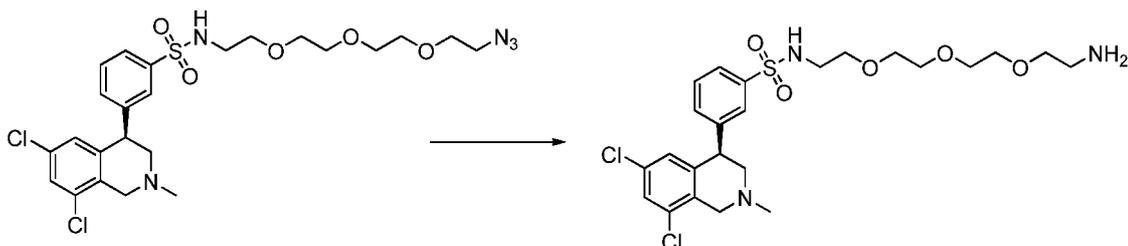
25

30

Esto dio como resultado 1,61 g de (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-

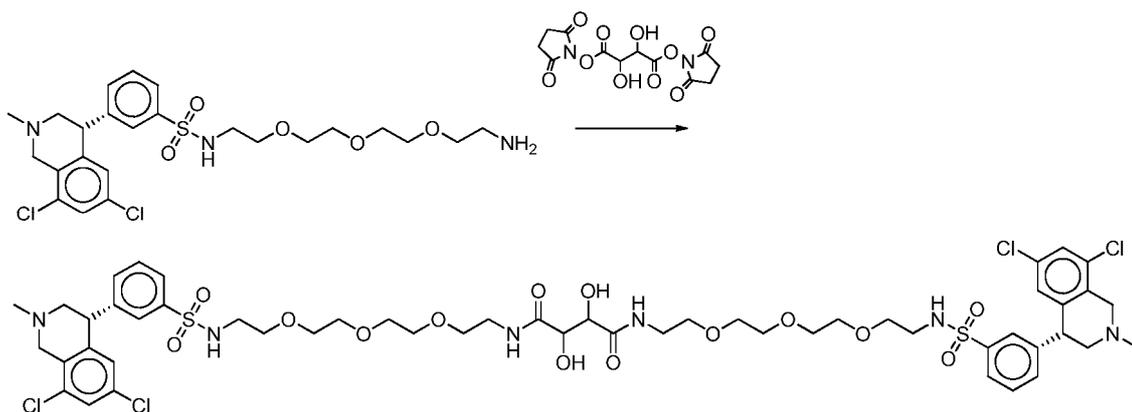
tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,79 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,711 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,36-7,37 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,58-3,69 (m, 9H), 3,40-3,52 (m, 4H), 3,33-3,38 (m, 3H), 3,03-3,09 (m, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). EM (*m/z*): 572 [M+H]⁺.

5 Esto también dio 1,81 g de (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,78-7,81 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,36-7,37 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,57-3,70 (m, 9H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,37-3,40 (m, 3H), 3,03-3,09 (m, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). EM (*m/z*): 572 [M+H]⁺.



15 **Intermedio 223.2, (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida:**

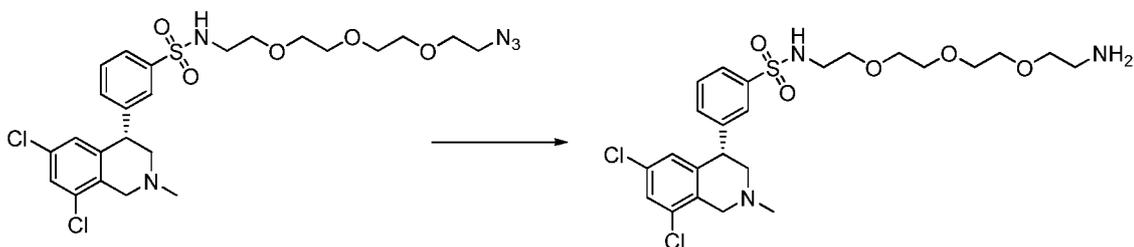
Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 170, el intermedio 223.1a se convirtió en el Intermedio 223.2.



20 **Compuesto 223, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** El Compuesto 223 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 168 usando (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 223.2, 239 mg, 0,439 mmol) y 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (75,5 mg, 0,219 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (135,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,54-7,52 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 5H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,63-3,35 (m, 34H), 3,14 (s, 6H), 3,04 (t, 4H). EM (*m/z*): 1208,11 [M+H]⁺.

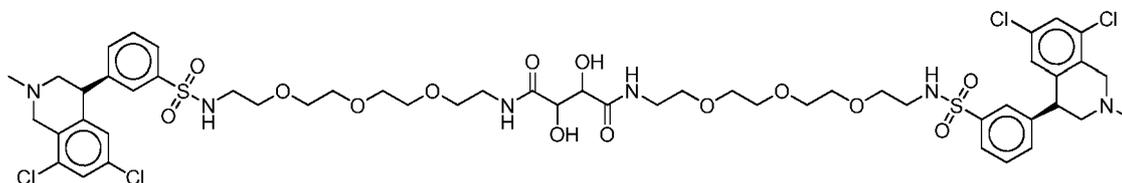
30 **Ejemplo 224**

35 **N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



Intermedio 224.1, (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:

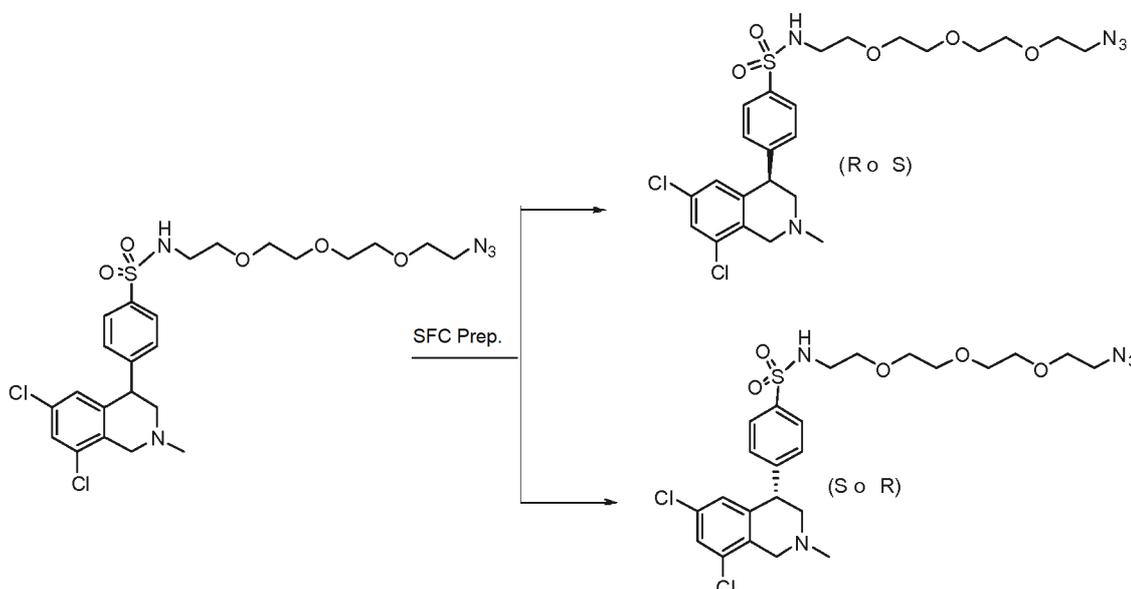
5 Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 170, el intermedio 223.1b se convirtió en el Intermedio 224.1.



10 **Compuesto 224, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** El Compuesto 224 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 223 usando (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 224.1, 274 mg, 0,502 mmol) y 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (86,4 mg, 0,251 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (159 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 6,54-6,51 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 4H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,62-3,28 (m, 35H), 3,14 (s, 6H), 3,04 (t, 4H). EM (*m/z*): 1207,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

20 **N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



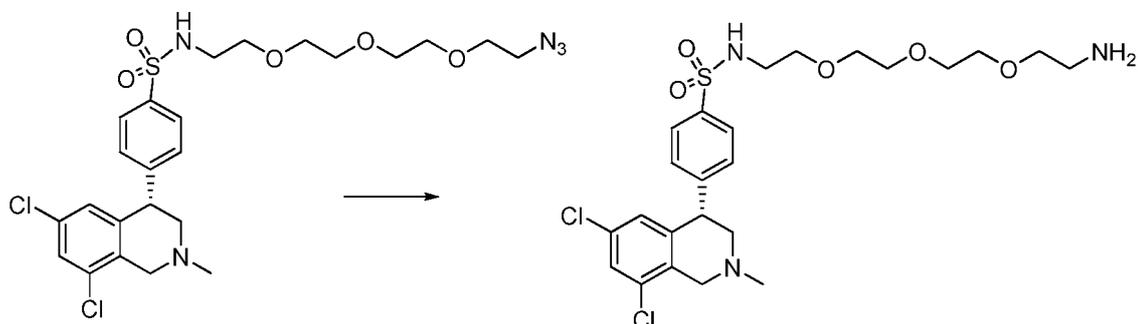
25 **Intermedio 225.1a, (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida e intermedio 225.1b, (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:**

30 Se separó N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (5 g, 8,76 mmol, 1,00 equiv.) en sus enantiómeros por SFC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil, CO₂ (80%), etanol (20 %); Detector, UV 254 nm.

35 Esto dio como resultado 1,69 g de (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 9H), 3,48 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,49 (s, 3H). EM (*m/z*): 572 [M+H]⁺.

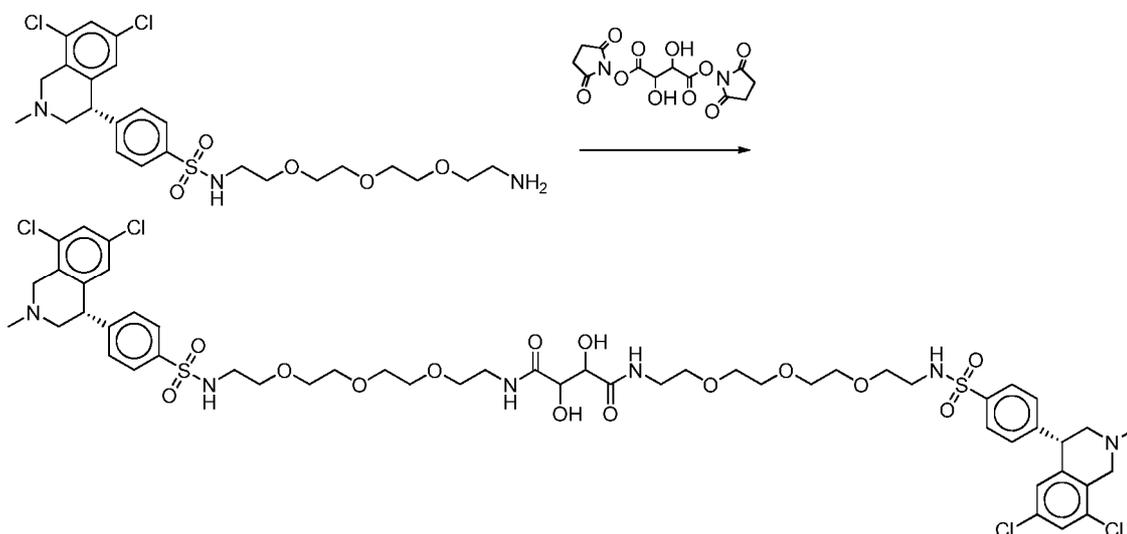
También se aislaron 1,65 g de (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD,

ppm): δ 7,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 10H), 3,59 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3H). EM (m/z): 572 [M+H]⁺.



5 **Intermedio 225.2, (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:**

10 Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 170, el intermedio 225.1b se convirtió en el Intermedio 225.2.



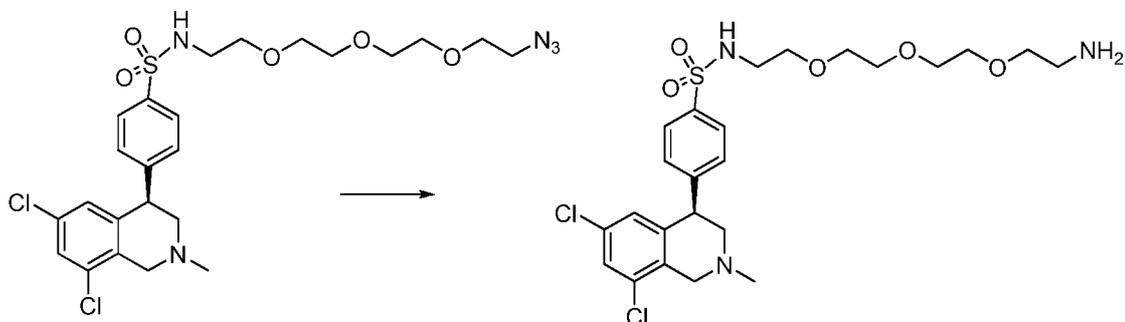
15 **Compuesto 225, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:** El Compuesto 225 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 168 usando (S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 225.2, 302,4 mg, 0,555 mmol) y 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (95,5 mg, 0,277 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (97,1 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD3OD): δ 7,85 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,46 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,88-4,72 (m, 3H), 4,43-4,42 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,63-3,35 (m, 24H), 3,13 (s, 5H), 3,08 (t, 4H). EM (m/z): 1208,05 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 226

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

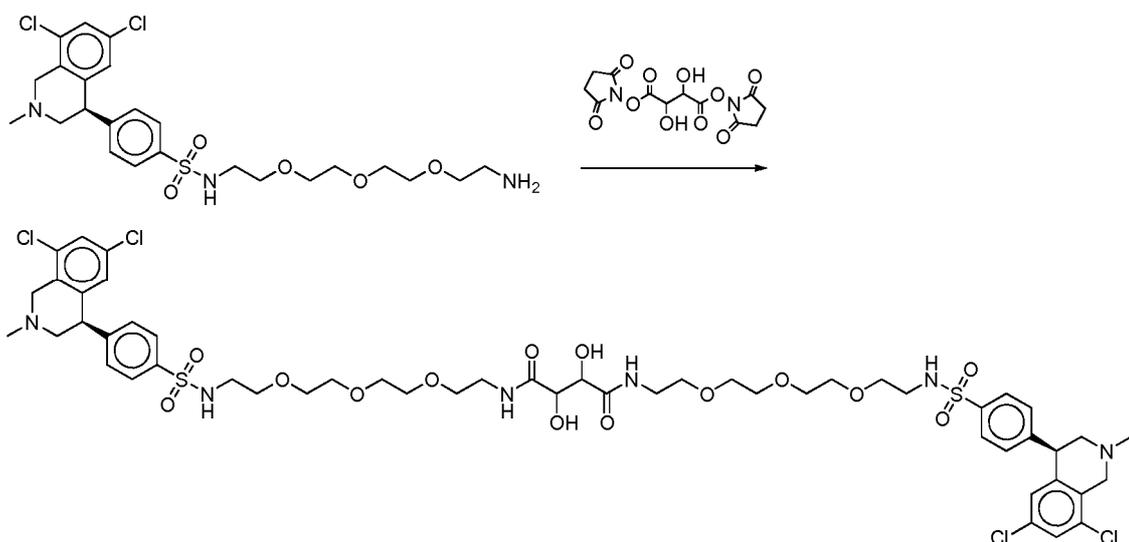
5



Intermedio 226.1, (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida:

10

Seguendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 170, el intermedio 225.1a se convirtió en el intermedio 226.1.



15

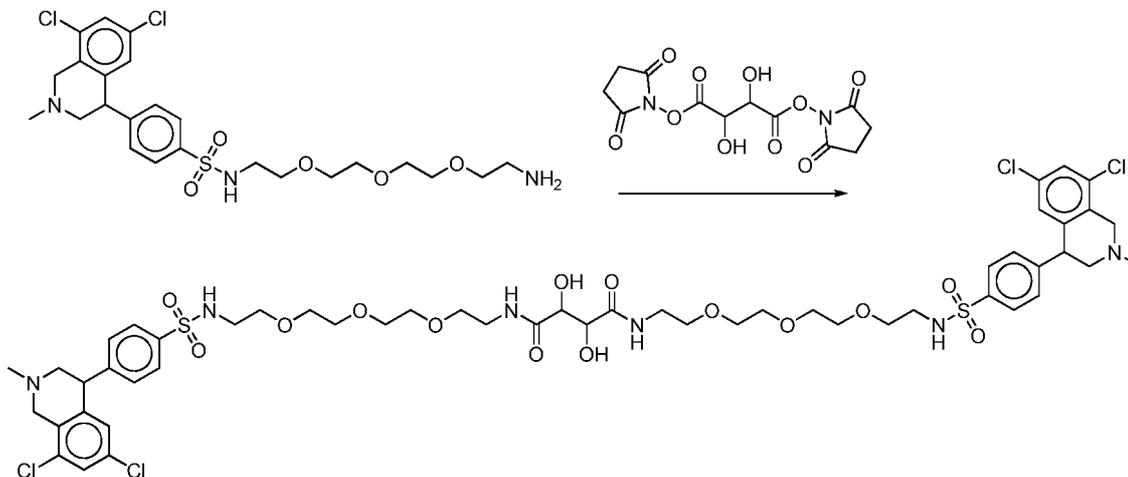
Compuesto 226, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida: El Compuesto 226 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 168 usando (R o S)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 226.1, 267,5 mg, 0,491 mmol) y 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (84,5 mg, 0,245 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (145,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 5H), 7,54 (s, 2H), 7,48 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,84-4,73 (m, 4H), 4,50-4,43 (d, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,64-3,40 (m, 32H), 3,13 (s, 6H), 3,08 (t, 3H). EM (*m/z*): 1207,10 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 227

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

5

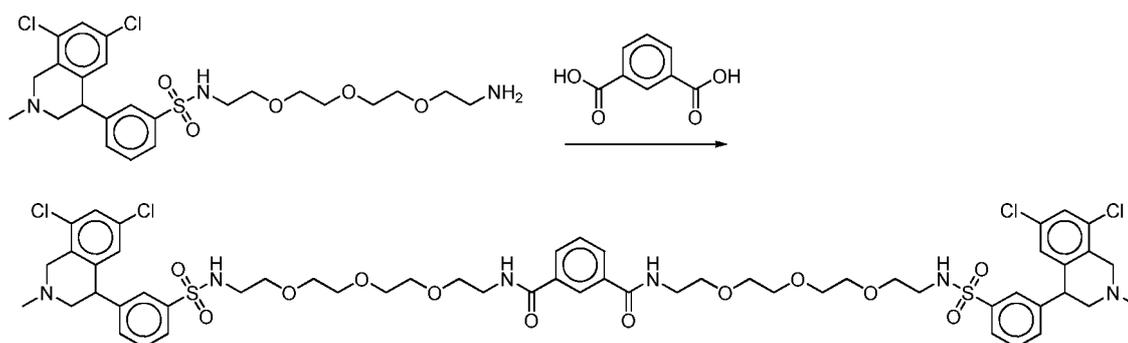
**Compuesto 227, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:**

El Compuesto 227 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 168 usando 2,3-dihidroxisuccinato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (49,6 mg, 0,144 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 82, 157 mg, 0,288 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (34,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 4H), 7,53 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,77-4,74 (m, 6H), 4,46 (d, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 19H), 3,49-3,41 (m, 13H), 3,14 (s, 6H), 3,08 (t, 4H). EM (*m/z*): 1206,94 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 228

N1,N3-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isofaltamida

20

**Compuesto 228, N1,N3-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isofaltamida:**

25

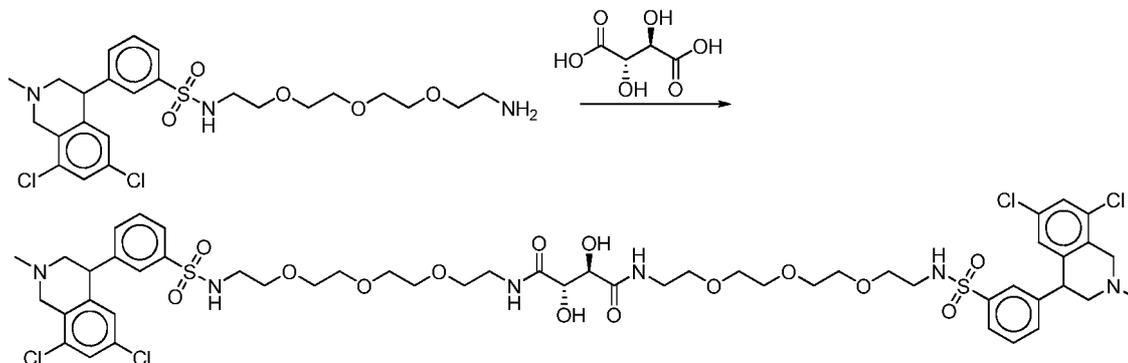
El Compuesto 228 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido isoftálico (8,0 mg, 0,0484 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 75 mg, 0,0968 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (45,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,49 (m, 5H), 6,81 (s, 2H), 4,83-4,71 (m, 4H), 4,49 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 28H), 3,45 (t, 5H), 3,44 (c, 5H), 3,14 (s, 7H), 2,99 (t, 4H). EM (*m/z*): 1223,19 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 229

(2R,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

5



Compuesto 229, (2R,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

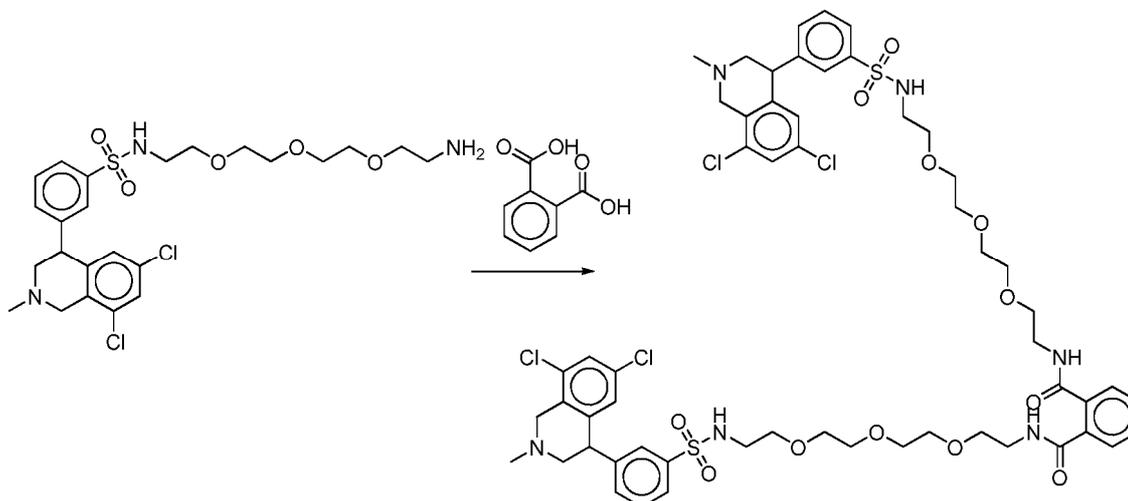
Se disolvió N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida (Compuesto 28, 25 mg, 0,0322 mmol) en DMF (0,161 ml) con DIEA (12,4 mg, 0,0966 mmol) y ácido (2R,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (2,7 mg, 0,0161 mmol). Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (Py-BOP) (18,4 mg, 0,0354 mmol) y la solución resultante se agitó durante 60 minutos, momento en el cual la CLEM indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó a 2 ml con acetonitrilo/agua (1:1) y se filtró. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (8,7 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (d, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,43 (m, 4H), 6,75 (s, 2H), 4,80-4,75 (m, 3H), 4,39 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,64-3,25 (m, 33H), 3,04 (s, 7H), 2,95 (t, 4H). EM (m/z): 1207,10 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Ref. 230

20

N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)ftalamida



25

Compuesto 230, N1,N2-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)ftalamida: El Compuesto 230 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido ftálico (8,0 mg, 0,0484 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida (Compuesto 28, 75 mg, 0,0968 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (35,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,50 (m, 8H), 6,79 (s, 2H), 4,83-4,73 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 3,85 (c, 2H), 3,62-3,39 (m, 36H), 3,10 (s, 6H), 3,02 (t, 4H). EM (m/z): 1223,00 [M+H]⁺.

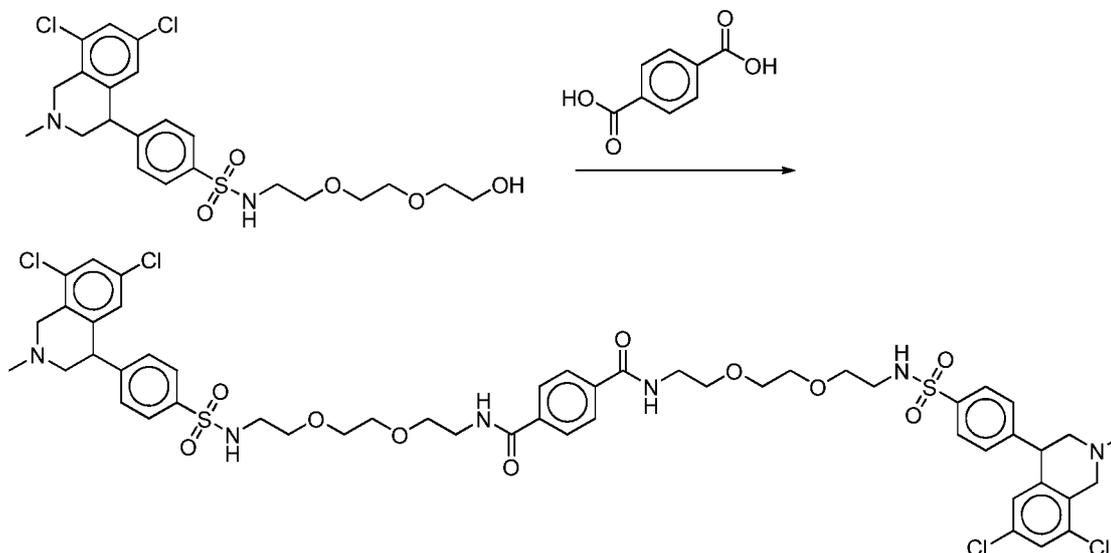
30

35

Ejemplo de Ref. 231

N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida

5



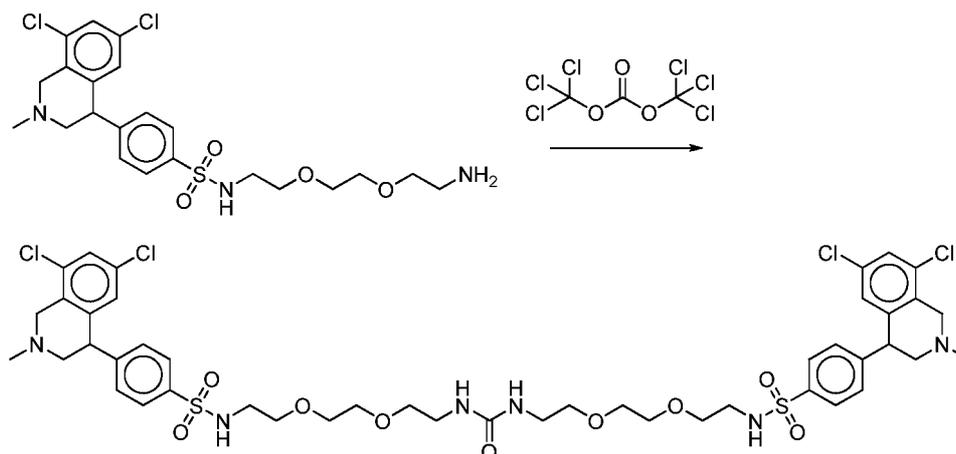
Compuesto 231, N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida: El Compuesto 231 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido tereftálico (11,4 mg, 0,0684 mmol) y 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)benzenosulfonamida (Compuesto 175,1, 100 mg, 0,136 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (9,8 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,86-7,85 (m, 9H), 7,83 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, 4H), 6,80 (s, 1H), 3,68-3,42 (m, 26H), 3,34 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 12H). EM (*m/z*): 1135,07 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 232

N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

20



Compuesto 232, N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): Se disolvieron N-(2-(2-(2-amino)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 175,1, 80 mg, 0,110 mmol) y DIEA (42,1 mg, 0,330 mmol) en DCM seco (0,5 ml) en atmósfera de N₂ y se enfriaron a 0 °C. Una solución de trifosgeno (4,9 mg, 0,0165 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió gota a gota y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró; el residuo resultante se llevó a una solución de 4 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se filtró. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (8,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (d, 4H), 7,60 (s, 2H), 7,47 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 3,58-3,42 (m, 24H), 3,12-3,05 (m, 17H). EM (*m/z*): 1031,96 [M+H]⁺.

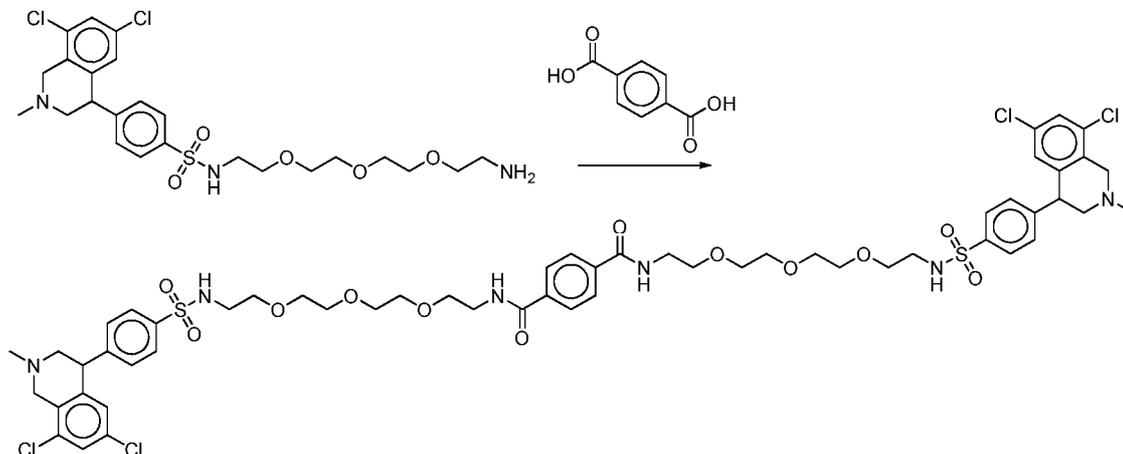
25

30

Ejemplo de Ref. 233

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida

5



Compuesto 233, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida: El Compuesto 233 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido tereftálico (10,4 mg, 0,0628 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 82, 97,2 mg, 0,1255 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (38,9 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (m, 10H), 7,85 (s, 2H), 7,42 (d, 4H), 6,83 (s, 1H), 3,66-3,55 (m, 28H), 3,46-3,39 (m, 11H), 3,12 (s, 7H), 3,04 (t, 4H). EM (*m/z*): 1223,14 [M+H]⁺.

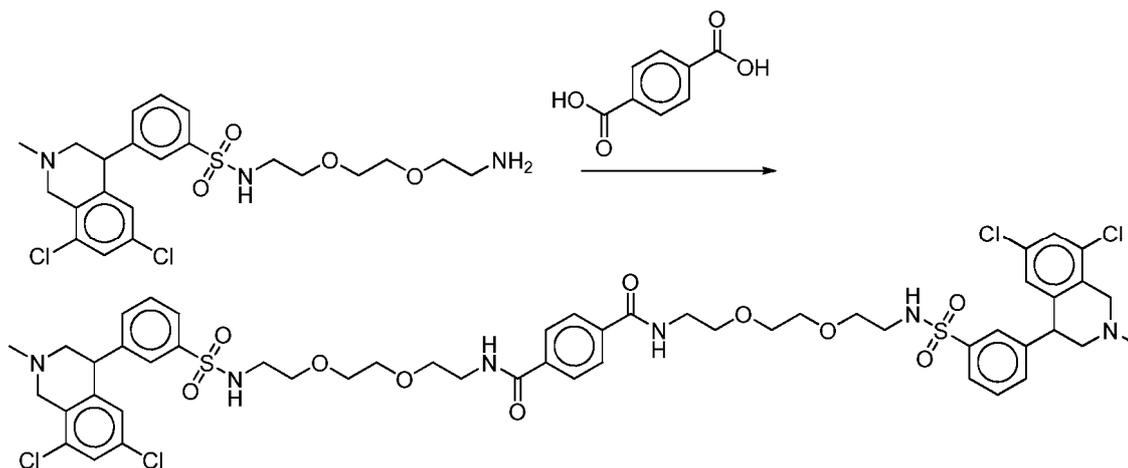
10

15

Ejemplo de Ref. 234

N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida

20



Compuesto 234, N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida: El Compuesto 234 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido tereftálico (13,8 mg, 0,0833 mmol) y N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 168,2, 121,7 mg, 0,167 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (60,0 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (m, 6H), 7,72 (s, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,51 (m, 4H), 6,80 (s, 2H), 4,88-4,75 (m, 4H), 4,75 (d, 2H), 4,74 (m, 2H), 3,85-3,42 (m, 25H), 3,12 (s, 6H), 2,99 (t, 4H). EM (*m/z*): 1135,11 [M+H]⁺.

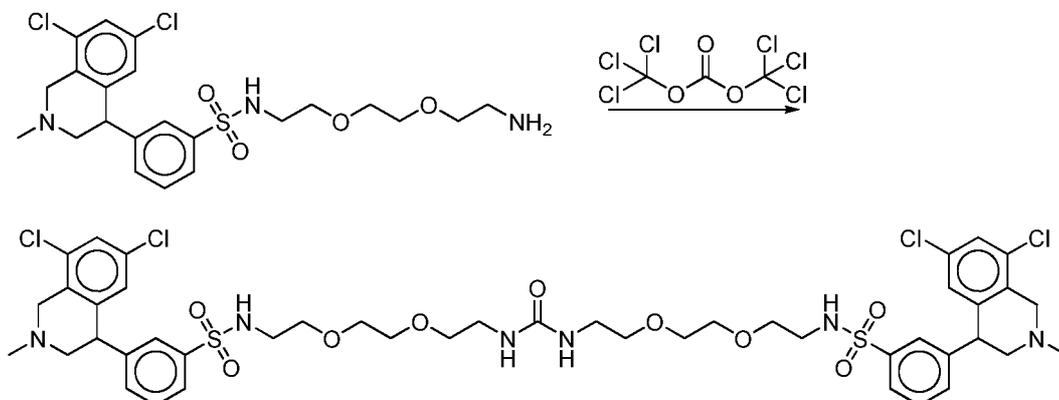
25

30

Ejemplo 235

N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

5



Compuesto 235, N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 235 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 232 usando N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 168,2, 56,6 mg, 0,0775 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (25,0 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,53 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,89-4,68 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,62-3,43 (m, 21H), 3,30-3,27 (m, 6H), 3,11 (s, 7H), 3,03 (t, 4H). EM (*m/z*): 1031,07 [M+H]⁺.

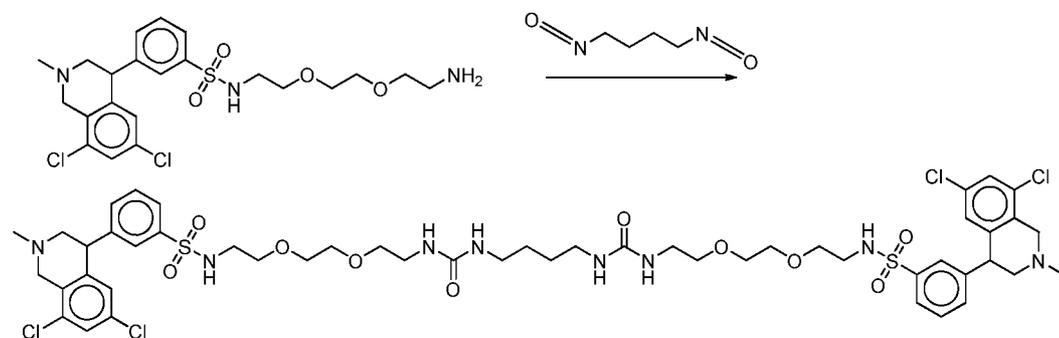
10

15

Ejemplo 236

N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

20



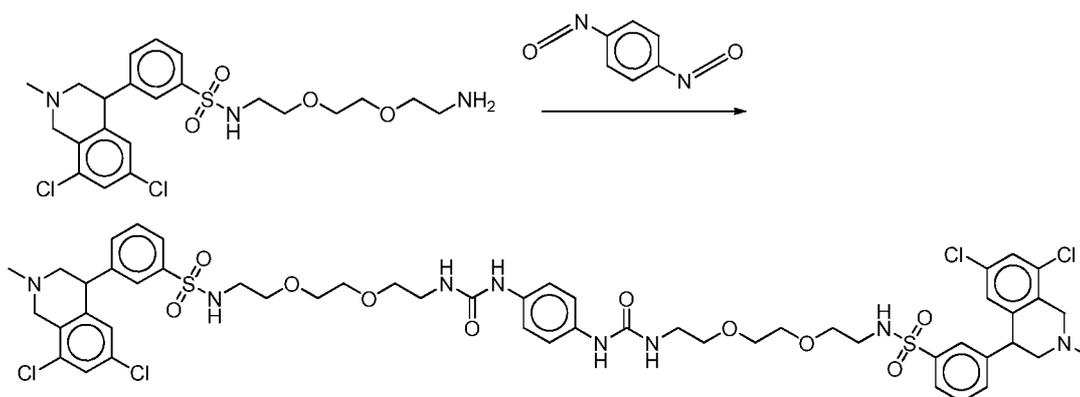
Compuesto 236, N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 236 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 208 usando 1,4-diisocianatobutano (5,24 mg, 0,0374 mmol) y N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 168,2, 54,7 mg, 0,0749 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (27,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88-7,86 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,55-7,51 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 17H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,13 (s, 6H), 3,08-3,02 (m, 7H), 1,45 (m, 2H). EM (*m/z*): 1145,04 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 237

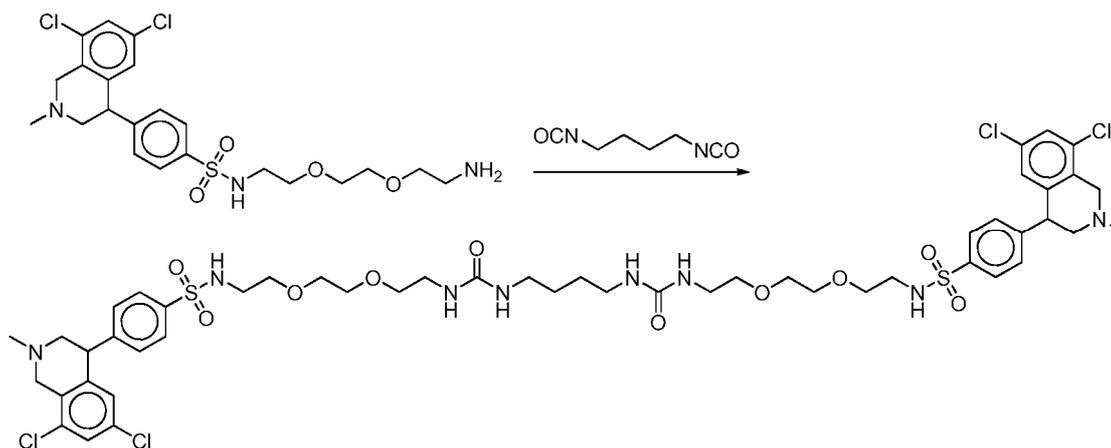
N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)



Compuesto 237, N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 237 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 208 usando 1,4-diisocianatobenceno (8,79 mg, 0,0549 mmol) y N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Compuesto 168,2, 80,2 mg, 0,110 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (37,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD3OD): δ 7,88 (d, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,18 (s, 5H), 6,78 (s, 2H), 4,71-4,63 (m, 6H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 6H), 3,53-3,50 (m, 14H), 3,47-3,44 (m, 6H), 3,35-3,33 (m, 6H), 3,09 (s, 8H), 3,03 (t, 5H). EM (m/z): 1165,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 238

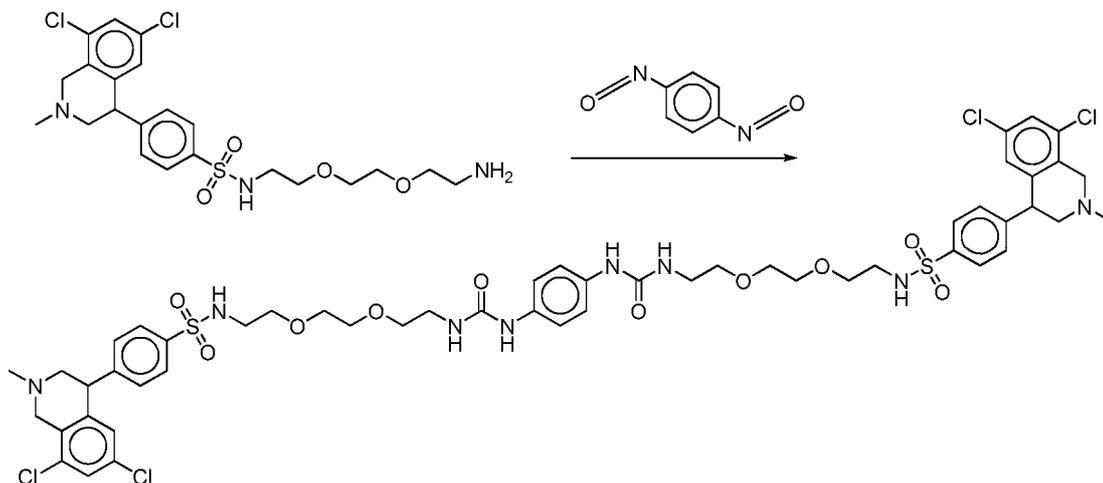
N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)



Compuesto 238, N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 238 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 208 usando 1,4-diisocianatobutano (5,64 mg, 0,402 mmol) y N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Compuesto 175,1, 58,8 mg, 0,805 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (13,8 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD3OD): δ 7,86 (d, J=8 Hz, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,47 (d, J=7 Hz, 2H), 7,18 (s, 5H), 7,78 (s, 2H), 4,77-4,68 (m, 5H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 16H), 3,45 (t, J=5 Hz, 5H), 3,35-3,32 (m, 10H), 3,09 (s, 6H), 3,03 (t, J=5 Hz, 3H). EM (m/z): 1145,01 [M+H]⁺.

Ejemplo 239

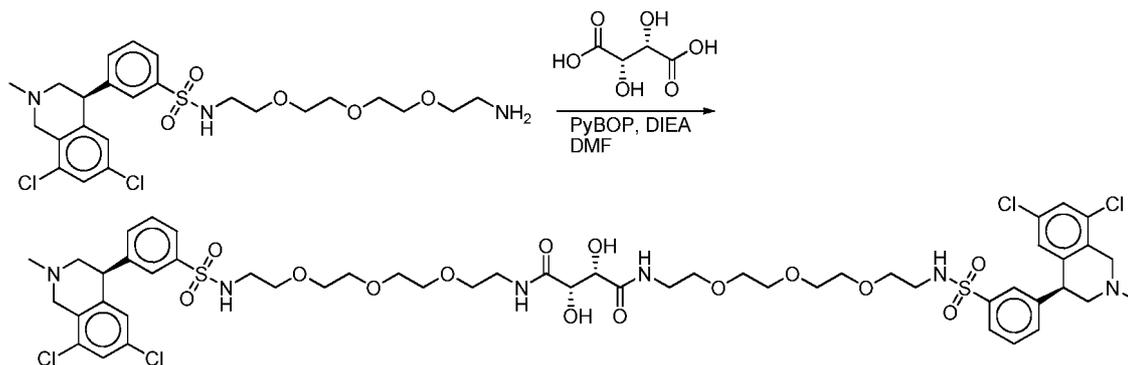
N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)



Compuesto 239, N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 239 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 208 usando 1,4-diisocianatobenceno (12,5 mg, 0,078 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Compuesto 175,1, 113,9 mg, 0,156 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (48,9 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, J=8 Hz, 4H), 7,52 (s, 2H), 7,40 (d, J=8 Hz, 4H), 7,18 (s, 4H), 7,69 (s, 2H), 4,70-4,62 (m, 3H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 21H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 11H). EM (m/z): 1165,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 240

(2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

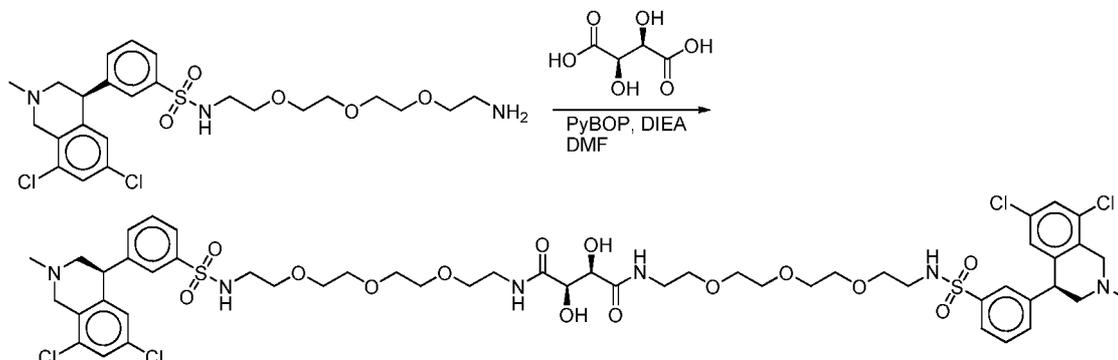


Compuesto 240, (2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

El Compuesto 240 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 229 usando ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (9,6 mg, 0,057 mmol) y (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(oxometileno)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 224.1, 88,6 mg, 0,114 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (24,5 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (t, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,53-7,50 (m, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,479-4,45 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 22H), 3,50-3,48 (m, 5H), 3,45-3,40 (m, 9H), 3,13 (s, 6H), 3,04 (t, 4H). EM (m/z): 1208,02 [M+H]⁺.

Ejemplo 241

5 **(2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**

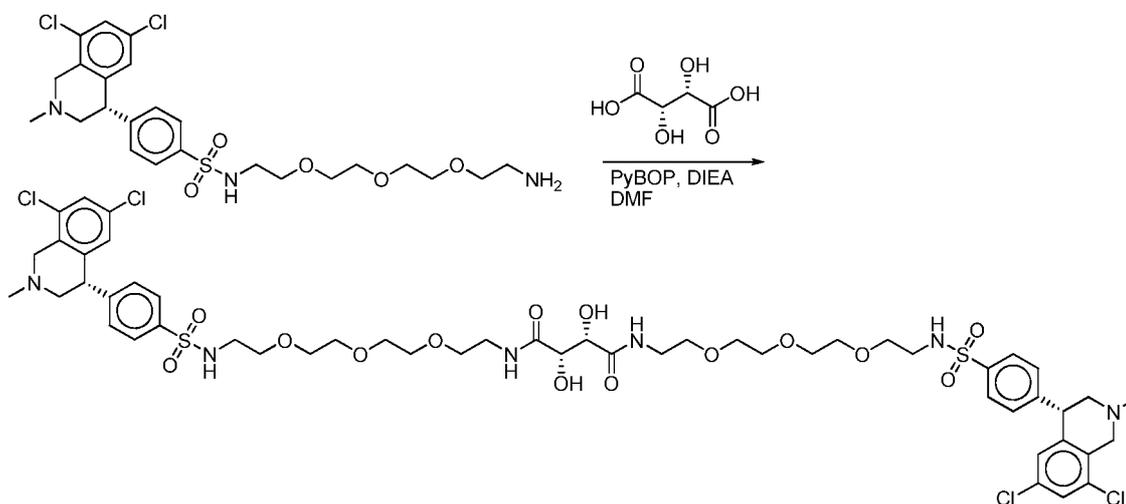


10 **Compuesto 241, (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(3-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:**

15 El Compuesto 241 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 229 usando ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (8,7 mg, 0,0519 mmol) y (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 224.1, 80,5 mg, 0,104 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (25,7) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 3H), 7,76 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,54-7,51 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,78-4,73 (m, 4H), 4,49-4,42 (m, 4H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 22H), 3,51-48 (m, 5H), 3,46-3,38 (m, 9H), 3,14 (s, 6H), 3,04 (t, 4H). EM (m/z): 1208,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

20 **(2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida**



25 **Compuesto 242, (2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:**

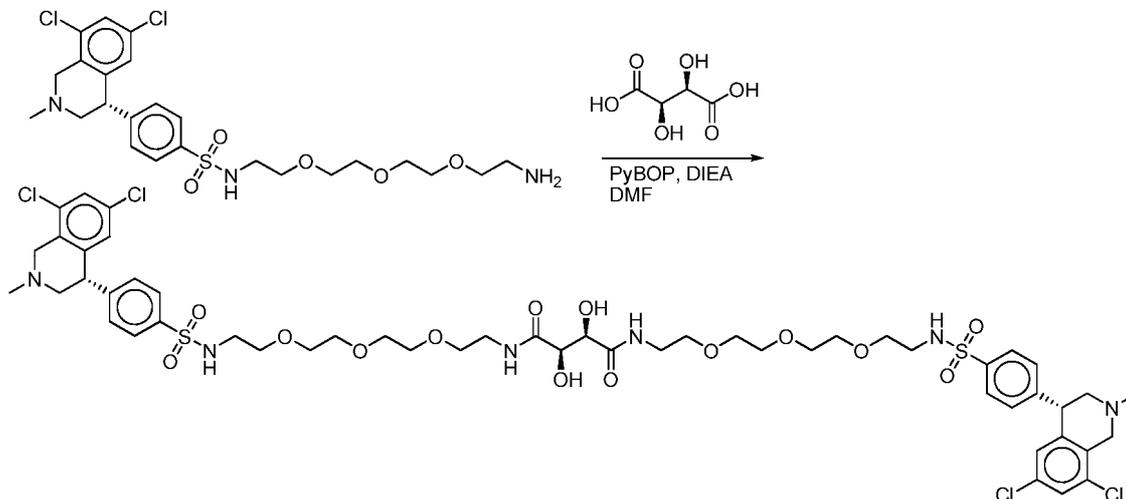
30 El Compuesto 242 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 229 usando ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccínico (6,3 mg, 0,0374 mmol) y (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 225.2, 58,0 mg, 0,0749 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (21,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,85 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (d, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,772-4,69 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 16H), 3,49-3,39 (m, 11H), 3,12 (s, 5H), 3,08 (t, 4H). EM (m/z): 1208,14 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 243

(2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida

5



Compuesto 243, (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida:

10

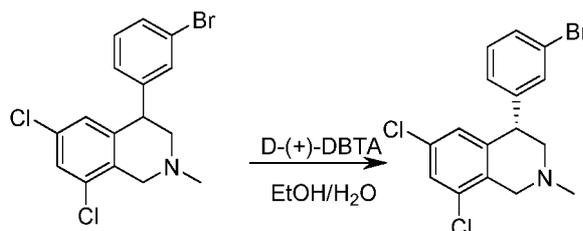
El Compuesto 243 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 229 usando ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico (8,4 mg, 0,0499 mmol) y (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 225.2, 77,3 mg, 0,0999 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (23,4 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 4H), 7,53 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,81-4,71 (m, 4H), 4,49-4,41 (m, 4H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 17H), 3,49-3,38 (m, 12H), 3,13 (s, 5H), 3,08 (t, 4H). EM (m/z): 1208,09 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 244

20

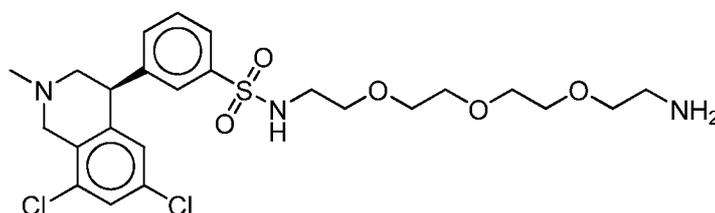
(S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)



25

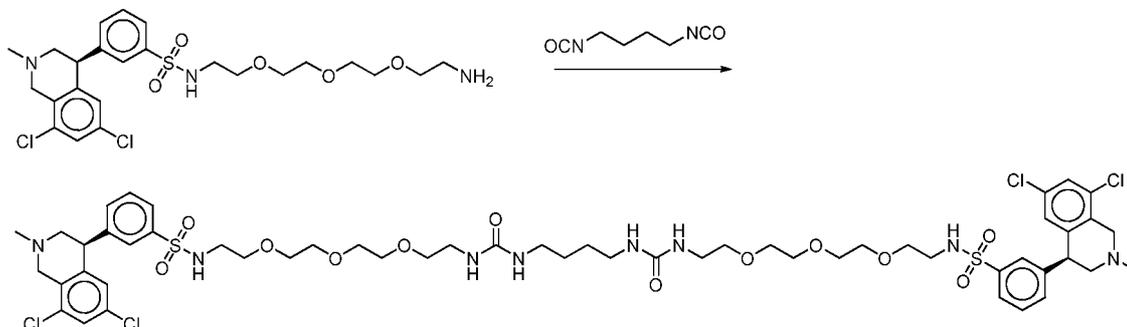
Intermedio 244.1, (S o R)-4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: En un matraz de fondo redondo de 2000 ml, se puso una solución de 4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (intermedio 1.4; 20 g, 54,20 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (500 ml). Esto se siguió de la adición de ácido D-(+)-dibenzoiltartárico (19 g, 53,07 mmol, 0,98 equiv.), agua (160 ml) y etanol (1440 ml) a 45 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 45 °C en un baño de aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente durante 24 horas, los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtro se disolvió en carbonato potásico (saturado) y se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x500 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio (S o R)-4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite incoloro.

30



35

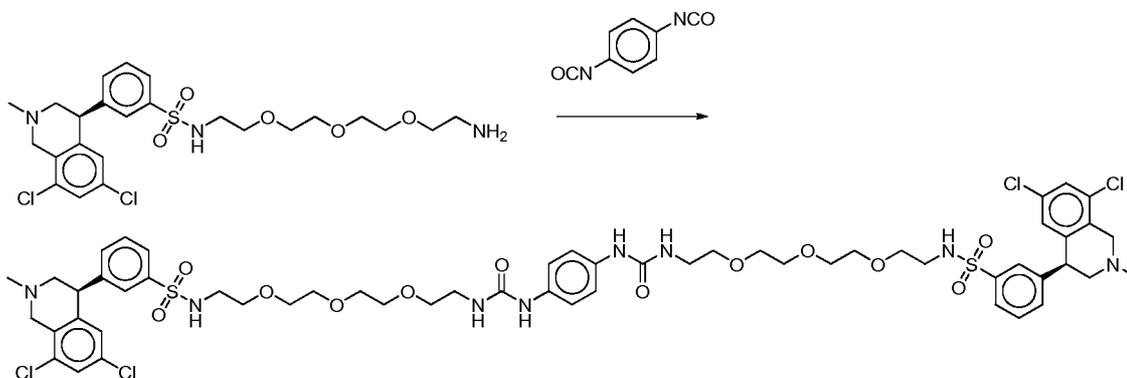
Intermedio 224.1 (síntesis alternativa), (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida: Se convirtió (S o R)-4-(3-bromofenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (intermedio 244.1) en (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (intermedio 224.1) siguiendo los procedimientos mostrados para los sustratos racémicos en el Ejemplo de Ref. 1 y la reducción descrita en el Ejemplo de Ref. 170.



Compuesto 244, (S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 244 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 208 usando 1,4-diisocianatobutano (6,5 mg, 0,0471 mmol) y (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Intermedio 224.1, 72,9 mg, 0,0941 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (34,9 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,55-7,51 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 17H), 3,51-3,43 (m, 14H), 3,31-3,23 (m, 6H), 3,14 (s, 7H), 3,04 (m, 9H), 1,43 (m, 4H). EM (m/z): 1232,99 [M+H]⁺.

Ejemplo 245

(S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

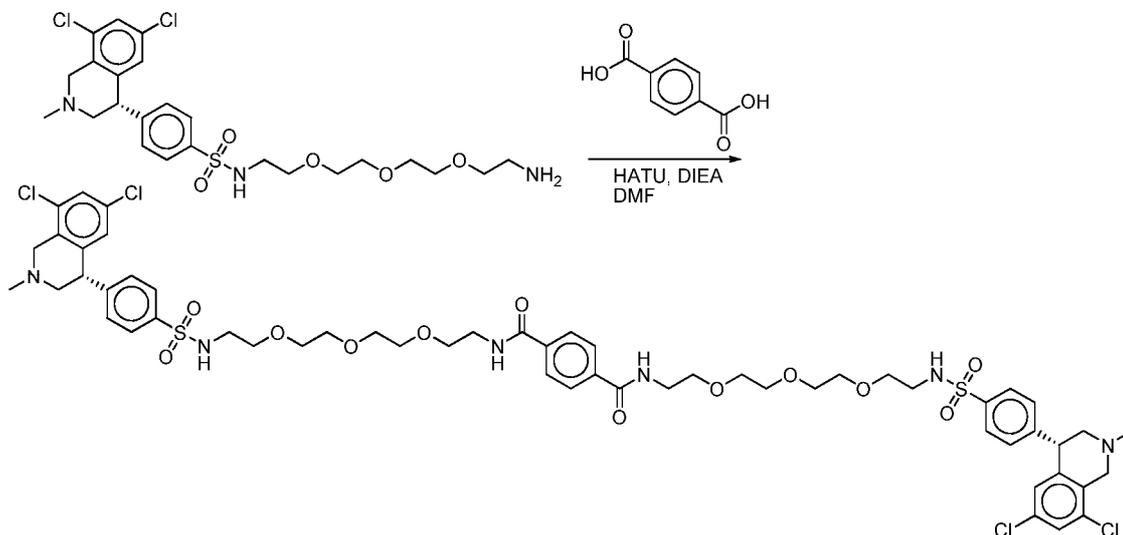


Compuesto 245, (S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 245 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 208 usando (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Intermedio 224.1, 79,1 mg, 0,102 mmol) y 1,4-diisocianatobenceno (8,2 mg, 0,0511 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (43,2 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,51-7,46 (m, 4H), 7,17 (s, 4H), 6,78 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,61 (s, 11H), 3,57-3,53 (m, 13H), 3,49-3,48 (m, 6H), 3,44 (t, 5H), 3,35-3,29 (m, 6H), 3,09 (s, 7H), 3,03 (t, 4H). EM (m/z): 1253,01 [M+H]⁺.

Ejemplo de Ref. 246

N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-tereftalamida

5



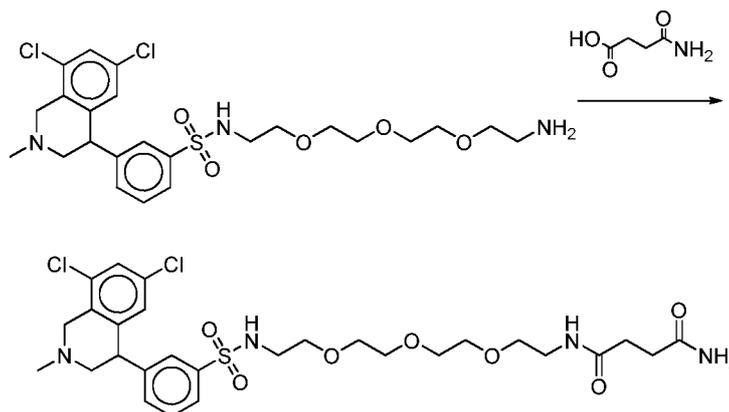
Compuesto 246, N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-tereftalamida: El Compuesto 246 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo de Ref. 215 usando (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Intermedio 224.1, 65,1 mg, 0,0841 mmol) y ácido tereftálico (6,98 mg, 0,042 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (19,3 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,89-7,85 (m, 6H), 7,52 (s, 2H), 7,43 (d, 4H), 6,81 (s, 2H), 4,73-4,66 (m, 3H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 14H), 3,57-3,54 (m, 11H), 3,46-3,39 (m, 8H), 3,12 (s, 6H), 3,03 (t, 4H). EM (m/z): 1233,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo de Ref. 247

N1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida

20



Compuesto 247, N1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida: El Compuesto 247 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Ref. 215 usando ácido 4-amino-4-oxobutanoico (7,6 mg, 0,0646 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28, 50 mg, 0,0646 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (27,8 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,88 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 10H), 3,51-4,45 (m, 5H), 3,44-3,41 (m, 3H), 3,38-3,31 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,07-3,02 (t, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H). EM (m/z): 645,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

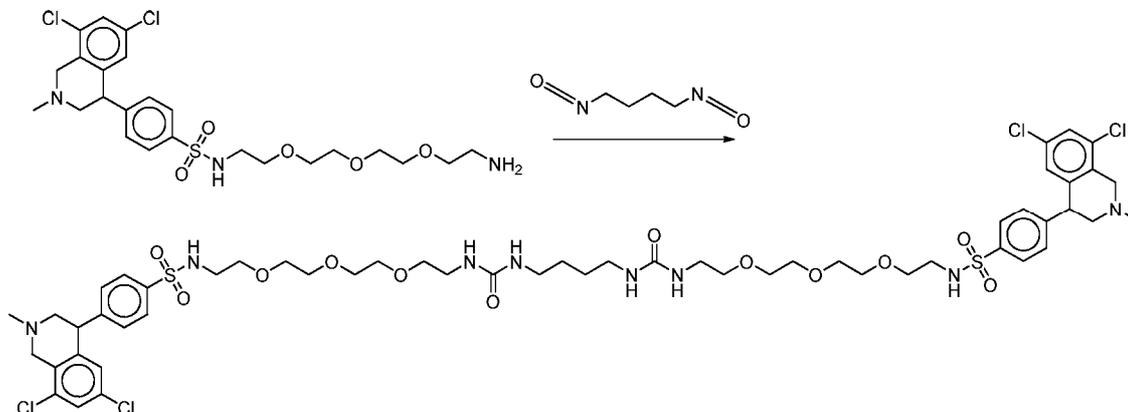
25

30

Ejemplo 248

N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

5



Compuesto 248, N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 248 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 208 usando 1,4-diiisocianatobutano (7,64 mg, 0,545 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 82, 84,4 mg, 0,109 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (43,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,79-4,71 (m, 4H), 3,89-3,85 (dd, 2H), 3,59-3,56 (m, 17H), 3,49-3,43 (m, 14H), 3,28-3,23 (m, 5H), 3,14 (s, 7H), 3,09-3,04 (m, 9H), 1,42 (s, 4H). EM (*m/z*): 1233,03 [M+H]⁺.

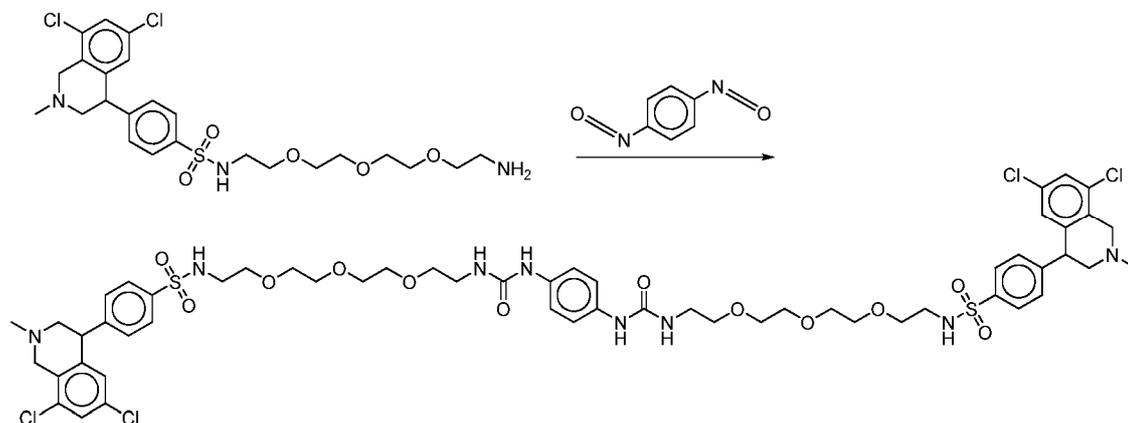
10

15

Ejemplo 249

N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida)

20



Compuesto 249, N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida): El Compuesto 249 se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 208 usando 1,4-diiisocianatobenceno (7,95 mg, 0,0495 mmol) y N-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenosulfonamida (Compuesto 82, 76,7 mg, 0,099 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (39,6 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,40 (d, 4H), 7,16 (s, 4H), 6,79 (s, 2H), 4,88-4,83 (m, 4H), 4,65-4,50 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 9H), 3,58-3,54 (m, 11H), 3,53-3,48 (m, 5H), 3,47-3,42 (m, 5H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,11 (s, 6H), 3,07 (t, 4H). EM (*m/z*): 1253,04 [M+H]⁺.

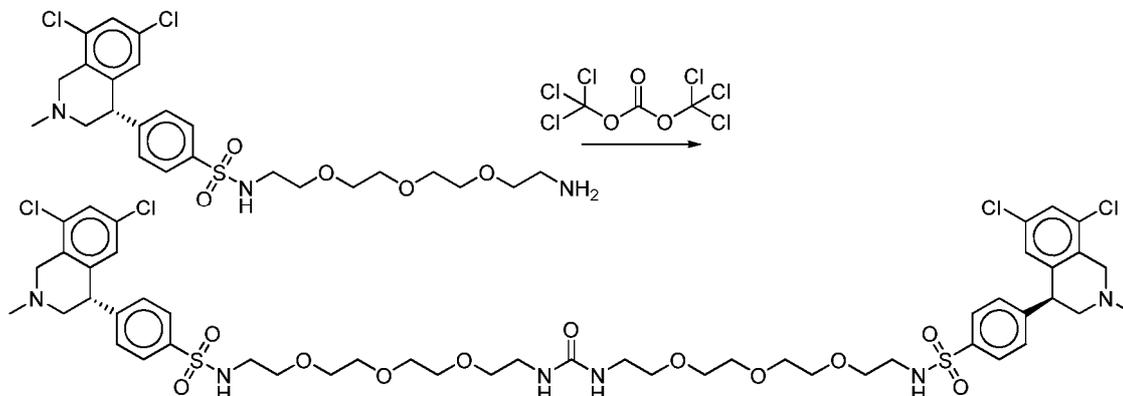
25

30

Ejemplo 250

(S o R)-N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosan-1,25-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

5



Compuesto 250, (S o R)-N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosan-1,25-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 250 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 232 usando (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (Intermedio 225.2, 75 mg, 0,0968 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (26,0 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,88 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,79-4,72 (m, 5H), 4,48-4,42 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 17H), 3,49-3,43 (m, 15H), 3,24-3,22 (m, 6H), 3,12 (s, 6H), 3,08 (t, 4H). EM (*m/z*): 1118,96 [M+H]⁺.

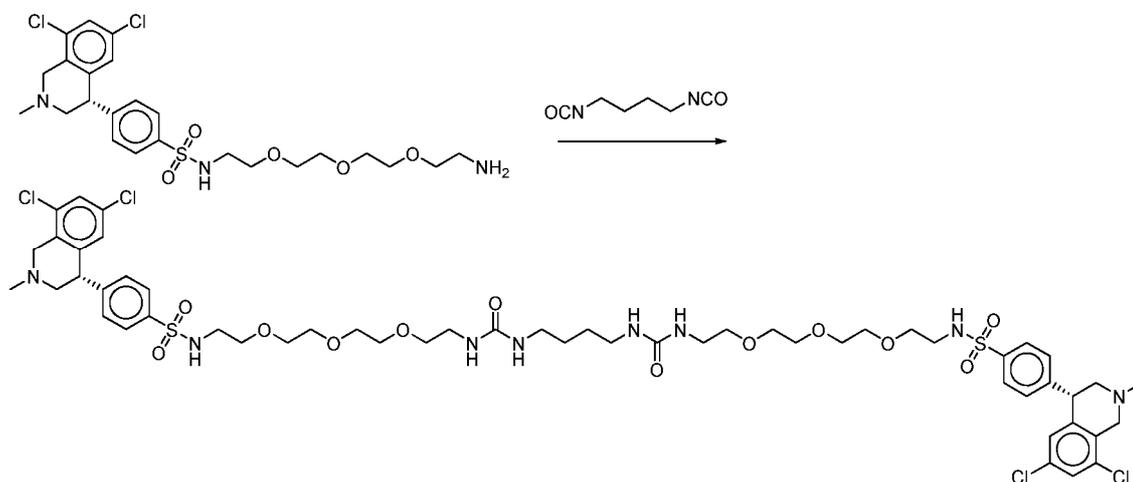
10

15

Ejemplo 251

(S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

20



Compuesto 251, (S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontan-1,32-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 251 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 208 usando (S o R)-N-(2-(2-(2-(2-aminoethoxy)etoxi)etoxi)etil)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 225.2, 88,1 mg, 0,114 mmol) y 1,4-diisocianatobutano (7,9 mg, 0,0569 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (56,1 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,85 (d, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (d, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,77-4,74 (m, 4H), 4,50-4,46 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 17H), 3,50-3,43 (m, 14H), 3,26-3,23 (m, 6H), 3,14 (s, 7H), 3,09-3,04 (m, 10H), 1,48 (s, 4H). EM (*m/z*): 1233,01 [M+H]⁺.

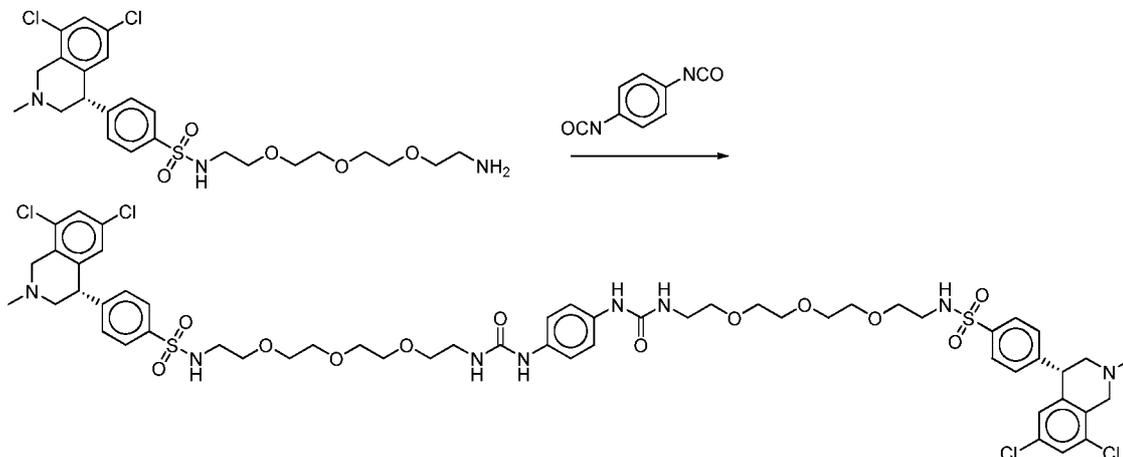
25

30

Ejemplo 252

(S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diiil))bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)

5



Compuesto 252, (S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenobis(azanodiil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diiil))bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida): El Compuesto 252 se preparó siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 208 usando (S)-N-(2-(2-(2-aminoeto)eto)eto)etil-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida (intermedio 225.2, 45,2 mg, 0,0584 mmol) y 1,4-diisocianatobenceno (4,7 mg, 0,0292 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (20,7 mg) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,39 (d, 4H), 7,16 (s, 4H), 6,79 (s, 2H), 4,72-4,61 (m, 4H), 4,46-3,99 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,62-3,42 (m, 33H), 3,35-3,33 (m, 5H), 3,09-3,06 (m, 13H). EM (*m/z*): 1252,95 [M+H]⁺.

10

15

Datos topológicos de área de superficie polar

Los valores del Área Topológica Polar (tPSA) para compuestos representativos en la descripción se muestran en la Tabla 7, a continuación. Los valores de tPSA se calcularon usando el procedimiento de Ertl y col., Journal of Medicinal Chemistry, 43:3714-3717 (2000).

20

Tabla 7	
Valores tPSA de los Compuestos	
Ejemplo n.º	Área de superficie polar topológica (Å ²)
Ejemplo de Ref. 01	125
Ejemplo de Ref. 02	125
Ejemplo de Ref. 03	125
Ejemplo de Ref. 04	125
Ejemplo de Ref. 05	125
Ejemplo de Ref. 06	125
Ejemplo de Ref. 07	121
Ejemplo de Ref. 08	154
Ejemplo de Ref. 09	132
Ejemplo de Ref. 10	125
Ejemplo de Ref. 11	125
Ejemplo de Ref. 12	125
Ejemplo de Ref. 13	125
Ejemplo de Ref. 14	125
Ejemplo de Ref. 15	124
Ejemplo de Ref. 16	177

ES 2 657 938 T3

Ejemplo de Ref. 17	134
Ejemplo de Ref. 18	116
Ejemplo de Ref. 19	116
Ejemplo de Ref. 20	116
Ejemplo de Ref. 21	238
Ejemplo de Ref. 22	116
Ejemplo de Ref. 23	116
Ejemplo 24	177
Ejemplo de Ref. 25	238
Ejemplo de Ref. 26	116
Ejemplo de Ref. 27	134
Ejemplo de Ref. 28	112
Ejemplo de Ref. 29	229
Ejemplo de Ref. 30	137
Ejemplo de Ref. 31	137
Ejemplo de Ref. 32	137
Ejemplo de Ref. 33	137
Ejemplo de Ref. 34	119
Ejemplo de Ref. 35	119
Ejemplo de Ref. 36	119
Ejemplo de Ref. 37	119
Ejemplo de Ref. 38	112
Ejemplo de Ref. 39	112
Ejemplo de Ref. 40	119
Ejemplo de Ref. 41	291
Ejemplo de Ref. 42	291
Ejemplo de Ref. 43	309
Ejemplo de Ref. 44	318
Ejemplo de Ref. 45	199
Ejemplo de Ref. 46	387
Ejemplo de Ref. 47	404
Ejemplo de Ref. 48	224
Ejemplo de Ref. 49	417
Ejemplo de Ref. 50	297
Ejemplo de Ref. 51	213
Ejemplo de Ref. 52	213
Ejemplo de Ref. 53	213
Ejemplo de Ref. 54	213
Ejemplo de Ref. 55	213
Ejemplo de Ref. 56	213
Ejemplo de Ref. 57	241
Ejemplo de Ref. 58	184
Ejemplo de Ref. 59	220
Ejemplo de Ref. 60	147
Ejemplo de Ref. 61	134
Ejemplo de Ref. 62	134

Ejemplo de Ref. 63	215
Ejemplo de Ref. 64	134
Ejemplo de Ref. 65	123
Ejemplo de Ref. 66	147
Ejemplo de Ref. 67	161
Ejemplo de Ref. 68	117
Ejemplo de Ref. 69	117
Ejemplo de Ref. 70	134
Ejemplo de Ref. 71	208
Ejemplo de Ref. 72	154
Ejemplo de Ref. 73	134
Ejemplo de Ref. 74	174
Ejemplo de Ref. 75	178
Ejemplo de Ref. 76	125
Ejemplo de Ref. 77	238
Ejemplo de Ref. 78	121
Ejemplo de Ref. 79	123
Ejemplo de Ref. 80	136
Ejemplo de Ref. 81	242
Ejemplo de Ref. 82	112
Ejemplo de Ref. 83	191
Ejemplo de Ref. 84	190
Ejemplo de Ref. 85	123
Ejemplo de Ref. 86	228
Ejemplo 87	270
Ejemplo 88	270
Ejemplo de Ref. 89	159
Ejemplo de Ref. 90	189
Ejemplo de Ref. 91	147
Ejemplo de Ref. 92	147
Ejemplo de Ref. 93	74
Ejemplo de Ref. 94	157
Ejemplo de Ref. 95	115
Ejemplo de Ref. 96	115
Ejemplo de Ref. 97	312
Ejemplo de Ref. 98	312
Ejemplo de Ref. 99	235
Ejemplo 100	212
Ejemplo de Ref. 101	202
Ejemplo de Ref. 102	487
Ejemplo 103	212
Ejemplo de Ref. 104	500
Ejemplo 168	251
Ejemplo de Ref. 169	214
Ejemplo de Ref. 170	270
Ejemplo de Ref. 171	86

Ejemplo 172	270
Ejemplo de Ref. 173	185
Ejemplo de Ref. 174	243
Ejemplo 175	211
Ejemplo 176	233
Ejemplo 177	211
Ejemplo 178	220
Ejemplo de Ref. 179	219
Ejemplo 180	229
Ejemplo 181	229
Ejemplo de Ref. 182	229
Ejemplo de Ref. 183	211
Ejemplo de Ref. 184	202
Ejemplo de Ref. 185	214
Ejemplo de Ref. 186	237
Ejemplo 187	238
Ejemplo de Ref. 188	211
Ejemplo de Ref. 189	231
Ejemplo 190	211
Ejemplo 191	211
Ejemplo de Ref. 192	273
Ejemplo de Ref. 193	231
Ejemplo de Ref. 194	221
Ejemplo 195	220
Ejemplo de Ref. 196	211
Ejemplo 197	229
Ejemplo 198	238
Ejemplo 199	229
Ejemplo 200	211
Ejemplo 201	220
Ejemplo 202	235
Ejemplo 203	235
Ejemplo de Ref. 204	290
Ejemplo 205	251
Ejemplo de Ref. 206	177
Ejemplo 207	251
Ejemplo 208	253
Ejemplo 209	253
Ejemplo de Ref. 210	500
Ejemplo de Ref. 211	227
Ejemplo de Ref. 212	445
Ejemplo de Ref. 213	347
Ejemplo de Ref. 214	176
Ejemplo de Ref. 215	344
Ejemplo de Ref. 216	229
Ejemplo de Ref. 217	441

Ejemplo 218	251
Ejemplo de Ref. 219	280
Ejemplo de Ref. 220	280
Ejemplo de Ref. 221	192
Ejemplo 222	270
Ejemplo 223	270
Ejemplo 224	270
Ejemplo 225	270
Ejemplo 226	270
Ejemplo 227	270
Ejemplo de Ref. 228	229
Ejemplo 229	270
Ejemplo de Ref. 230	229
Ejemplo de Ref. 231	211
Ejemplo 232	194
Ejemplo de Ref. 233	229
Ejemplo de Ref. 234	211
Ejemplo 235	194
Ejemplo 236	235
Ejemplo 237	235
Ejemplo 238	235
Ejemplo 239	235
Ejemplo 240	270
Ejemplo 241	270
Ejemplo 242	270
Ejemplo 243	270
Ejemplo 244	253
Ejemplo 245	253
Ejemplo de Ref. 246	229
Ejemplo de Ref. 247	158
Ejemplo 248	253
Ejemplo 249	253
Ejemplo 250	212
Ejemplo 251	253
Ejemplo 252	253

Datos farmacológicos

1. Ejemplo de referencia 1 del ensayo farmacológico

5
 10
 15

Ensayo basado en células de actividad de NHE-3. Se midió el antipuerto de H⁺ dependiente de Na⁺ mediado por NHE-3 de rata utilizando una modificación del método de tinción sensible a pH notificado originalmente por Tsien (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. (1984) 81(23): 7436-7440). Se obtuvieron células renales de zarigüeya (OK) a partir de la ATCC y se propagaron siguiendo sus instrucciones. Se introdujo el gen NHE-3 de rata en células OK mediante electroporación, se sembraron en placas de 96 pocillos y se hicieron crecer durante la noche. El medio se aspiró de los pocillos, las células se lavaron dos veces con tampón NaCl-HEPES (NaCl 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4), después se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con tampón NH₄Cl-HEPES (NH₄Cl 20 mM, NaCl 80 mM, HEPES 50 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) que contenía BCECF-AM 5 μM (Invitrogen). Se lavaron las células dos veces con amonio libre, HEPES exento de Na⁺ (colina 100 mM, HEPES 50 mM, glucosa 10 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) y se incubó en el mismo tampón durante 10 minutos a temperatura ambiente a pH intracelular inferior. La recuperación

5 del pH neutro intracelular mediada por NHE-3 se inició mediante la adición de tampón Na-HEPES que contenía etil isopropil amilorida 5 μ M (EIPA, un antagonista selectivo de la actividad de NHE-1 que no inhibe NHE-3) y 0-30 μ M de compuesto de ensayo, y se controlaron los cambios sensibles al pH en fluorescencia BCECF (λ_{ex} 505 nm, λ_{em} 538 nm) normalizados a la fluorescencia BCECF insensible a pH (λ_{ex} 439 nm, λ_{em} 538 nm). Las velocidades iniciales se representaron como el promedio de 3-6 replicas, y se estimaron los valores de pIC_{50} usando GraphPad Prism. En la Tabla 8 siguiente, se muestran los datos de inhibición de muchos de los compuestos ilustrados a modo de ejemplo anteriores.

Tabla 8	
Datos de inhibición de los compuestos frente a NHE-3 de rata	
Ejemplo n.º	pIC_{50}^1 promedio de NHE-3 de rata
Ejemplo de referencia 171	< 5,0
Ejemplo de referencia 174	< 5,0
Ejemplo 175	< 5,0
Ejemplo 223	< 5,0
Ejemplo de referencia 231	< 5,0
Ejemplo 232	< 5,0
Ejemplo de referencia 233	< 5,0
Ejemplo 235	< 5,0
Ejemplo de referencia 30	5 a 6
Ejemplo de referencia	5 a 6
Ejemplo de referencia 52	5 a 6
Ejemplo de referencia	5 a 6
Ejemplo de referencia 63	5 a 6
Ejemplo de referencia 64	5 a 6
Ejemplo 176	5 a 6
Ejemplo de referencia 196	5 a 6
Ejemplo 209	5 a 6
Ejemplo de referencia 219	5 a 6
Ejemplo de referencia 234	5 a 6
Ejemplo de referencia 28	6 a 7
Ejemplo de referencia 29	6 a 7
Ejemplo de referencia 45	6 a 7
Ejemplo de referencia 46	6 a 7
Ejemplo de referencia 60	6 a 7
Ejemplo de referencia 65	6 a 7
Ejemplo de referencia 66	6 a 7
Ejemplo de referencia 67	6 a 7
Ejemplo de referencia 68	6 a 7
Ejemplo de referencia 69	6 a 7
Ejemplo de referencia 97	6 a 7
Ejemplo 100	6 a 7
Ejemplo de referencia 102	6 a 7
Ejemplo de referencia 104	6 a 7
Ejemplo de referencia 169	6 a 7
Ejemplo de referencia 170	6 a 7
Ejemplo 178	6 a 7
Ejemplo 207	6 a 7
Ejemplo de referencia 210	6 a 7

Ejemplo de referencia 211	6 a 7
Ejemplo de referencia 213	6 a 7
Ejemplo de referencia 217	6 a 7
Ejemplo 218	6 a 7
Ejemplo 225	6 a 7
Ejemplo de referencia 228	6 a 7
Ejemplo de referencia 47	>7
Ejemplo de referencia 81	>7
Ejemplo 87	>7
Ejemplo 88	>7
Ejemplo de referencia 98	>7
Ejemplo 103	>7
Ejemplo 172	>7
Ejemplo 177	>7
Ejemplo 191	>7
Ejemplo 195	>7
Ejemplo 200	>7
Ejemplo 201	>7
Ejemplo 202	>7
Ejemplo 203	>7
Ejemplo de referencia 204	>7
Ejemplo 205	>7
Ejemplo de referencia 206	>7
Ejemplo 208	>7
Ejemplo de referencia 212	>7
Ejemplo de referencia 215	>7
Ejemplo de referencia 216	>7
Ejemplo 222	>7
Ejemplo 224	>7
Ejemplo 229	>7
Ejemplo de referencia 230	>7
Ejemplo 236	>7
Ejemplo 237	>7
Ejemplo 244	>7
Ejemplo 250	>7
Ejemplo 251	>7
¹ pIC50 es el log negativo del valor CI50 (un valor CI50 de 1 micromolar corresponde a un valor pCI50 de 6,0)	

2. Ejemplo de ensayo farmacológico 2

- 5 *Ensayo de permeabilidad en membrana artificial paralela (PAMPA)*. El modelo consiste en un material de filtro hidrófobo revestido con una mezcla de lecitina/ fosfolípidos creando una membrana lipídica artificial. Se calentaron placas de 96 pocillos BD Gentest PAMPA (n.º de catálogo 353015) durante 1 h a temperatura ambiente. 1 ml de compuestos de control 20 uM (mezcla combinado de atenolol 10 mM, ranitidina, labetalol, y propranolol) en un tampón de transporte (HEPES 10 mM en HBSS pH 7,4) se prepararon junto con 1 ml de compuestos de ensayo 20 uM en tampón de transporte. Se separaron placas PAMPA, y se añadieron 0,3 ml de compuesto por duplicado al
- 10 lado apical (placa donante /inferior = "AP"), y se colocaron 2 ml de tampón en la cámara basolateral (placa receptora/superior= "BL"). La placa BL se colocó sobre la placa AP y se incubó durante 3 h en una estufa incubadora a 37°C. En ese momento, se retiraron las muestras de ambas placas, y se analizaron para la concentración del compuesto utilizando CL/EM. Se calculó un valor de "P_e" (permeabilidad eficaz) utilizando la siguiente fórmula.

$$P_e = (-\ln[1-C_A(t)/C_{eq}])/[A*(1/V_D+1/V_A)*t]$$

donde

- 5 C_A = concentración en el pocillo aceptor, C_D = concentración en el pocillo donante
 V_D = volumen del pocillo donante (ml), V_A = volumen del pocillo aceptor (ml)
 A = área del filtro = 0,3 cm², t = tiempo de transporte (segundos)
 C_{eq} = concentración de equilibrio = $[C_D(t)*V_D+C_A(t)*V_A]/(V_D+V_A)$
 P_e se notifica en unidades de cm/s x 10⁻⁶.

10

En la Tabla 9 se muestran los resultados del ensayo PAMPA.

Tabla 9	
Valores de Papp como se determinaron utilizando el ensayo PAMPA	
Ejemplo n.º	Papp promedio, A → B, cm/s x 10 ⁻⁶
Ejemplo de referencia 01	0,53
Ejemplo de referencia 03	0,8
Ejemplo de referencia 07	0,5
Ejemplo de referencia 08	0,2
Ejemplo de referencia 13	0,3
Ejemplo de referencia 14	0,4
Ejemplo de referencia 15	0,05
Ejemplo de referencia 16	< 0,02
Ejemplo de referencia 23	< 0,04
Ejemplo 24	0,03
Ejemplo de referencia 26	< 0,02
Ejemplo de referencia 27	< 0,02
Ejemplo de referencia 30	0,56
Ejemplo de referencia 31	0,61
Ejemplo de referencia 34	0,2
Ejemplo de referencia 35	0,17
Ejemplo de referencia 36	0,2
Ejemplo de referencia 37	0,1
Ejemplo de referencia 38	0,1
Ejemplo de referencia 44	0,1
Ejemplo de referencia 47	< 0,01
Ejemplo de referencia 48	0,9
Ejemplo de referencia 51	0,2
Ejemplo de referencia 52	1,61
Ejemplo de referencia 53	1,6
Ejemplo de referencia 54	1,3
Ejemplo de referencia 56	0,5
Ejemplo de referencia 57	1,65
Ejemplo de referencia 58	0,2
Ejemplo de referencia 59	0,1
Ejemplo de referencia 60	0,99
Ejemplo de referencia 61	0,1
Ejemplo de referencia 63	0,43

Ejemplo de referencia 68	0,35
Ejemplo de referencia 69	0,3
Ejemplo de referencia 70	0,4
Ejemplo de referencia 71	0,45
Ejemplo de referencia 72	0,2
Ejemplo de referencia 73	0,27
Ejemplo de referencia 74	0,45
Ejemplo de referencia 75	0,4
Ejemplo de referencia 76	0,2

Los valores crecientes de tPSA se asociaron normalmente con una permeabilidad más baja. La Figura 1 ilustra la relación entre tPSA y permeabilidad (Papp, como se midió en el ensayo PAMPA) de los compuestos de Ejemplo. Los compuestos con valores de tPSA mayores tienden hacia una permeabilidad baja.

5

3. Ejemplo de referencia 3 del ensayo farmacológico

Modelo farmacodinámico: Efecto de los compuestos de ensayo sobre el contenido de fluidos de los compartimentos intestinales. Ratas Sprague Dawley hembras normales, de 7 semanas de edad, se aclimataron durante al menos 2 días. Se alimentaron los animales a voluntad a lo largo del experimento. Se sondaron por vía oral grupos de 5 ratas con 1,5 ml de agua que contenían un compuesto del control negativo o los compuestos de ensayo, ajustados a una concentración que da como resultado una dosis de 10 mg/kg. Seis horas después de la dosificación, las ratas se sometieron a eutanasia con isoflurano. El ciego y el colon se ligaron y a continuación se extirparon. Tras un breve enjuague y a continuación se secaron con paño, se pesaron los segmentos. A continuación se abrieron los segmentos, y se recogieron y pesaron los contenidos. A continuación se secaron los contenidos recogidos, y se pesaron de nuevo. Se notificó el % de contenido de agua como $100 \times ((Ww - Wd) / Ww)$ donde Ww es el peso de los contenidos húmedos, y Wd es el peso de los contenidos tras el secado. Se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante ANOVA unidireccional y pruebas a posteriori de Bonferroni. Los Ejemplos se muestran en las Figuras 2A y 2B (en los que se dosificaron las ratas por vía oral con 10 mg/kg de compuesto (Ejemplo o Control), y a continuación después de 6 horas, se retiraron los contenidos del ciego y el colon, se pesaron y se secaron, y se determinó el % de agua en los contenidos: *, P < 0,05 y ***, P < 0,01 en comparación con el control en el análisis ANOVA).

10

15

20

4. Ejemplo de referencia 4 del ensayo farmacológico

25

Determinación del compuesto C_{máx} y el ABC. Se sondaron por vía oral ratas Sprague-Dawley con el artículo en estudio (2,5 mg/kg) y se recogió el suero a las 0,5, 1,2 y 4 h. Se trataron las muestras de suero con acetonitrilo, las proteínas precipitadas se eliminaron mediante centrifugación y se analizaron los sobrenadantes mediante CL/EM/EM y se compararon frente a una curva patrón para determinar la concentración del compuesto. La Tabla 10 ilustra los datos del perfil farmacocinético de los compuestos de ejemplo seleccionados. Todos los compuestos se dosificaron por vía oral a la dosificación que se muestra, y se determinaron los parámetros farmacocinéticos como se describe en el texto.

30

Tabla 10			
Perfil farmacocinético de los compuesto de Ejemplo seleccionados			
Ejemplo	Dosis oral real (mg/kg)	C _{máx} (ng/ml)	ABC (ng x h/ml)
Ejemplo de referencia 01	2,1	21	53
Ejemplo de referencia 16	1,6	71	159
Ejemplo de referencia 31	1,3	11	56
Ejemplo de referencia 35	2,2	2,4	5
Ejemplo de referencia 50	2,3	93	242
Ejemplo de referencia 52	4,6	14	9
Ejemplo de referencia 55	2,2	9	23
Ejemplo de referencia 60	2,4	2	0
Ejemplo de referencia 63	2,4	0	0
Ejemplo de referencia 211	0,7	< 2,3	<3,0
Ejemplo de referencia 212	1,5	< 2,7	< 4,4

Ejemplo de referencia 213	9,5	< 5,0	< 5,0
Ejemplo de referencia 214	2,6	< 5,0	< 5,0
Ejemplo de referencia 215	7,7	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 216	1,9	< 4,0	< 8,3
Ejemplo de referencia 217	9,1	< 10,0	< 10,0
Ejemplo de referencia 204	10,9	< 2,0	< 2,0
Ejemplo 218	9	< 1,0	< 1,0
Ejemplo de referencia 169	11	< 3,5	< 4,0
Ejemplo 205	10,7	< 2,0	< 2,0
Ejemplo 225	27	< 3,5	< 5,3
Ejemplo 226	31	< 3,0	< 5,0
Ejemplo 172	26	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 228	23	< 5,0	< 5,0
Ejemplo de referencia 230	17	< 5,0	< 5,0
Ejemplo de referencia 173	28	23	19
Ejemplo de referencia 174	27	< 5,4	< 5,0
Ejemplo 208	12	< 5,0	< 5,0
Ejemplo de referencia 231	23	< 2,5	< 3,0
Ejemplo 232	17	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 233	19	< 2,6	< 6,8
Ejemplo de referencia 234	22	< 2,0	< 2,0
Ejemplo 235	11	< 5,0	< 5,0
Ejemplo 175	28	8	6
Ejemplo 177	14	< 3,2	< 4,0
Ejemplo 178	18	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 179	27	< 16,0	< 35,0
Ejemplo 180	25	< 10,0	< 19,0
Ejemplo 181	28	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 185	17	< 2,0	< 2,0
Ejemplo de referencia 186	15	< 3,4	< 5,0
Ejemplo 244	16	< 7,0	< 15,0
Ejemplo 245	21	< 2,0	< 2,0

5. Ejemplo de referencia 5 del ensayo farmacológico

5 *Evaluación de los compuestos inhibidores de NHE-3 en modelos de enfermedad con retención de Na/H₂O: Modelo CRF/ESRD.* Ratas Sprague-Dawley machos con nefrectomía subtotal (5/6°), de 7 semanas de edad y pesando 175-200 g en el momento de la cirugía, se adquirieron de los Charles River Laboratories. Los animales se sometieron a aclimatación durante 7 días, y se agruparon aleatoriamente (utilizando una tabla de números aleatorios) antes de proceder con los experimentos. Durante la aclimatación, todos los animales se alimentaron con una dieta base de HD8728CM. Las ratas se alojaron en jaulas de mantenimiento (2/jaula) durante el periodo de aclimatación y el momento entre las recogidas de muestras. Las ratas se transfirieron a jaulas metabólicas en los días de las recogidas de muestras. El alimento y el agua se proporcionaron a voluntad.

15 Se indujo la insuficiencia renal crónica en las ratas mediante nefrectomía subtotal (5/6°) (Nx) seguido por inyección intravenosa (IV) de la adriamicina (ADR) a las 2 semanas después de la nefrectomía, a una dosis de 3,5 mg/kg de peso corporal. A continuación los animales se aleatorizaron en grupos de control y de tratamiento con 10 ratas por grupo. Las ratas en un grupo sin tratar se alimentaron con una dieta base y las ratas en los grupos de tratamiento se alimentaron con el mismo pienso suplementado con un polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 a diversas dosis. Todos los grupos se mantuvieron durante 28 días.

20 Se recogieron las muestras de suero en el día (-1) (un día antes de la inyección de ADR), los días 14 y 28 después

del tratamiento con ADR. Se recogieron muestras de orina y fecales de veinticuatro horas en el día (-1), los días 14 y 28 después del tratamiento con ADR y se almacenaron a -20°C para un posterior análisis. Se midieron el peso corporal, el consumo de alimento y agua en los mismos puntos temporales que las recogidas de orina. Se determinaron la química del suero y la orina (Na, K, Ca, Cl) utilizando un Sistema de química clínica ACE (ALFA WASSER MANN Diagnostic Technologies, LLC). Se determinaron las excreciones de electrolitos fecales (Na, K, Ca, Cl) mediante Cl. Se determinó también el equilibrio de fluidos mediante la captación de fluidos (en agua corriente) sustraídos por la cantidad de agua fecal combinada y el volumen de orina. Se recogieron los tejidos (de corazón, riñón e intestino delgado) al final de los experimentos para el análisis histopatológico posterior. La acumulación de fluidos corporales en el tercer espacio (fluidos pleurales y de ascitis) se puntuó semicuantitativamente del siguiente modo: grado 0, sin acumulación de fluidos; grado 1, cantidades traza de fluidos; grado 2, cantidades obvias de fluidos; grado 3, ambas cavidades completas de fluidos; grado 4, los fluidos se desbordaron una vez que se abrieron las cavidades. Cada puntuación de acumulación de fluido corporal se confirmó y se sometió a acuerdo por 2 investigadores.

Los animales tratados con polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 mostraron una disminución de la aldosterona en suero, disminuyó la excreción de K en orina y disminuyó el volumen de orina a las 24 h, y aumentó la excreción de Na en orina en comparación con el grupo sin tratamiento. La excreción de Na y fluidos fecales aumentó también en los animales tratados, en comparación con el grupo del control. En comparación con las ratas sin tratar que muestran un equilibrio de fluidos positivo de 4 g por día, los animales tratados con un polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 demuestran una pérdida de fluidos de 5 g por día.

El tratamiento del polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 en ratas CRF se asoció con menos edema en tejidos de corazón, riñón e intestino delgado, menos hipertrofia en el corazón, menos acumulación de fluidos en el tercer espacio, y menor peso corporal al final del experimento en comparación con el grupo sin tratar.

6. Ejemplo de referencia 6 del ensayo farmacológico

Evaluación de los compuestos inhibidores de NHE-3 en modelos de enfermedad con retención de Na/H₂O: modelo de insuficiencia cardíaca congestiva. Se introdujeron ratas CHF en ratas Sprague Dawley machos, de 7-8 semanas de edad, se alimentaron con una dieta regular a voluntad y etanol al 10% a voluntad en agua corriente, y se sondaron con una dosis diaria de 6,3 mg de acetato de cobalto durante 7 días. A continuación, las ratas CHF se sondaron con una dosis diaria de 4 mg de furosemida durante 5 días, induciendo resistencia a los efectos diuréticos de la furosemida. A continuación se dividieron aleatoriamente las ratas en 2 grupo, de control y de tratamiento, y se administró al grupo de tratamiento un polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 durante 7 días. El día 0 y el día 7 después del tratamiento se midieron los niveles de aldosterona en suero, el volumen de orina, y las excreciones de Na y K en orina. Se determinó también el equilibrio de fluidos mediante la captación de fluidos (en agua corriente) sustraídos por la cantidad de fluidos fecales combinados y el volumen de orina.

Los animales tratados con el polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 tienen niveles disminuidos de aldosterona en suero, volumen de orina y excreción de K disminuidos a las 24 h, y excreción de Na en orina aumentada en comparación con el grupo del control. Los animales tratados con el polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 tienen, por ejemplo, excreción de Na y fluidos fecales aumentada. En comparación con las ratas sin tratar, que muestran un equilibrio de fluidos positivo de, por ejemplo, 4 g por día, los animales tratados demuestran una pérdida de fluidos de 5 g por día.

7. Ejemplo de referencia 7 del ensayo farmacológico

Evaluación de los compuestos inhibidores de NHE-3 en modelos de enfermedad con retención de Na/H₂O: Modelo de hipertensión. Se obtuvieron ratas Dahl machos sensibles a sales de Harlan Teklad. Tras la aclimatación, los animales se agruparon aleatoriamente y se alimentaron con una dieta que contenía NaCl al 8% ± polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 durante 7 días. El día 0 y el día 7 después del tratamiento con TA sistólica, se midieron los niveles de aldosterona en suero, el volumen de orina, las excreciones de Na y K en orina. Se determinó también el equilibrio de fluidos mediante la captación de fluidos (en agua corriente) sustraídos por la cantidad de fluidos fecales combinados y el volumen de orina.

Los animales tratados con el polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 mostrarían una TA sistólica disminuida, se midieron los niveles de aldosterona en suero, volumen de orina y excreción de K en orina a las 24 h, y excreción de Na en orina aumentada en comparación con el grupo sin tratamiento. Los animales tratados con polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 mostrarían también una excreción de fluidos fecales aumentada. En comparación con las ratas sin tratar que mostrarían un equilibrio de fluidos positivo de 4 g por día, los animales tratados con un polímero de retención de fluidos inhibidor de NHE-3 demuestran una pérdida de fluidos de 2 g por día.

8. Ejemplo de referencia 8 del ensayo farmacológico

Estudio de inhibición del transporte de Na en tejidos colónicos. Inmediatamente tras la eutanasia y las

exsanguinaciones de las ratas, se extirpó el colon distal completo, se limpió en solución salina isotónica fría en hielo y se despojó parcialmente del tejido muscular seroso utilizando disección roma. Se montaron láminas planas de tejido en cámaras Ussing modificadas con un área de tejido expuesta de 0,64 cm². Se midieron los flujos transepiteliales de ²²Na⁺ (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) a través de los tejidos del colon bañados en ambos lados por 10 ml de solución salina tamponada (pH 7,4) a 37°C y se hicieron circular burbujeando 95% de O₂ - 5% de CO₂. La solución salina patrón contiene los siguientes solutos (en mmol/l): 139,4 Na⁺, 5,4 K, 1,2 Mg²⁺, 123,2 Cl⁻, 21,0 HCO₃⁻, 1,2 Ca²⁺, 0,6 H₂PO₄⁻, 2,4 HPO₄²⁻, y 10 glucosas. La magnitud y la dirección del flujo neto (Jnet Na) se calculó como la diferencia entre los dos flujos unidireccionales (mucosal a seroso, Jms Na y seroso a mucosal, Jsm Na) medido a intervalos de 15 min para un periodo de control de 45 min (por I), en condiciones de cortocircuito. En algunas series, Per I se siguió por un segundo periodo de flujo de 45 min (Per II) para determinar los efectos agudos de los inhibidores de NHE.

9. Ejemplo de referencia 9 del ensayo farmacológico

Modelo farmacodinámico: efecto de los compuestos de ensayo y FAP sobre la consistencia y la forma de las heces de rata. Se proporcionó a las ratas normales un compuesto inhibidor de NHE-3 y opcionalmente un polímero de absorción o retención de fluidos mezclado en su dieta a dosis escaladas. El agua destilada está disponible a voluntad. Los datos clínicos controlados son el peso corporal, la ingesta de alimento, la ingesta de agua, la producción fecal y de orina. Se midieron el Na en orina, el K y la creatinina mediante un Analizador clínico (VetAce; Alfa Wassermann Diagnostic Technologies, LLC, West Caldwell, NJ). Se notificó la consistencia de las heces expelidas en las 24 h después de la administración de cada fármaco o vehículo del siguiente modo: cuando las heces están sin formar, es decir, turbias o líquidas, esto se consideró que era diarrea, y se notificó el porcentaje de diarrea como la relación del número de animales productores de heces sin formar para el número ensayado. Se recogieron todas las heces exactamente después de cada evacuación y se colocaron en un recipiente cubierto preparado para cada animal a fin de evitar que las heces se secaran. Para investigar la duración de la actividad de cada fármaco, las heces recogidas durante cada periodo de 8 h se secaron durante más de 8 h a 70°C en un horno ventilado después que se midiera el peso en seco. Se calculó el contenido del fluido fecal a partir de la diferencia entre el peso en húmedo fecal y el peso en seco. El N y el K fecales se analizaron mediante cromatografía de iones (Dionex) tras la digestión ácida del espécimen de heces.

10. Ejemplo de referencia 10 del ensayo farmacológico

Efecto de los compuestos de ensayo y FAP sobre las ratas CKD. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos (275-300 g; Harlan, Indianápolis, IN) y tienen acceso libre al agua y pienso 5001 de ratas de purina en todo momento. Se llevó a cabo una nefrectomía 5/6 para producir un modelo CRF de resección quirúrgica y se llevó a cabo el estudio del tratamiento 6 semanas después de este procedimiento. En un grupo del control, se proporcionó acceso a ratas CFR al pienso para ratas de Purina; en los grupos tratados, se proporcionó acceso a ratas CFR al pienso para ratas de Purina mezclado con el artículo, es decir, un compuesto inhibidor de NHE-3 y opcionalmente un polímero de absorción o retención de fluidos. El periodo de tratamiento es 30 días. Se controló la tensión arterial sistólica en todos los animales mediante el uso de un tensiómetro de cola (Harvard Apparatus, South Natick, MA). Se sometieron a eutanasia todas las ratas mediante una inyección intraperitoneal de pentobarbital (150 mg/kg de peso corporal), y se recogió la sangre mediante punción cardíaca para la determinación del Na⁺ en suero (analizador químico Roche Hitachi Modular P800; Roche Diagnostics, Indianápolis, IN) y la determinación de la creatinina (kit 555A; Sigma Chemical, St. Louis, MO). Se determinaron también el sodio y la creatinina en un espécimen de orina recogido durante 24 h inmediatamente antes de la eutanasia.

11. Ejemplo de referencia 11 del ensayo farmacológico

Efecto de los compuestos de ensayo sobre la acumulación de fluido intestinal en ratones lactantes. Ratones lactantes Harlan Sprague-Dawley (ICR-HSD) del Institute of Cancer Research, de 2 a 4 días de edad (2.161.0 g), se dosificaron por vía oral con 0,1 ml de solución de ensayo (vehículo (1 mmol/l HEPES) o inhibidor de NHE disuelto en el vehículo). Tras la dosificación, los ratones se mantuvieron a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se sacrificaron, se calcularon los pesos intestinales y corporales medido, y una relación del peso intestinal al peso corporal restante. Una relación de 0,0875 representa una unidad de actividad de ratón, indicando una acumulación de fluido significativa en el intestino.

12. Ejemplo de referencia 12 del ensayo farmacológico

Determinación de la capacidad de absorción de agua. Este ensayo se diseñó para medir la capacidad de un polímero de absorber una solución salina al 0,9% frente a una presión de 50g/cm² o 5 kPa. El superabsorbente se coloca en un cilindro de plástico que tiene una tela de pantalla como fondo. Un peso que proporciona la presión deseada se coloca en la parte superior. La disposición del cilindro se coloca a continuación sobre una fuente de líquido. El superabsorbente se remoja durante una hora, y la capacidad de absorción se determina en g/g.

Este principio de ensayo se describe en la norma EDANA ERT 442 de la European Disposables And Nonwovens Association (EDANA) - *Determinación gravimétrica de la absorción a presión o Absorbencia bajo carga* (AUL) o en el

ensayo AUL que se encuentra en la columna 12 de la patente de Estados Unidos n.º 5.601.542. Se puede usar cualquiera de estos dos métodos, o el método simplificado descrito a continuación.

Equipo:

- 5 • Un cilindro de plástico que tiene una tela de pantalla fabricada de acero o nylon pegado al fondo. La tela puede tener aberturas de malla de 36 µm (designadas "malla 400"), o, en cualquier caso, más pequeñas que las partículas ensayadas más pequeñas. El cilindro puede tener un diámetro interno de 25,4 mm y una altura de 40 mm. Se puede usar también un cilindro más grande, tal como el aparato en la norma ERT 442 de EDANA -
- 10 *Determinación gravimétrica de la absorción a presión.*
- Un pistón o disco separador de plástico con un diámetro ligeramente más pequeño que el diámetro interno del producto. Para una taza con un diámetro interno de 25,4 mm, el disco puede tener una anchura de 25,2 mm, 8 mm de altura, y un peso de aproximadamente 4,4 g.
- 15 • Un peso que ejerce una presión de 50 g/cm² sobre el superabsorbente (en combinación con el pistón). Para un cilindro con un diámetro interno de 25,4 mm (= 5,067 cm²) y un pistón de 4,4 g, el peso debe tener una masa de 249 g.
- Placa de filtro de vidrio o cerámica (porosidad = 0). La placa tiene al menos 5 mm de altura, y tiene un diámetro más grande que el cilindro.
- Papel de filtro con un diámetro más grande que el cilindro. Tamaño de poro <25 µm.
- 20 • Placa Petri o bandeja
- Solución de NaCl al 0,9%

Procedimiento:

- 25 • Colocar la placa de filtro de vidrio en una placa Petri, y colocar un papel de filtro sobre la parte superior.
- Rellenar la placa Petri con una solución de NaCl al 0,9% - hasta el borde de la placa del filtro.
- Pesar una muestra de superabsorbente que corresponde a una cubierta de 0,032 g/cm² sobre la tela de pantalla del cilindro (=0,16 g para un cilindro con un diámetro interno de 25,4 mm). Registrar el peso exacto de la muestra (A). Distribuir cuidadosamente la muestra sobre el tejido de la pantalla.
- 30 • Colocar el pistón de plástico sobre la parte superior de la muestra distribuida y pesar el ensamblaje del cilindro (B). A continuación montar el peso sobre el pistón.
- Colocar el ensamblaje sobre el papel de filtro, y dejar que el superabsorbente se remoje durante 60 minutos.
- Retirar el peso, y pesar el ensamblaje con el superabsorbente hinchado (C).
- Calcular la AUL en g/g de acuerdo con esta fórmula: C - B.

35 13. Ejemplo de referencia 13 del ensayo farmacológico

Modelo farmacodinámico: efecto de los compuestos de ensayo sobre el contenido de agua fecal. Ratas Sprague Dawley hembras normales (Charles-River laboratories international, Hollister, CA), de 7-8 semanas de edad con un peso corporal de 175 - 200 g se aclimataron durante al menos 3 días antes de proceder a los experimentos. Se proporcionó a los animales alimento (Harlan Teklad 2018c) y agua a voluntad a lo largo del experimento. Los animales se agruparon aleatoriamente con 6 ratas por grupo.

45 Se iniciaron los experimentos dosificando por vía oral los compuestos de ensayo a 3 mg/kg en un volumen de 10 ml/kg. Las ratas del grupo del control se sondaron con el mismo volumen del vehículo (agua). Tras la dosificación, se colocaron las ratas en jaulas metabólicas durante 16 h (durante la noche). Se controlaron el alimento y el consumo de agua. Después de dieciséis horas, se recogieron las heces y la orina. Se midió el porcentaje de agua fecal pesando las muestras fecales antes y después del secado.

50 En la Tabla 11 se muestran los datos representativo del % de contenido de agua fecal (los datos se expresan como promedios, con 6 animales por punto de datos). Se evaluaron las diferencias entre el control y los grupos tratados mediante ANOVA unidireccional y pruebas a posteriori de Dunnet. Los resultados son significativos si p < 0,05.

Tabla 11			
Ejemplo (de referencia)	% de agua fecal	% de agua fecal (% del control)	Significativo?
224	65%	125%	Y
234	58%	117%	Y
239	58%	114%	Y
178	59%	118%	Y
237	60%	120%	Y
238	60%	121%	Y
177	60%	121%	Y

244	61%	118%	Y
236	64%	128%	Y
250	60%	120%	Y
200	62%	124%	Y
201	63%	127%	Y
202	63%	134%	Y
203	61%	130%	Y

14. Ejemplo de referencia 14 del ensayo farmacológico

5 *Modelo farmacodinámico: efecto de los compuestos de ensayo sobre los niveles de sodio en orina.* Se anticipa que la reducción de la absorción del sodio del intestino se reflejará en niveles reducidos de sodio en la orina. Para ensayar esto, se repitieron los protocolos en el Ejemplo de referencia 13, pero se recogió la orina además de las heces. Se analizaron los niveles de sodio en orina mediante cromatografía de iones (CI) y se corrigió la cantidad de sodio excretada en la orina para determinar las variaciones en la ingesta de sodio midiendo el consumo de alimento. Además, los compuestos de ensayo se administraron a varios niveles de dosis para demostrar una relación de respuesta a la dosis. Como se muestra en las Figuras 3A y 3B para los Ejemplos 201, 244, y 260, donde las ratas excretan aproximadamente la mitad del sodio que consumen en la orina, en las ratas tratadas con dosis crecientes de inhibidor de NHE-3, la cantidad de sodio excretada en la orina disminuye significativamente y de forma dependiente de la dosis.

15. Ejemplo de referencia 15 del ensayo farmacológico

15 *Modelo farmacodinámico: efecto dependiente de la dosis del compuesto de ensayo sobre el contenido de agua fecal.* Se controlaron las ratas para la determinación del contenido de agua fecal como en el Ejemplo de referencia 13 y se administró el compuesto de ensayo a varios niveles de dosis para demostrar una relación de respuesta a la dosis. Como se muestra en la figura 4, en las ratas tratadas con dosis crecientes de inhibidor de NHE-3 ensayado (es decir, Ejemplo 87), el contenido de agua fecal aumentó significativamente y de forma dependiente de la dosis.

16. Ejemplo de referencia 16 del ensayo farmacológico

25 *Modelo farmacodinámico: Adición de un polímero absorbente de fluidos al pienso.* Se controlaron las ratas para la determinación del contenido de agua fecal como en el Ejemplo de referencia 13, con la adición de un segundo grupo que fue alimentado con pienso con la adición de 1% de psilio a su dieta. Además del agua fecal y del sodio en orina, se controló la forma fecal sobre una escala de 1-5, donde 1 es un aglomerado normal, 3 indica aglomerados blandos y sin formar, y 5 indica heces acuosas. Como se indica en las Figuras 5A, 5B y 5C, suplementar la dieta con psilio dio como resultado una ligera reducción de la forma de las heces fecales, pero sin afectar la capacidad del compuesto de ensayo (es decir, el Ejemplo 224) para aumentar el contenido de agua fecal o disminuir el sodio en orina.

17. Ejemplo de referencia 17 del ensayo farmacológico

35 *Modelo farmacodinámico: efecto de los compuestos de ensayo sobre la hipersensibilidad visceral inducida por estrés agudo en ratas Wistar hembras.* Se prepararon ratas Wistar hembras que pesaban 220 - 250 g para electromiografía. Se anestesiaron los animales y se implantaron tres pares de electrodos de alambre de nicromo bilateralmente en los músculos estriados a 3 cm, lateralmente de la línea intermedia. Los extremos libres de los electrodos se exteriorizaron sobre la parte posterior del cuello y se protegieron por un tubo de vidrio unido a la piel. Los registros electromiográficos (EMG) se comenzaron 5 días después de la cirugía. Se registró la actividad eléctrica de los músculos estriados abdominales con una máquina electromiográfica (Mini VIII; Alvar, París, Francia) usando una constante de tiempo corta (0,03 s) para eliminar las señales de frecuencia baja (<3 Hz).

45 Estrés de restricción parcial (PRS), se llevó a cabo un estrés relativamente suave, del siguiente modo. En resumen, los animales se anestesiaron ligeramente con etil-éter, y sus extremidades delanteras superiores libres y el tronco torácico se envolvieron en un arnés de confinamiento de cinta adhesiva para restringir, pero no evitar sus movimientos corporales y se colocaron en su jaula durante 2 horas. Los animales del control con estrés falso se anestesiaron, pero no se envolvieron. Se realizó el PRS entre las 10:00 y las 12:00 AM.

50 Se llevó a cabo la distensión colorrectal (CRD) del siguiente modo: las ratas se colocaron en un túnel de plástico, donde no se las permitió moverse o escapar durante 3 días consecutivos (3 h/día) antes de cualquier CRD. El globo utilizado para la distensión tenía 4 cm de longitud y se había preparado a partir de un preservativo de látex insertado en el recto a 1 cm del ano y fijado en la cola. El globo, conectado a un baróstato se infló progresivamente por etapas de 15 mm de Hg, a partir de 0, 15, 45 y 60 mm de Hg, cada etapa de inflado tardó 5 min. Se llevó a cabo la CRD a T + 2h15 como una medida de la hiperalgesia visceral inducida por PRS ± compuesto o vehículo de ensayo. Para

determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos de ensayo sobre la hipersensibilidad visceral inducida por estrés, se administraron los compuestos de ensayo 1 h antes de la CRD en 6 grupos de 8 ratas hembras. Para cada parámetro estudiado (el número de contracciones abdominales por cada periodo de 5 min durante la distensión rectal) los datos se expresaron como promedio \pm SEM. Se llevaron a cabo las comparaciones entre los diferentes tratamientos utilizando un análisis de varianza (ANOVA) seguido por una prueba a posteriori de Dunnett. El criterio para la significancia estadística es $p < 0,05$.

La Figura 6 muestra los resultados de esta prueba utilizando el compuesto ilustrado en el Ejemplo 224 dosificado por vía oral a 10 mg/kg y muestra que a 45 y 60 mm de Hg, la inhibición de NHE-3 en ratas reduce sorprendentemente la hipersensibilidad visceral a la distensión ($p < 0,05$).

18. Ejemplo de referencia 18 del ensayo farmacológico

Modelo farmacodinámico: efecto de los compuestos de ensayo sobre los niveles de sodio fecal. Se anticipa que la reducción de la absorción del sodio del intestino se reflejará en niveles reducidos de sodio en la orina. Para ensayar esto, se repitieron los protocolos en el Ejemplo de referencia 13. Tras el secado de las heces para determinar el contenido de agua, se añadió HCl 1M a las heces molidas secas hasta una concentración de 50 mg/ml y se extrajo a temperatura ambiente en un rotador durante 5 días. Se analizó el contenido de sodio mediante cromatografía de iones (Cl). Como se muestra en las Figuras 7A y 7B para el ejemplo 224, en las ratas tratadas con un inhibidor de NHE-3, la cantidad de sodio excretado en las heces es significativa ($p < 0,05$ mediante el test de la t).

19. Ejemplo de referencia 19 del ensayo farmacológico

Determinación del compuesto que permanece en las heces. Se sondaron por vía oral ratas Sprague-Dawley con el artículo de ensayo. Se seleccionó una dosis baja de compuesto (0,1 mg/kg) de tal manera que las heces permanecieran sólidas y prácticas para recogerse. Para los Ejemplos 202 y 203, se dosificaron tres ratas, y la siguiente dosificación de los compuestos, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas durante 72 h. Después de 72 horas, se recuperaron las muestras fecales y se secaron durante 48 horas. Las muestras fecales secas se hasta una forma de polvo, y para cada rata, se extrajeron 10 réplicas de muestras de 50 mg con acetonitrilo. Se retiraron los materiales insolubles mediante centrifugación y se analizaron los sobrenadantes mediante CL/EM/EM y se compararon frente a una curva patrón para determinar la concentración del compuesto. Se determinó la cantidad de compuesto dosificado realmente mediante el análisis de CL/EM/EM de las soluciones de dosificación. Se comparó la cantidad total de compuesto presente en las muestras fecales de 72 horas con la cantidad total de compuesto dosificado, y se notificó como porcentaje de la dosis total recuperada. En la tabla 12 se muestran los resultados, que demuestran una recuperación casi cuantitativa de los Ejemplos 202 y 203 en muestras fecales de 72 horas.

Tabla 12

Recuperación de compuestos dosificados a partir de muestras fecales de 72 horas		
	% de recuperación \pm SD	
	Ejemplo 202	Ejemplo 203
Rata 1	93,8 \pm 11,8	100,3 \pm 6,7
Rata 2	90,5 \pm 5,5	75,8 \pm 8,2
Rata 3	92,4 \pm 10,6	104,4 \pm 7,1

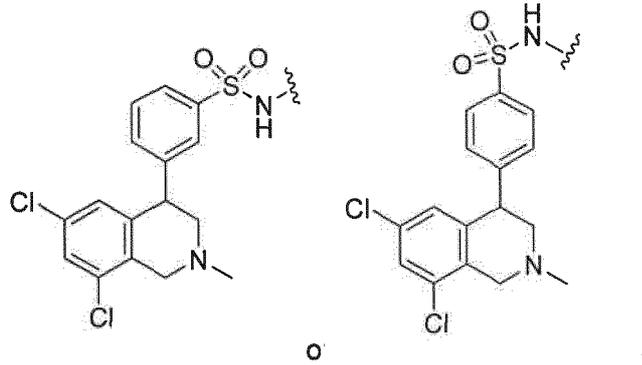
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (X):

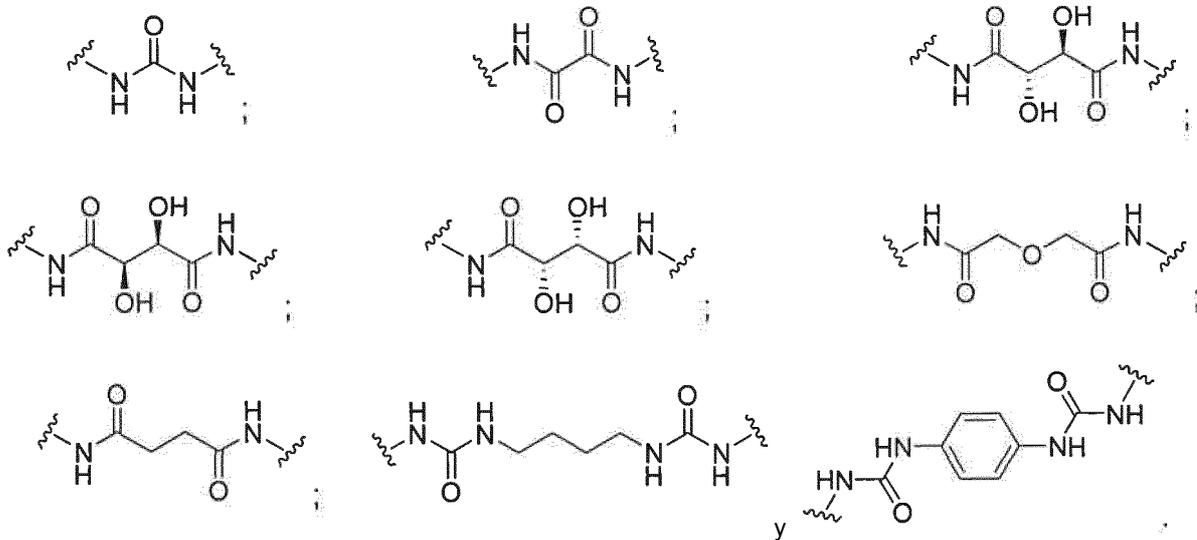
5 Núcleo(L-NHE)_n (X)

en la que:

10 n es 2;
NHE tiene una de las siguientes estructuras:

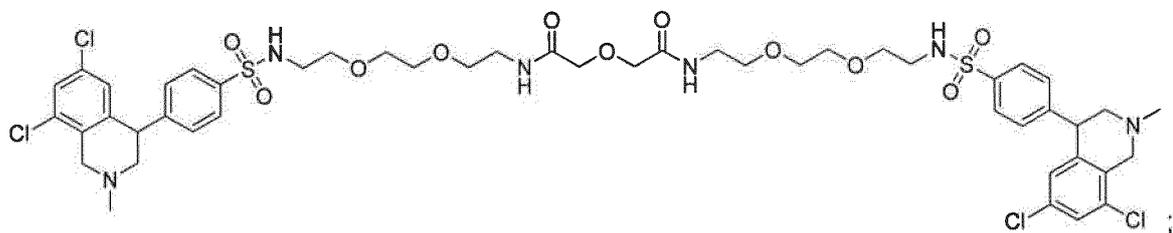
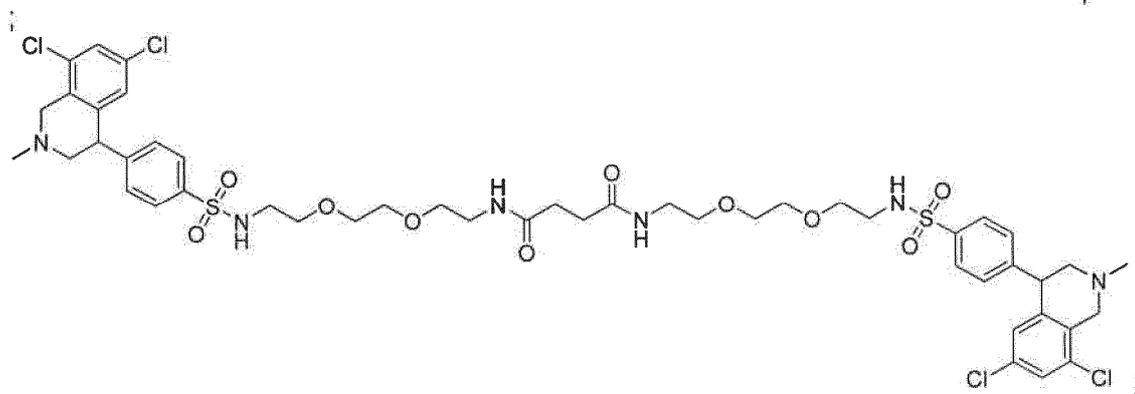
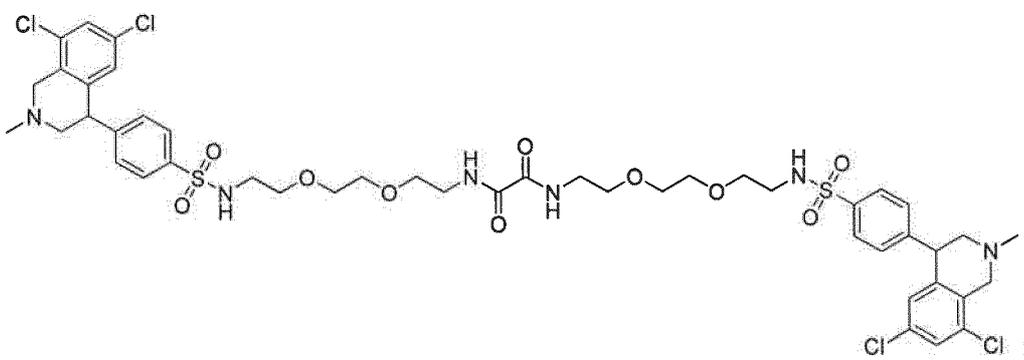
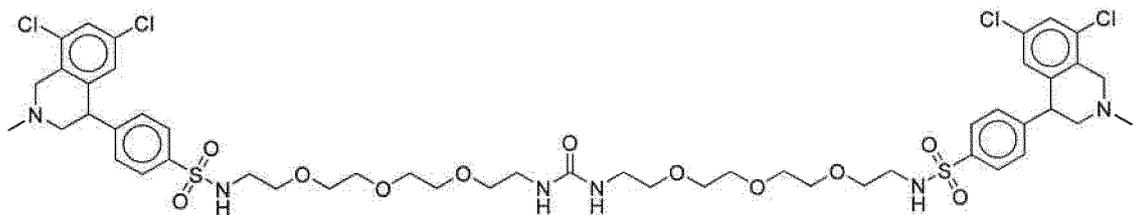
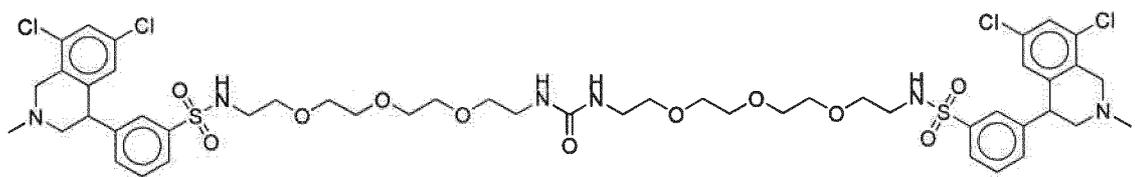


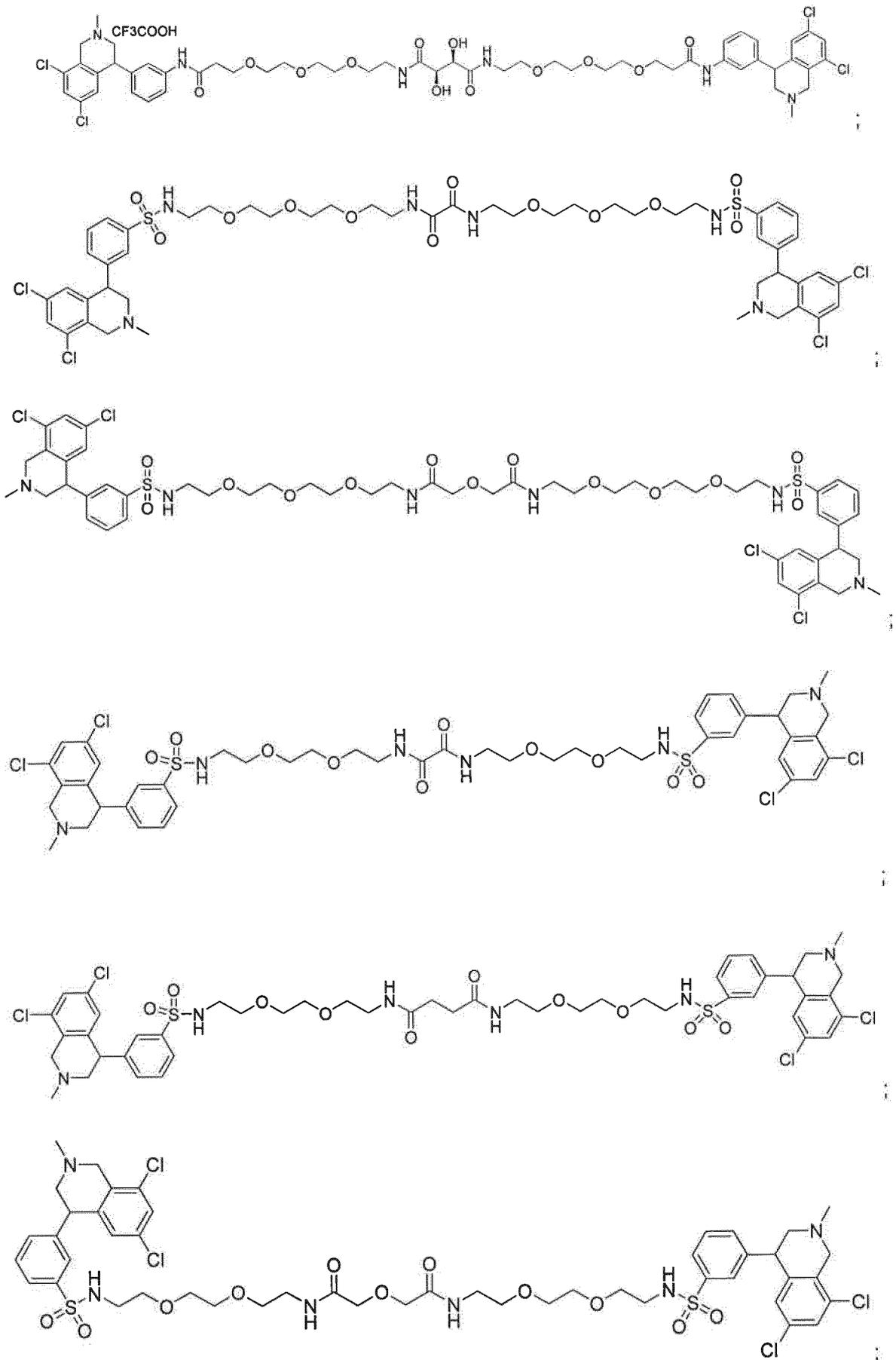
15 L es un enlazador de polialquilenglicol; y el núcleo se selecciona entre el grupo que consiste en:

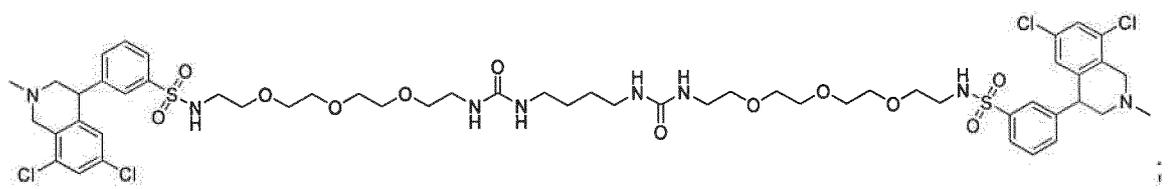
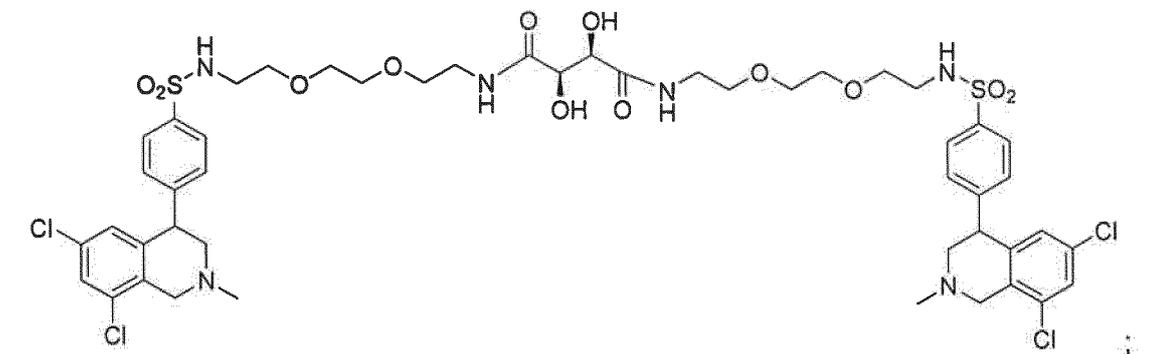
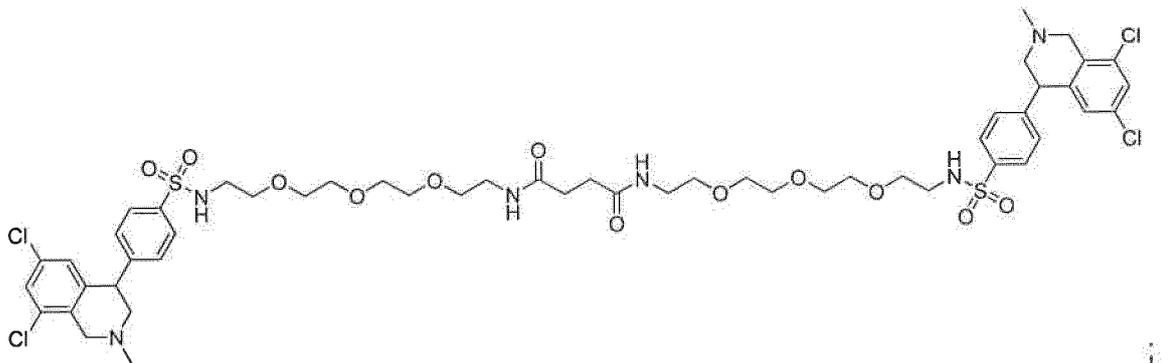
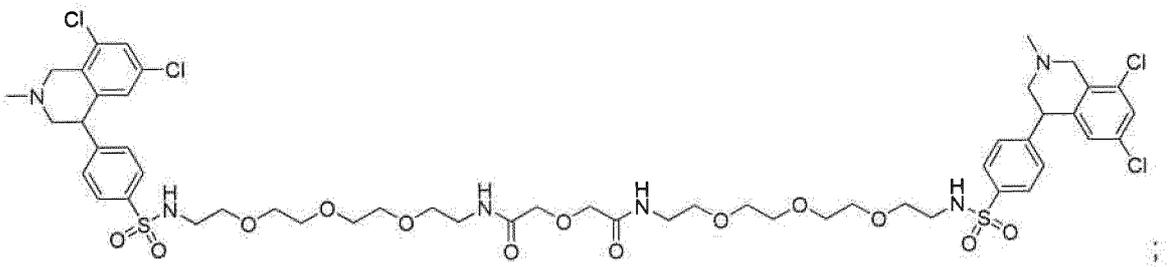
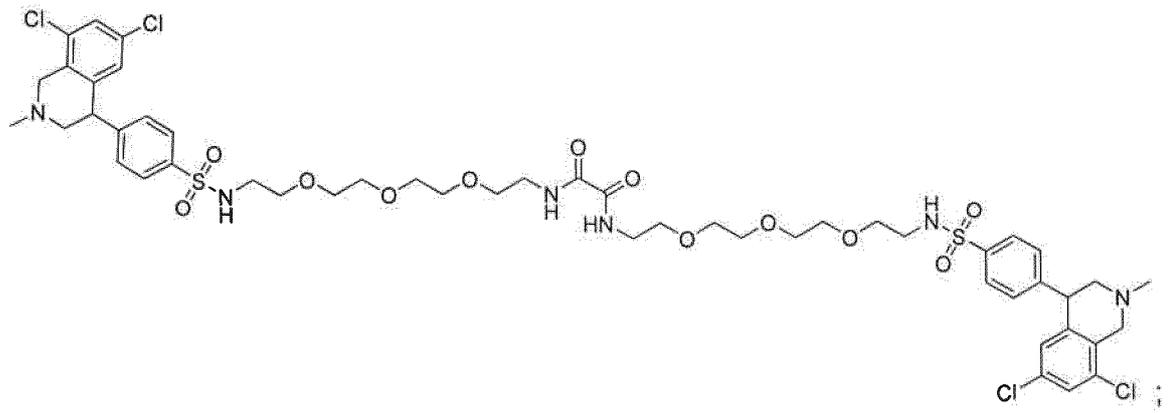


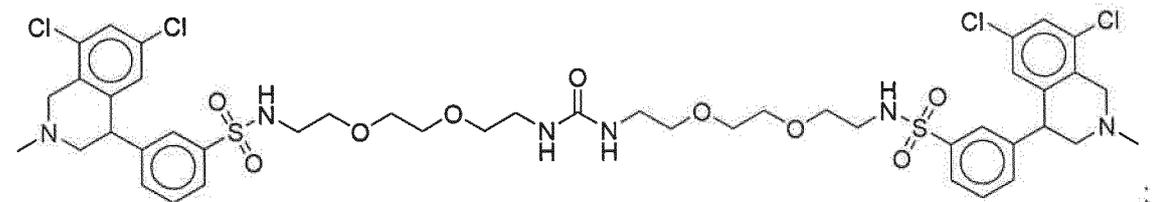
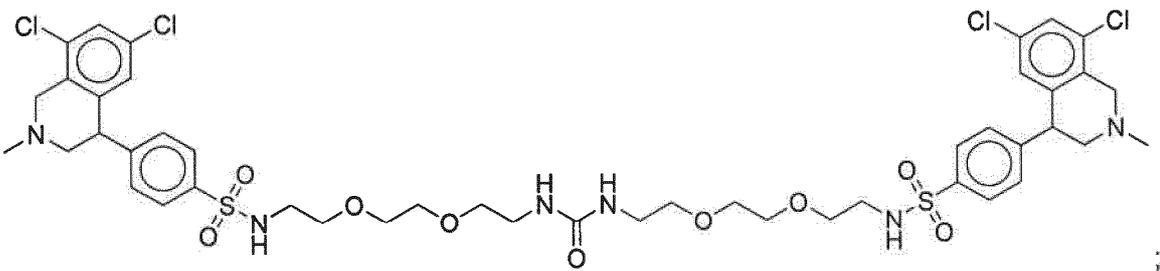
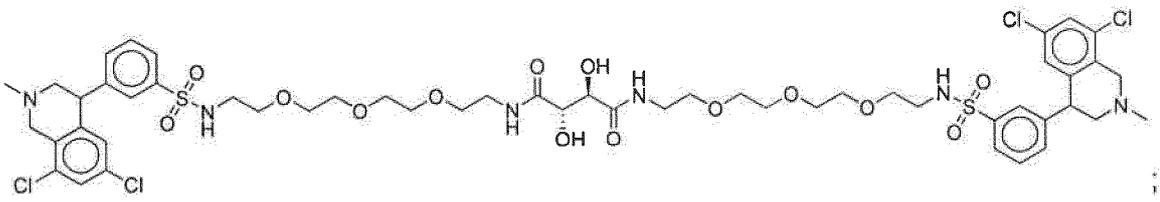
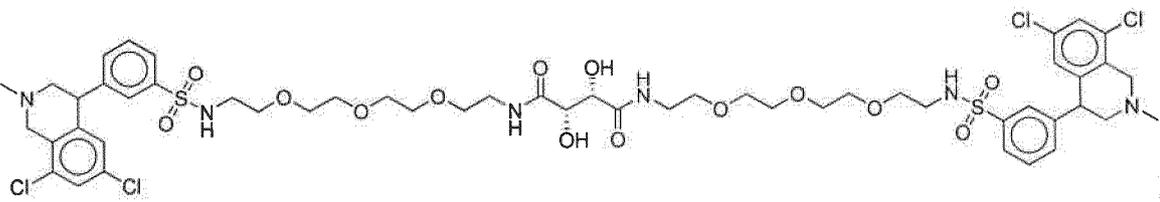
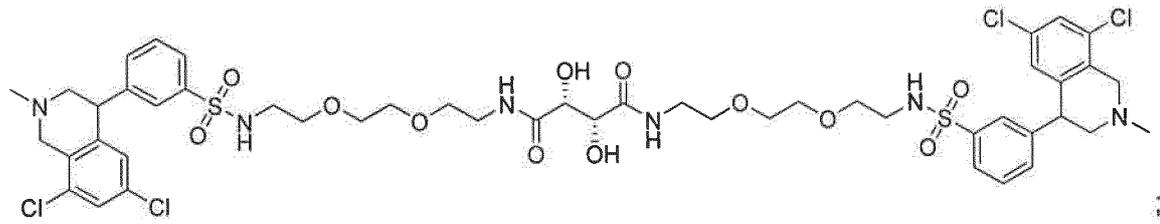
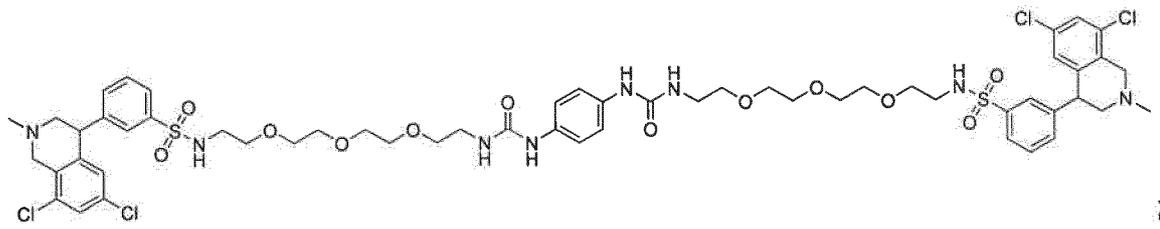
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que L es un enlazador de polietilenglicol.

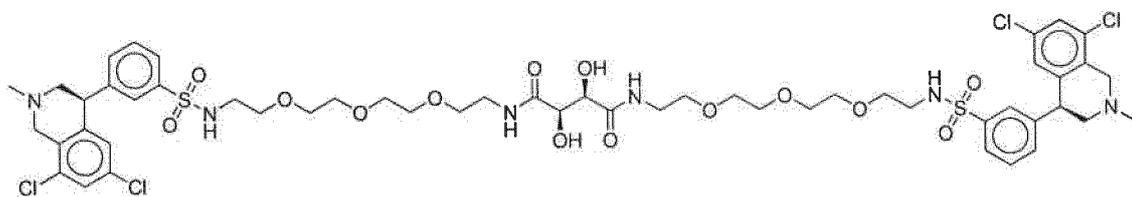
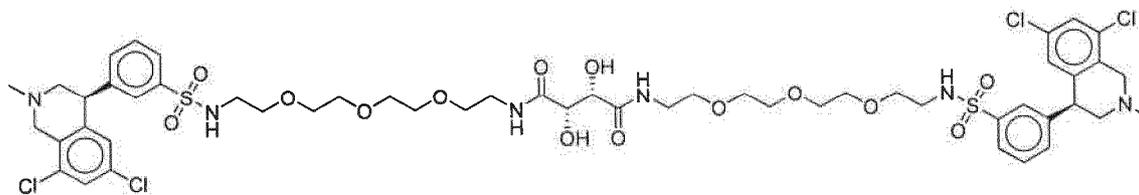
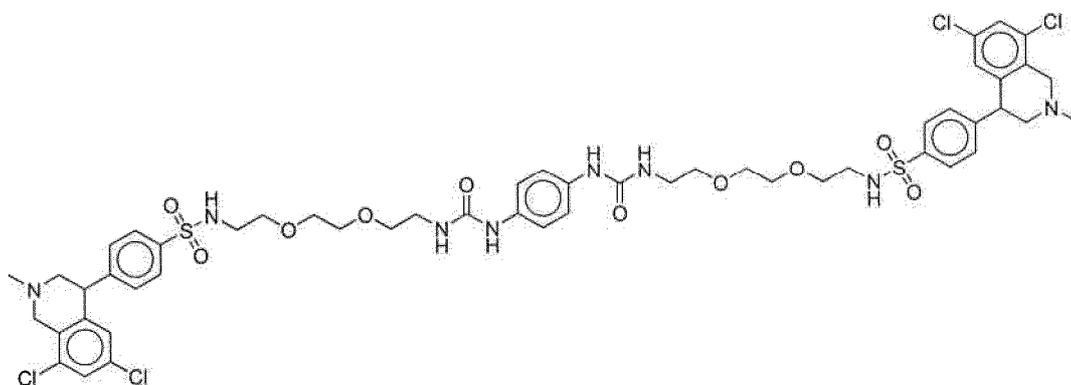
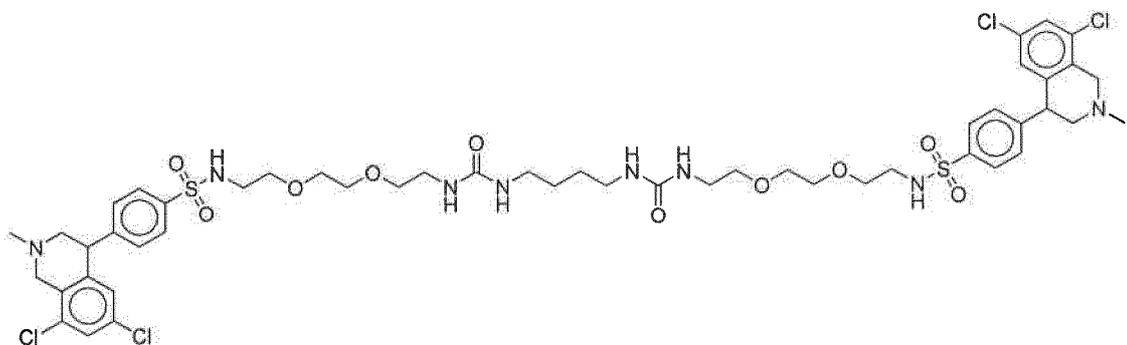
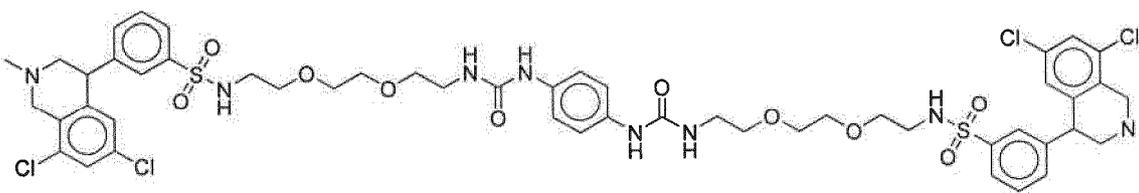
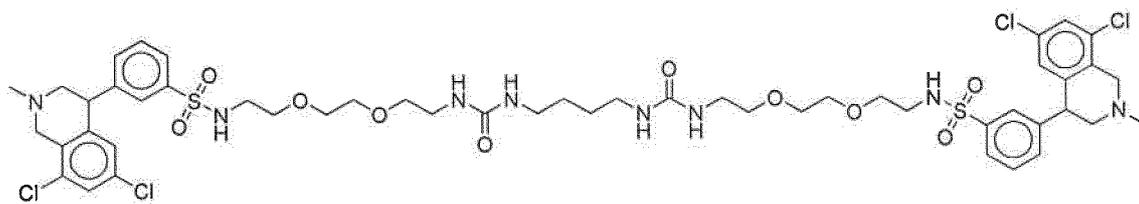
25 3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en las que el compuesto se selecciona entre:

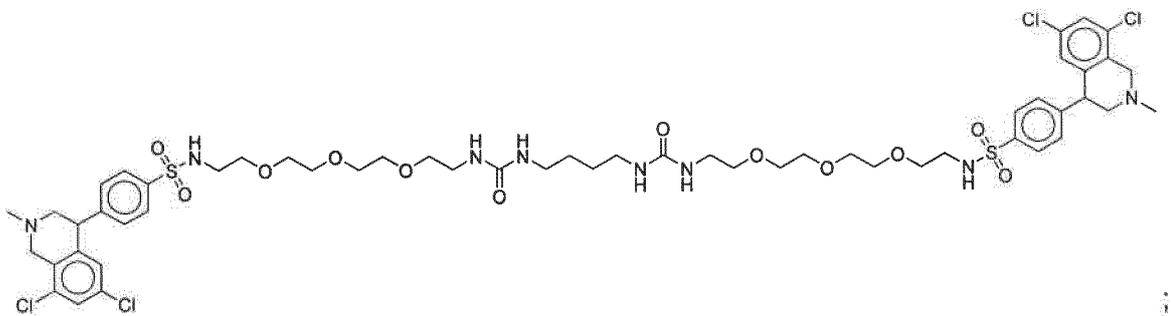
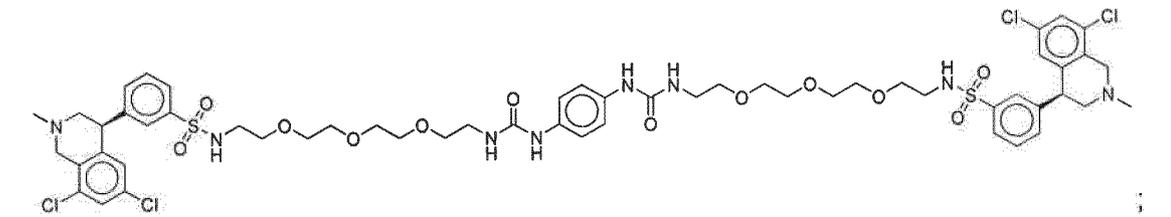
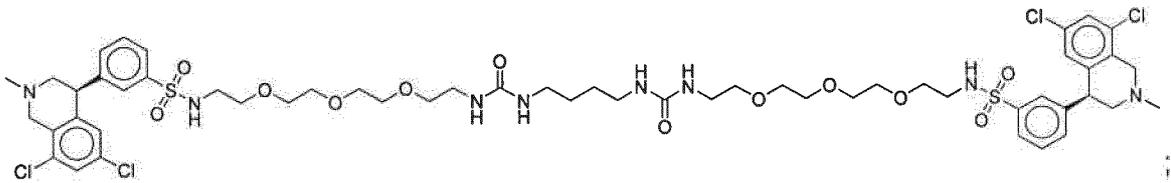
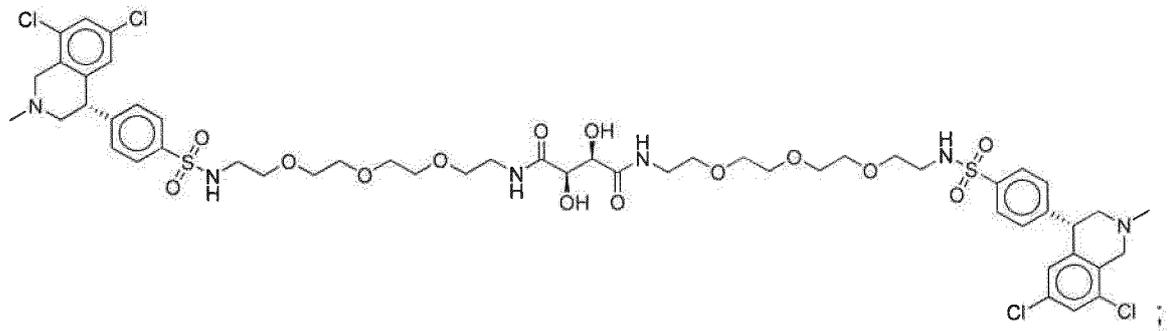
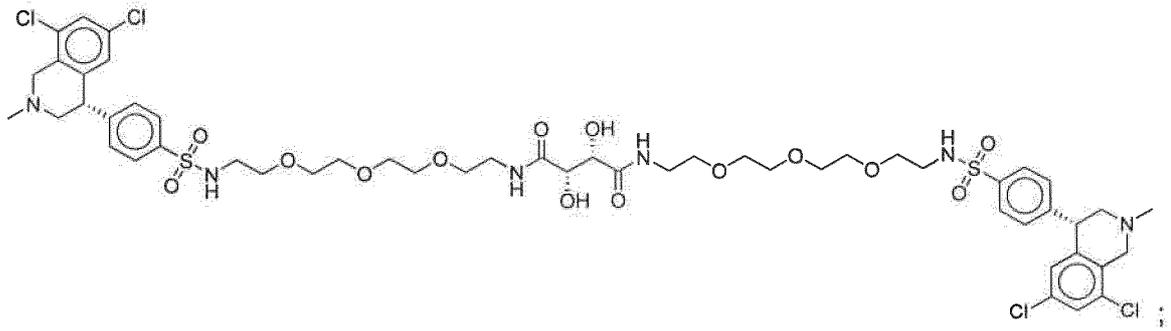


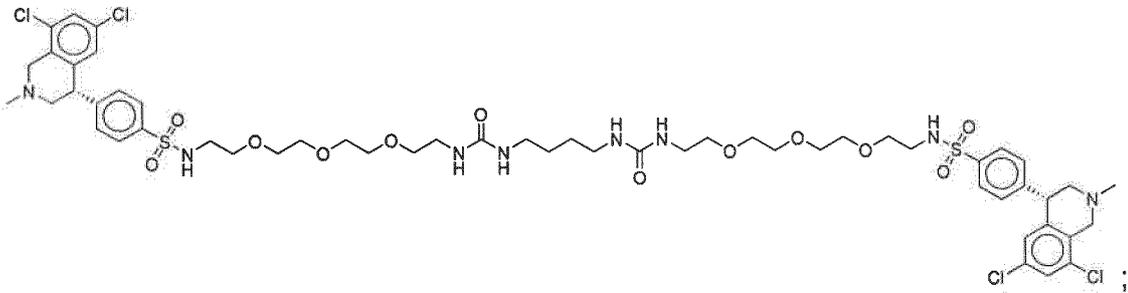
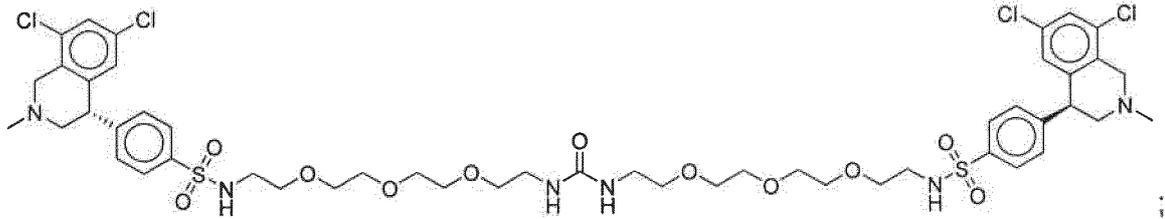
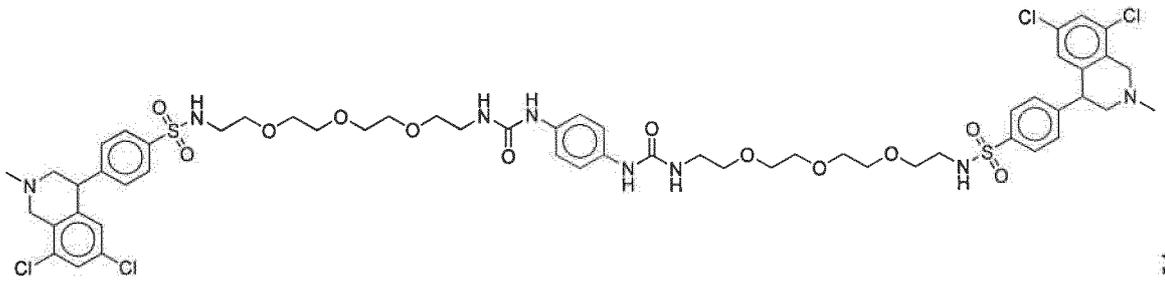






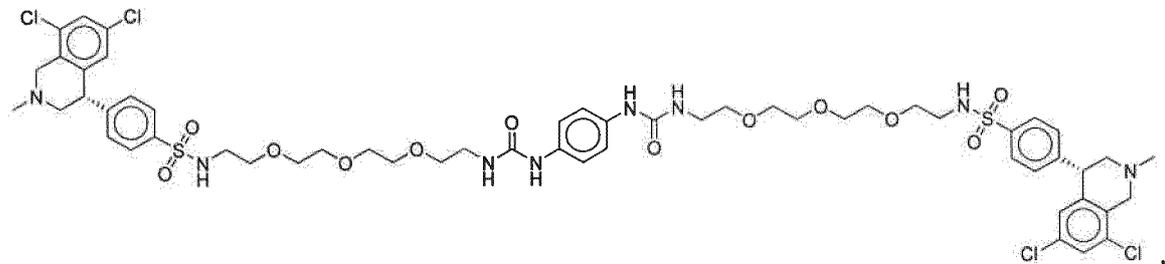






5

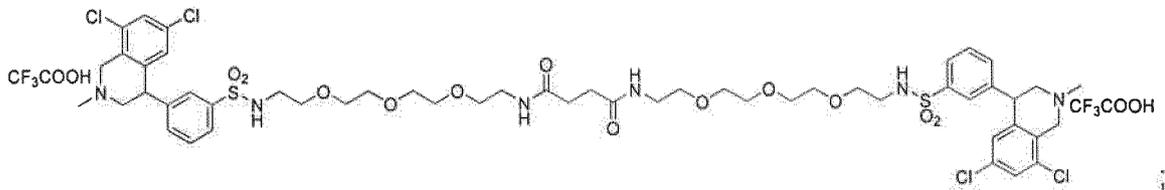
y



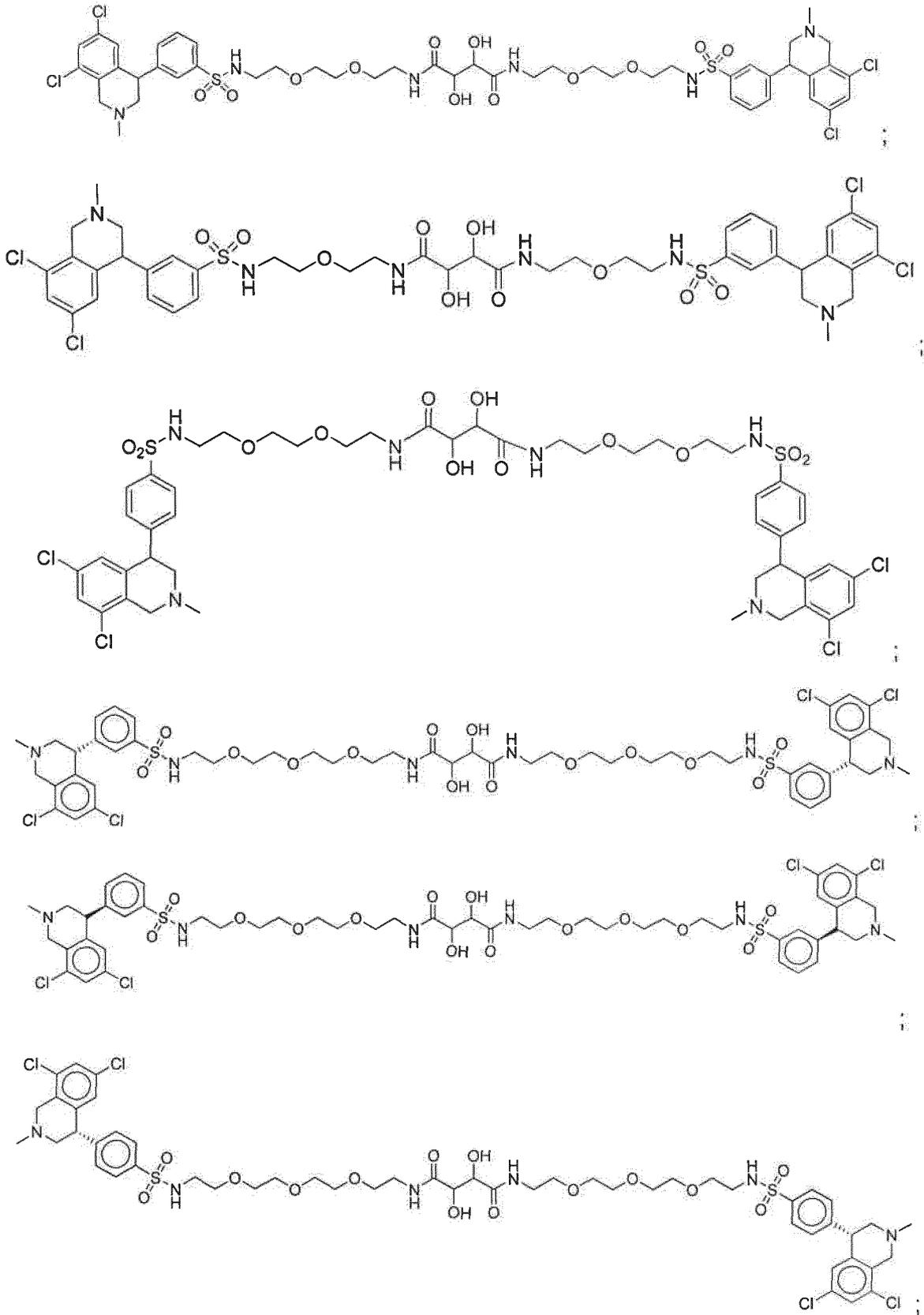
10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

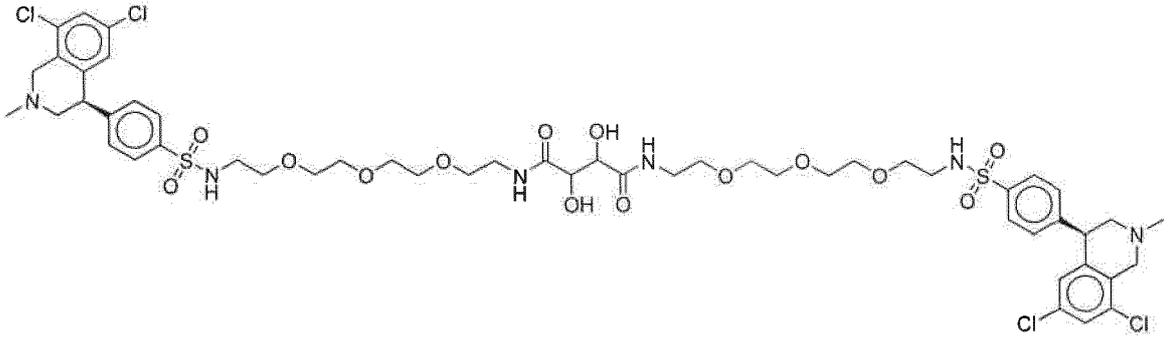
4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en las que el compuesto se selecciona entre:



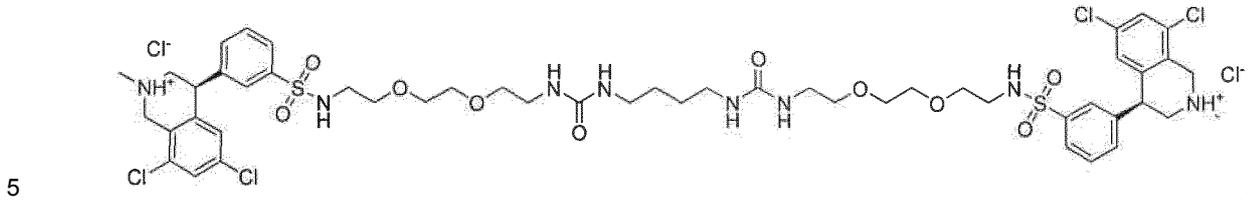
15



y



6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en las que el compuesto es



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

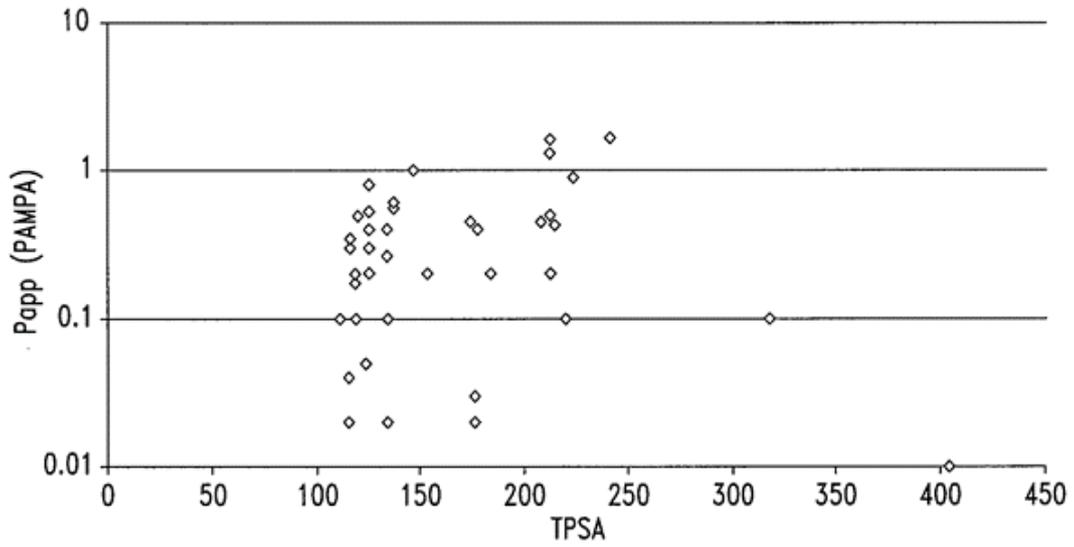
10 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

15 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal terminal.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

20 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento del estreñimiento asociado a fibrosis quística.

Relación entre tPSA y la permeabilidad (P_{app} , como se midió en el ensayo PAMPA) de compuestos de ejemplo



P_{app} se notifica como $A \rightarrow B$, $\text{cm/s} \times 10^{-6}$, y tPSA en (\AA^2)

FIG. 1

Contenido de agua del ciego y el colon tras la administración oral de Compuestos de ejemplo

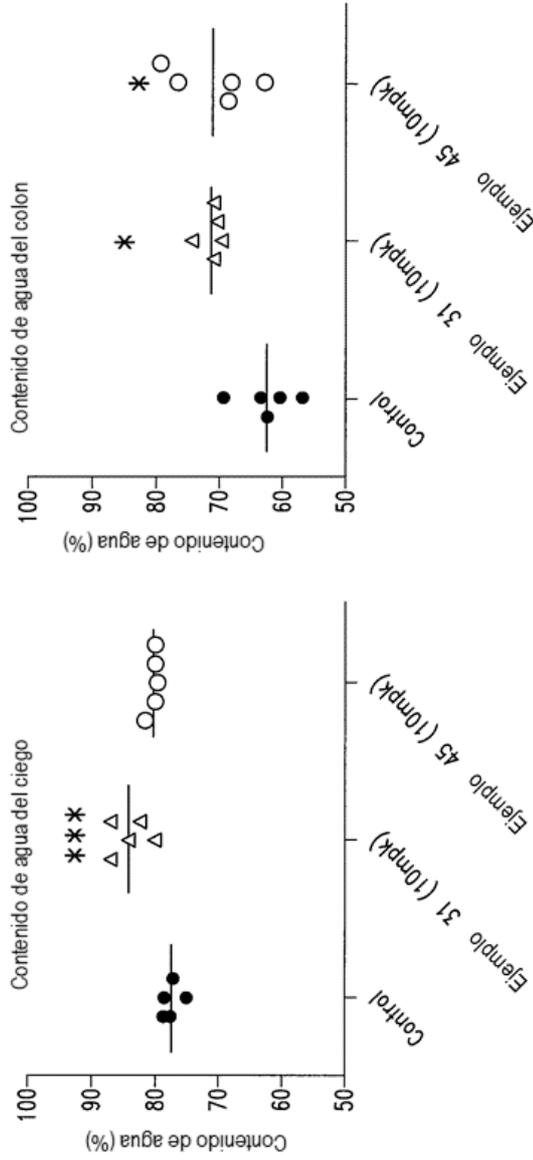


FIG. 2A

FIG. 2B

Las ratas se dosificaron oralmente con 10 mg/kg de compuesto (Ejemplo o control). Tras 6 horas, se extrajo el contenido del ciego y del colon, se pesó y se secó, y se determinó el % de agua del contenido.

*, P < 0,05 y ***, P < 0,01, comparado con el control en un análisis ANOVA

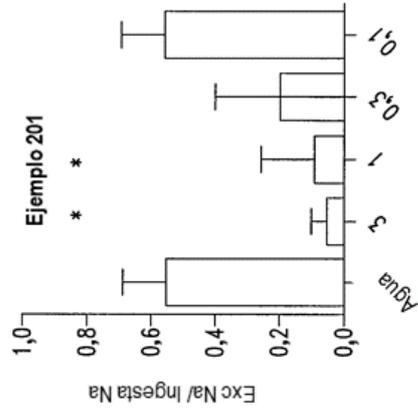


FIG. 3B

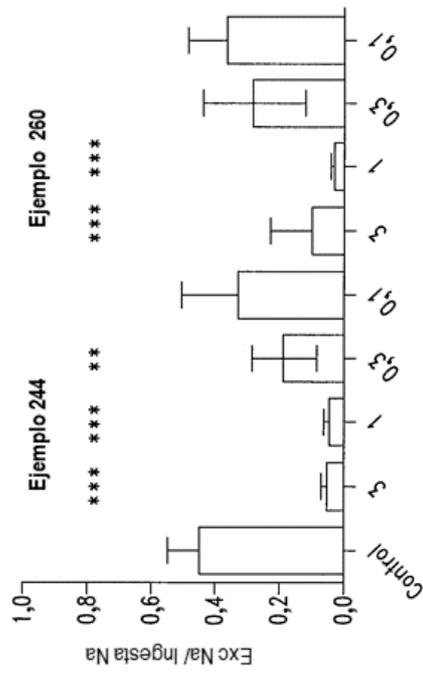


FIG. 3A

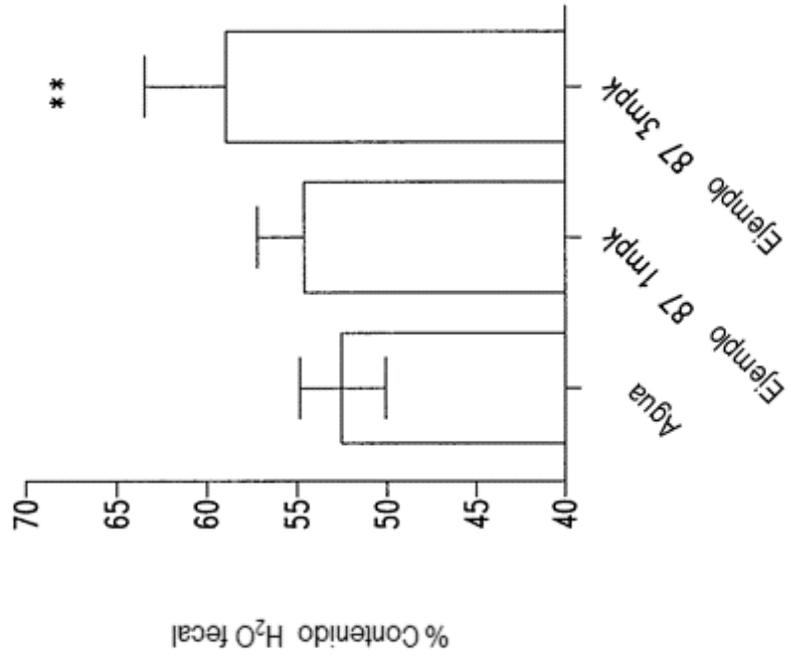


FIG. 4

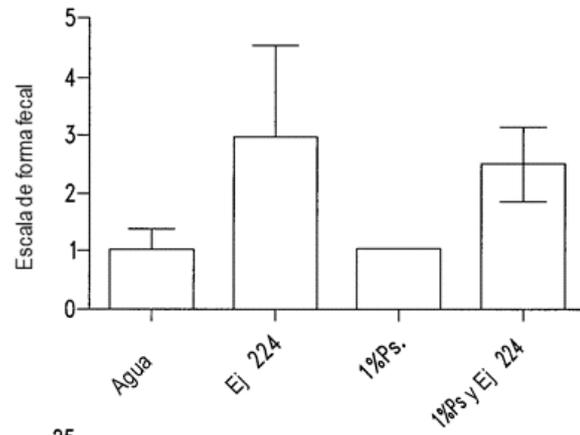


FIG. 5A

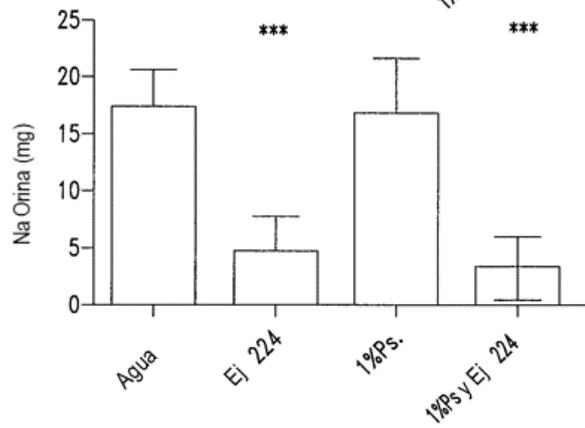


FIG. 5B

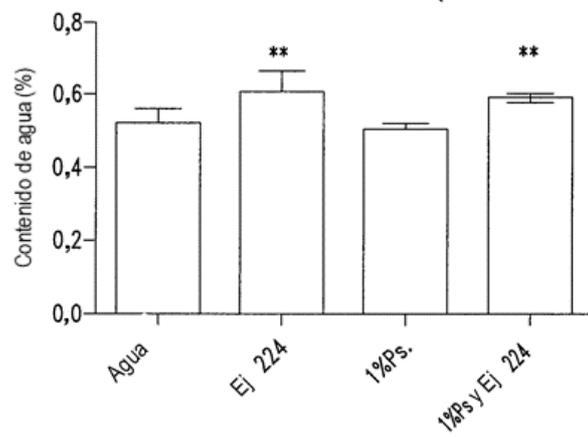


FIG. 5C

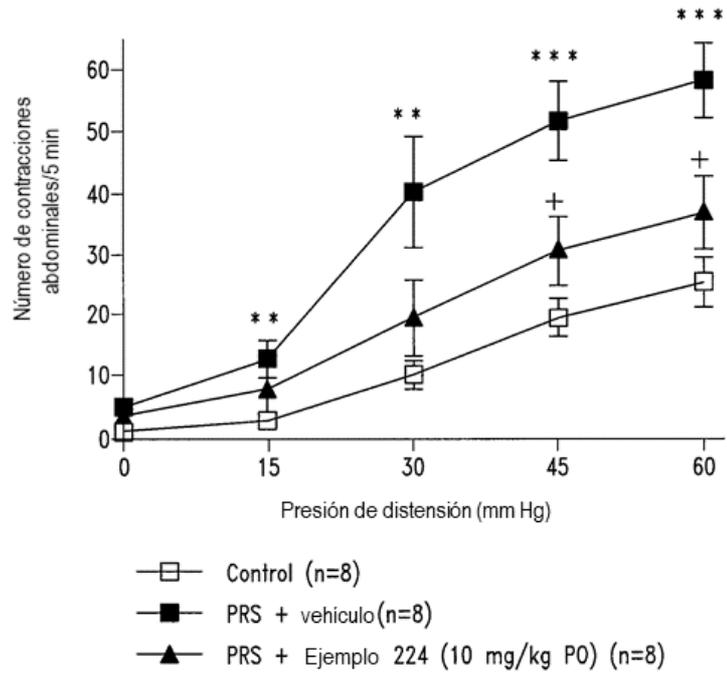


FIG. 6

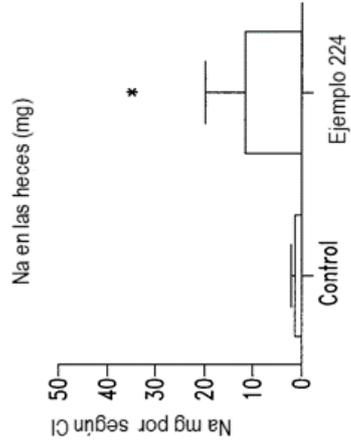


FIG. 7B

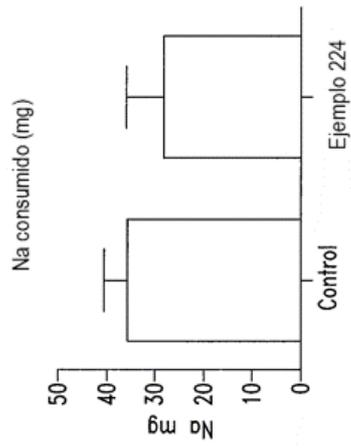


FIG. 7A