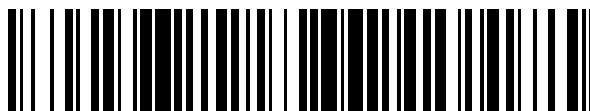


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 893**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/28** (2006.01)  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07C 53/18** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**A61K 31/66** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2015 PCT/EP2015/069152**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17028927**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2015 E 15760394 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3298022**

54 Título: **Nuevas fenoxiacetamidas anilladas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.02.2020**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:  
**HECKEL, ARMIN;  
HAMPRECHT, DIETER;  
KLEY, JOERG y  
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 739 893 T3

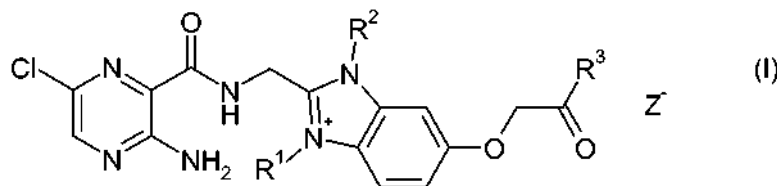
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevas fenoxiacetamidas anilladas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y Z<sup>-</sup> tienen uno de los significados que se indican en la memoria descriptiva o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al uso de los compuestos de fórmula (I) como un medicamento, a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), así como a combinaciones de medicamentos que contienen uno o más compuestos de fórmula (I).

15 Antecedentes de la invención

Los documentos de Patente WO2011079087, WO2015007516, WO2015007519, y WO2015007517 desvelan amidas del ácido 3,5-diamino-6-halo-pirazina-2-carboxílico de estructura relacionada que muestran actividad inhibidora de ENaC (Canal de sodio epitelial).

20 Venanzi enseña que el grupo amino en la posición 5 del resto de pirazina de la amilorida y sus análogos es esencial para la estabilidad del complejo de bloqueo con ENaC (Venanzi *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35 (9), 1643-1649).

25 El problema de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales para uso terapéutico para el tratamiento de procesos fisiopatológicos tratables mediante el bloqueo de un canal de sodio epitelial, en particular para tratamiento de los pulmones y las vías aéreas.

30 Tales compuestos serían potentes inhibidores de ENaC. Los valores de CI<sub>50</sub> adecuados determinados en el ensayo de Cámara de Ussing son por lo general inferiores a 30 mM.

35 Además, tales compuestos deberían exhibir una baja permeabilidad que es beneficiosa para el tratamiento tópico del pulmón. Los valores adecuados de permeabilidad determinados en el ensayo de células CALU-3 son por lo general inferiores a 6 x 10<sup>-7</sup> cm/s.

40 Además, tales compuestos deberían tener una alta solubilidad en medios acuosos que son beneficiosos para la administración por inhalación de una solución acuosa. Los valores de solubilidad adecuados en tampones acuosos con un valor de pH fisiológicamente aceptable son un 2 % o superior.

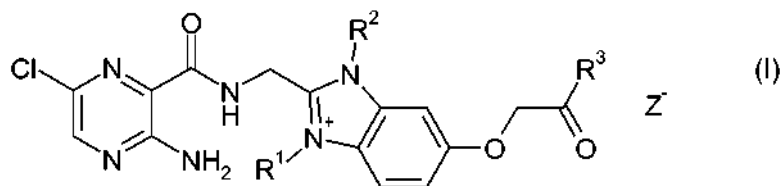
Además, tales compuestos deberían tener una alta estabilidad hidrolítica en medios acuosos que son beneficiosos para la administración por inhalación de una solución acuosa.

45 Además, tales compuestos deberían inhibir *in vivo* la reabsorción de agua en el pulmón tras administración tópica. La administración pulmonar tópica de dosis farmacológicamente activas de los compuestos de la presente invención no debería, o solo debería hacerlo en baja medida, aumentar los niveles en plasma de aldosterona.

50 Sorprendentemente, se ha descubierto que los derivados del ácido 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico reivindicados que no poseen un grupo amino en la posición 5 del resto de pirazina son potentes inhibidores de ENaC y poseen además las características adicionales que se han perfilado anteriormente.

Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



en la que

5  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre etilo, 2-hidroxietilo, 2-tetrahidrofuranylmetilo y 4-tetrahidropiranylmetilo;

10  $R^3$  se selecciona entre un resto  $NR^aR^b$ , en el que  $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  y 1-(2-etoxietil)piperidin-4-ilo, en el que dicho alquilo  $C_1-C_4$  puede portar 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alquil  $C_1-C_4$ -amino, dialquil  $C_1-C_4$ -amino, (dimetilfosfinoil)metoxi, 4-(dimetilfosfinoil)fenilo, 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo y el oxoanión de 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo, con la condición de que al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es diferente de hidrógeno, o en la que  $R^a$  y  $R^b$  junto con el nitrógeno se unen para formar un resto heterocíclico seleccionado entre piperidina y 1-oxotiomorfolinilo, en la que el resto heterocíclico puede portar 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre  $NH_2$ ; y

15  $Z^-$  se selecciona entre cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, hidrogenosulfato, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato,

20 o  $Z^-$  puede estar ausente si  $R^a$  o  $R^b$  es alquilo  $C_1-C_4$  y porta el oxoanión de 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos .

25 Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que se definen en el presente documento son particularmente adecuados para el tratamiento de procesos fisiopatológicos tratables mediante el bloqueo de un canal de sodio epitelial, en particular para el tratamiento de los pulmones y las vías aéreas.

30 Por lo tanto la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades o dolencias respiratorias y enfermedades alérgicas de las vías aéreas

35 La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis causada por infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquiectasia, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades intersticiales de los pulmones, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edema pulmonar, neumonitis de diferentes orígenes, y ojos secos.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención también se refiere a combinaciones de medicamentos que contienen además uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como sustancia activa adicional uno o más compuestos seleccionados entre las categorías de inhibidores de ENaC adicionales, betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de la PDE4, antagonistas de la LTD4, inhibidores de la EGFR, agonistas de la dopamina, antihistamínicos HI, antagonistas de la PAF, inhibidores de la MAP quinasa, inhibidores de la MPR4, inhibidores de la iNOS, inhibidores de la SYK, inhibidores de la SYK, correcciones del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y potenciadores del CFTR o dobles o triples combinaciones de los mismos.

Términos y definiciones

Los términos que no se definen de forma específica en el presente documento deberían tener los significados que les deberían dar los expertos en la materia en vista de la divulgación y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.

5 En los grupos, radicales, o restos que se definen posteriormente, el número de átomos de carbono se especifica menudo después del grupo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En general, en los grupos individuales tales como HO, H<sub>2</sub>N, OS, O<sub>2</sub>S, NC (ciano), HOOC, F<sub>3</sub>C o similares, el experto en la materia puede ver el punto o puntos de unión del radical a la molécula a partir de las valencias libres del propio grupo. Para los grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el término terminal indica el punto de unión a radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C<sub>1-3</sub>" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y el último está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

15 Si un compuesto de la presente invención se representa en forma de un nombre químico y en forma de una fórmula, en el caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

20 Muchos de los siguientes términos se pueden usar de forma repetida en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados que se han dado anteriormente, independientemente el uno del otro.

A menos que se indique de forma específica, de acuerdo con la invención, una fórmula o nombre químico dado comprenderá los tautómeros y todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de los mismos así como las mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, las mezclas de diastereómeros, o las mezclas de cualquiera de las formas precedentes en las que existan tales isómeros y enantiómeros, así como las sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, los hidratos incluyendo los solvatos de los compuestos libres o los solvatos de una sal del compuesto.

30 El término "sustituido" como se usa en el presente documento significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

35 Se ha de entender que los términos "prevención", "profilaxis", y las expresiones "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" que se usan en el presente documento son sinónimos y en el sentido de que el riesgo de desarrollar una afección que se ha mencionado anteriormente en el presente documento se reduce, en especial en un paciente que tiene un riesgo elevado para dichas afecciones o una anamnesis adecuada, por ejemplo riesgo elevado de desarrollar un trastorno metabólico tal como diabetes u obesidad u otro trastorno que se menciona en el presente documento. De ese modo, la expresión "prevención de una enfermedad", como se usa en el presente documento, significa la gestión y el cuidado de un individuo con riesgo de desarrollar la enfermedad antes de la aparición clínica de la enfermedad. El fin de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de las enfermedades, afecciones o trastornos relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja de forma estadística mediante la reducción de incidencia de dicha afección en una población de pacientes con riesgo para esta afección en comparación con una población de pacientes equivalente sin tratamiento preventivo.

50 El término "tratamiento" o "terapia" significa el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado una o más de las afecciones de forma manifiesta, aguda o crónica, incluyendo tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o tratamiento causal con el fin de revertir o revertir de forma parcial la afección o retrasar el progreso de la indicación siempre que esto sea posible, dependiendo de la afección y la gravedad de la misma. De ese modo, la expresión "tratamiento de una enfermedad" como se usa en el presente documento significa la gestión y el cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El fin del tratamiento es combatir la enfermedad, afección o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno así como para aliviar los síntomas o las complicaciones asociados a la enfermedad, afección o trastorno.

60 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, y correlacionan con una relación beneficio/riesgo razonable.

65 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos que se desvelan en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácido o base de los mismos. Algunos ejemplos de sales farmacológicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos

tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoniaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido acórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico ácido, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etilendiaminatetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un grupo catiónico y opcionalmente un resto básico o ácido adicional mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar otras formas de sal de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido o base adecuados en agua o en un diluyente orgánico tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Además, los contraiones se pueden intercambiar por lo general mediante cromatografía de intercambio iónico.

Las sales de otros ácidos distintos de los que se han mencionado anteriormente que por ejemplo son útiles para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

La expresión "alquilo C<sub>1-n</sub>", en la que n es un número entero de 2 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C<sub>1-4</sub>, como se usa en el presente documento y en los términos alquil C<sub>1-4</sub>-amino y dialquil C<sub>1-4</sub>-amino, incluye los radicales H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, y H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

En todos los casos en los que existan contradicciones entre la estructura y su nombre, prevalecerá la estructura.

#### Realizaciones preferentes

Una realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo. Son preferentes los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son etilo.

Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> se selecciona entre 2-hidroxietilo, (S)-2-tetrahidrofuranylmetilo, y 4-tetrahidropiranylmetilo.

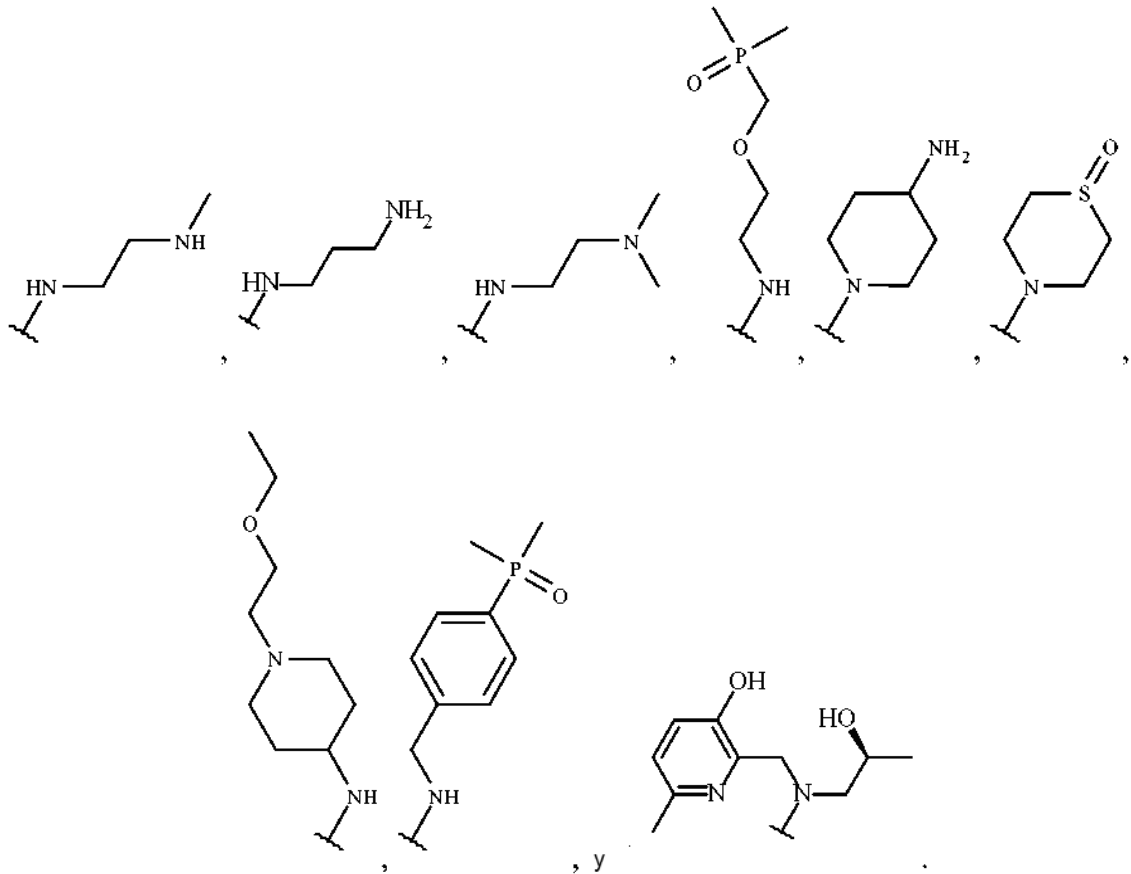
Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Z<sup>-</sup> se selecciona entre cloruro, formiato, y trifluoroacetato.

Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que en R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> en la definición de R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que porta 1 sustituyente seleccionado entre dimetilfosfinoilmetoxi y 4-(dimetilfosfinoil)fenilo.

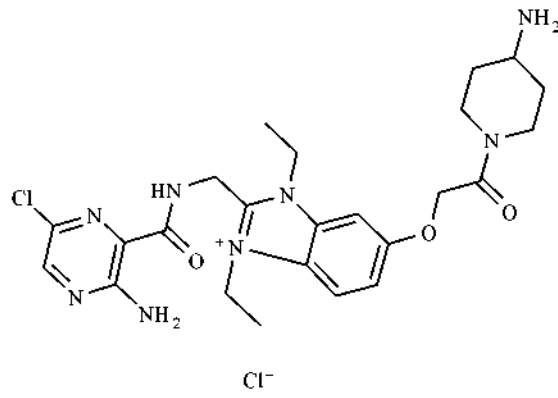
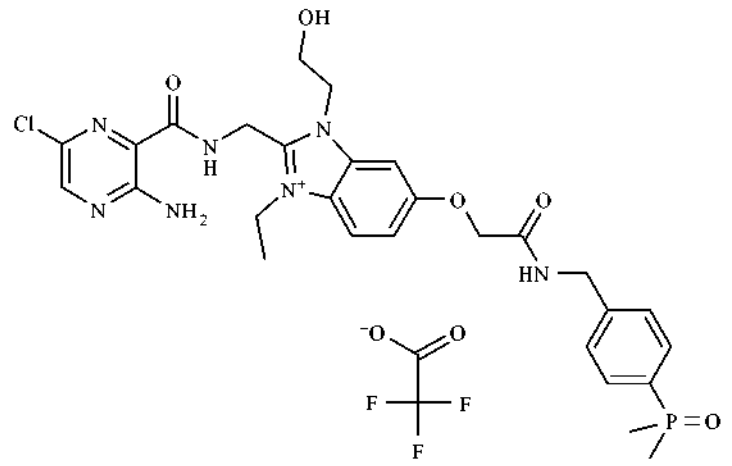
Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que porta al menos un grupo amino primario o secundario, es decir los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que al menos uno de R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> en la definición de R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> porta al menos un sustituyente seleccionado entre amino y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, o compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> en la definición de R<sup>3</sup> junto con el nitrógeno se unen para ser piperidina que porta 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre NH<sub>2</sub>.

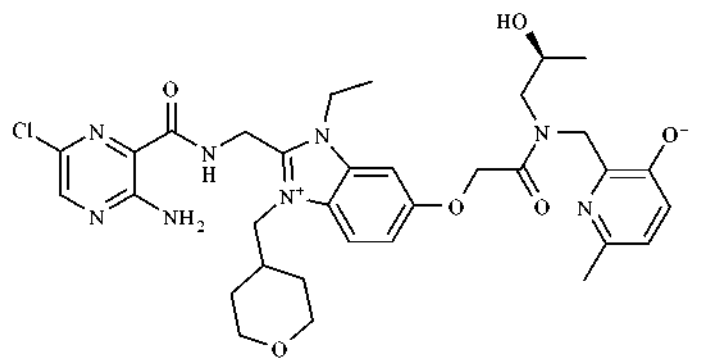
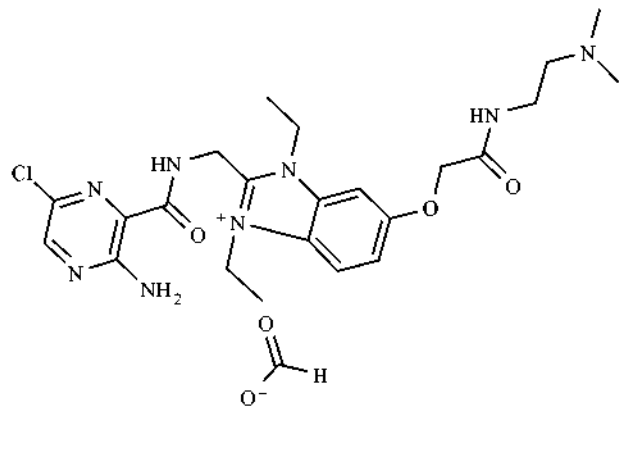
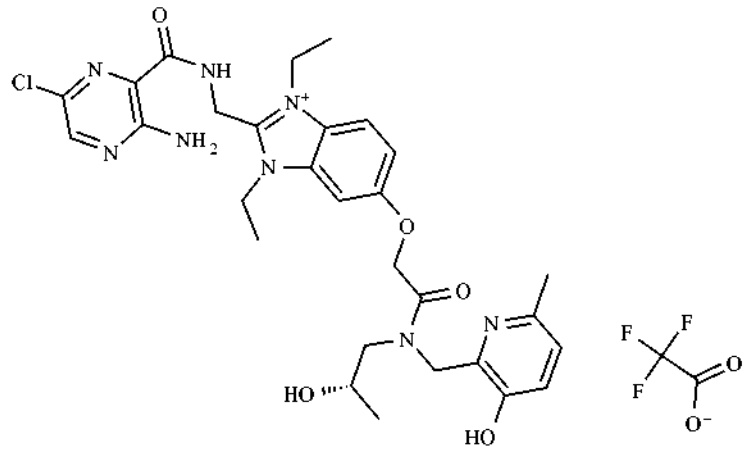
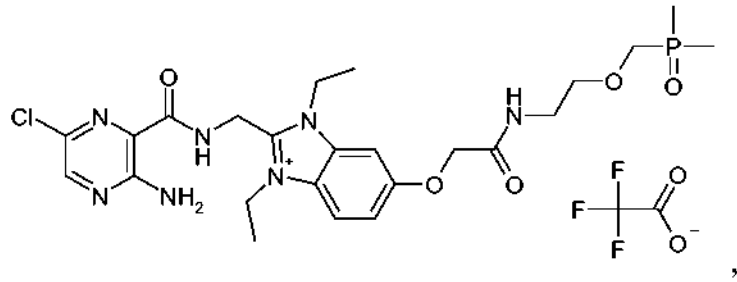
Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> en la definición de R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que porta 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo o el oxoanión de 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo.

- 5 Son preferentes los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre

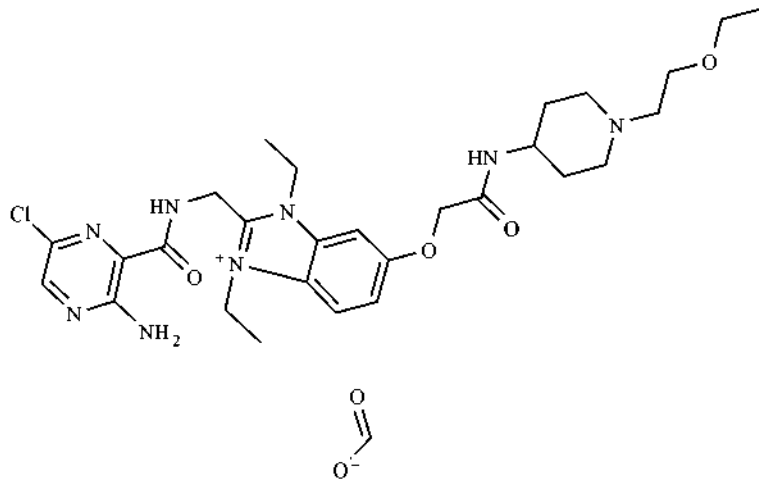
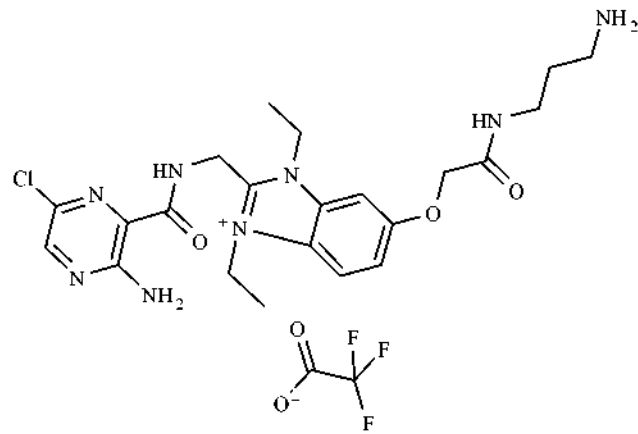
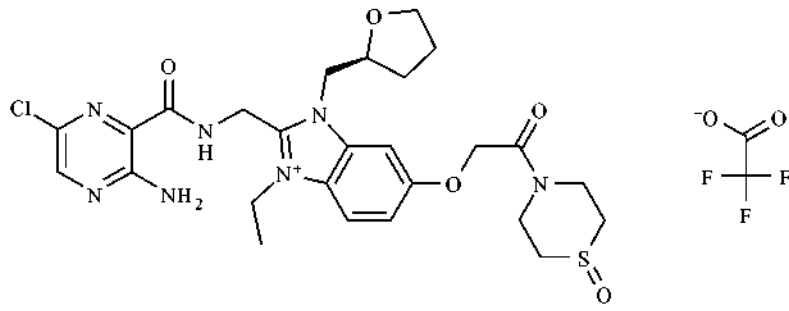


- 10 Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados entre

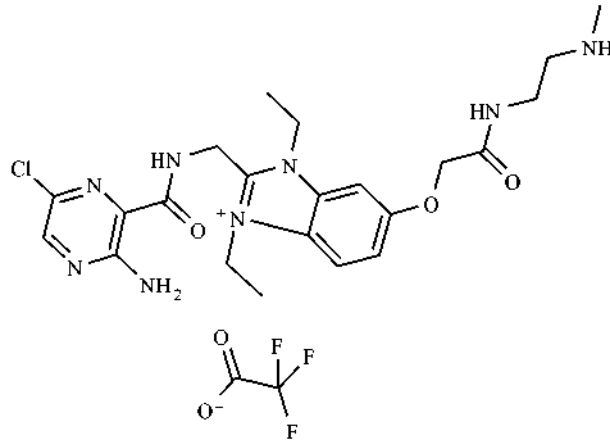




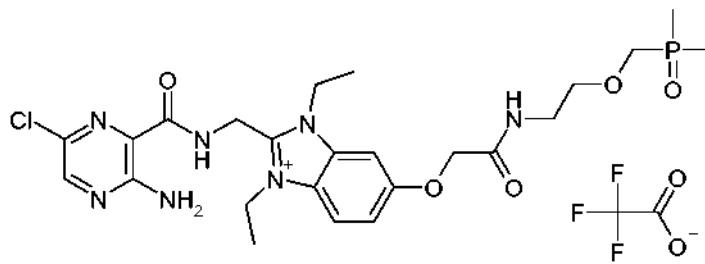
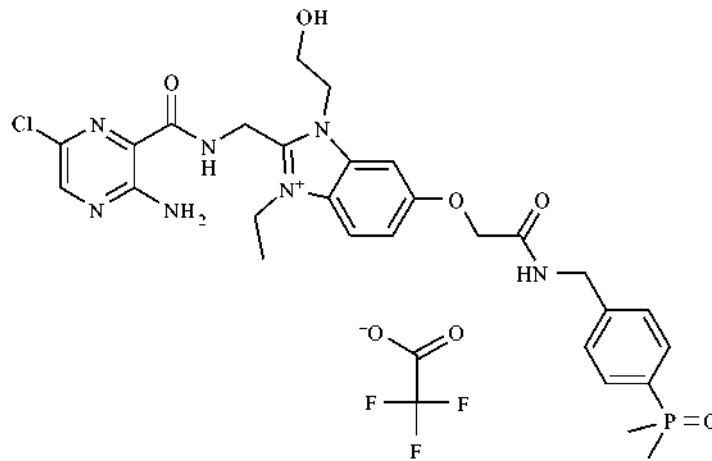


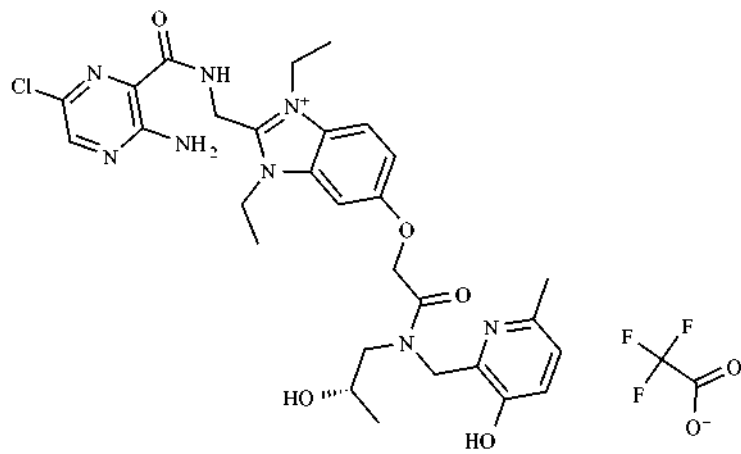
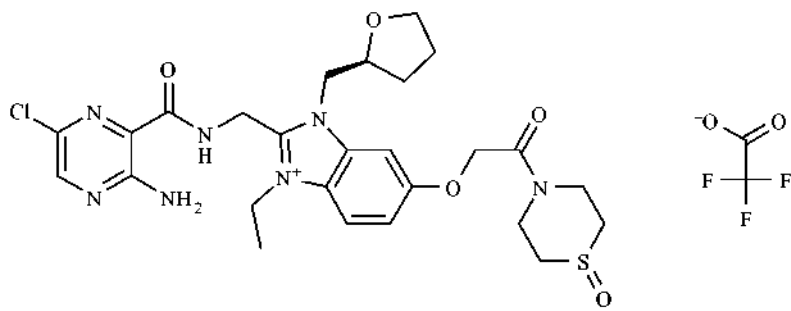
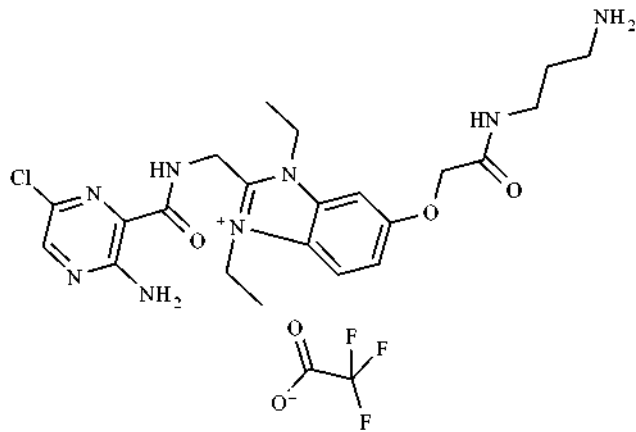


y

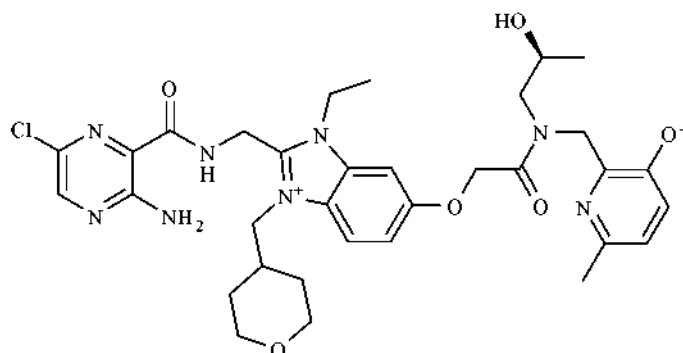


5 Otra realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) caracterizados por un valor de área superficial polar topológica (TPSA) de al menos 150. La expresión "área superficial polar topológica", como se usa en el presente documento, se refiere a un valor calculado como se desvela para el fragmento basado en PSA en Ertl P. *et al.*, J. Med. Chem, 43 (2000), 3714-3717. Tales compuestos de fórmula (I) tendrán habitualmente un valor de TPSA en el intervalo de 150 a 250. Tales compuestos son en particular compuestos seleccionados entre





y

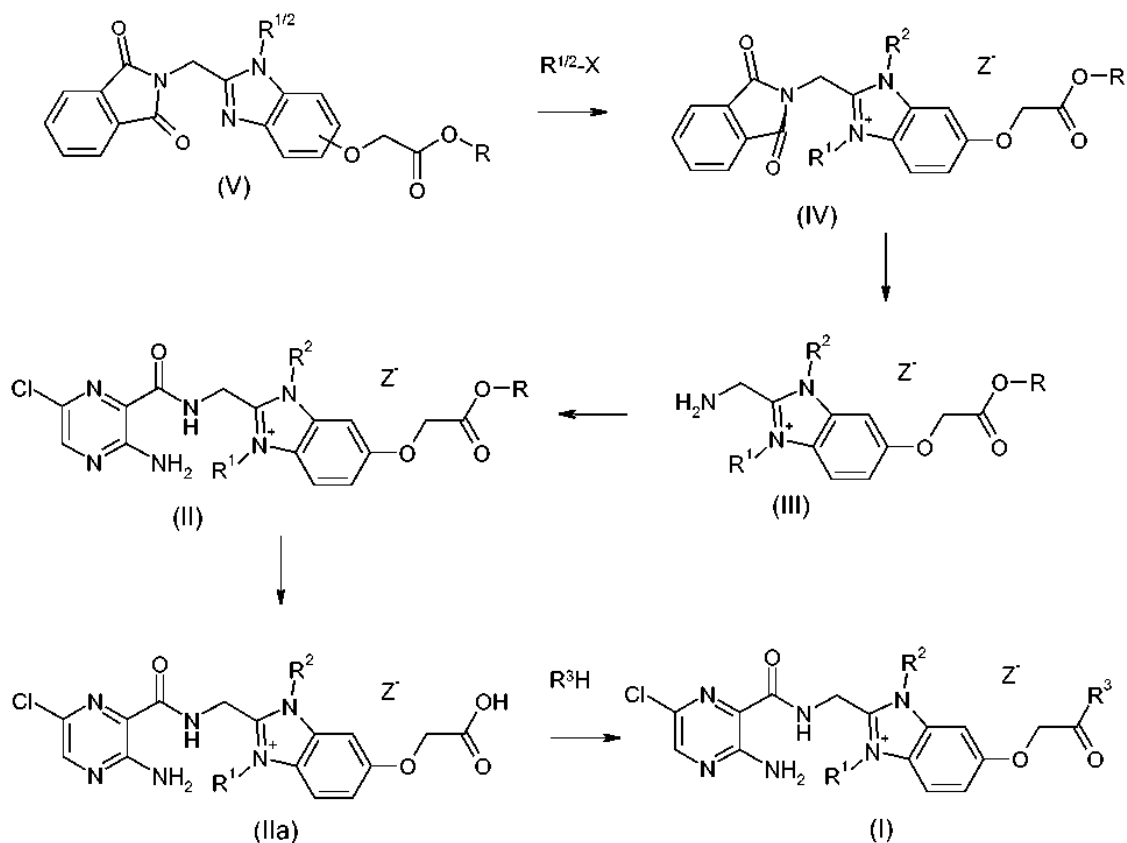


5 Cualquiera de los sustituyentes que se han definido anteriormente se pueden combinar los unos con los otros para formar compuestos adicionales que no se han mostrado anteriormente a modo de ejemplo de forma específica. De forma particularmente preferente son compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que al menos 2, 3 o 4 de los sustituyentes que se definen en el presente documento tienen uno de los significados particulares o preferentes que se definen en el presente documento.

#### 10 PREPARACIÓN

Los siguientes métodos son adecuados para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener usando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y que se describen en la bibliografía de síntesis orgánica. Se describen métodos generales para las etapas de protección y de desprotección de grupos funcionales, por ejemplo, en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. (eds.): Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999; John Wiley y Sons, Inc. Preferentemente, los compuestos se obtienen de forma análoga a los métodos de preparación que se explican con mayor detalle en lo sucesivo en el presente documento, en particular como se describe en la sección experimental.



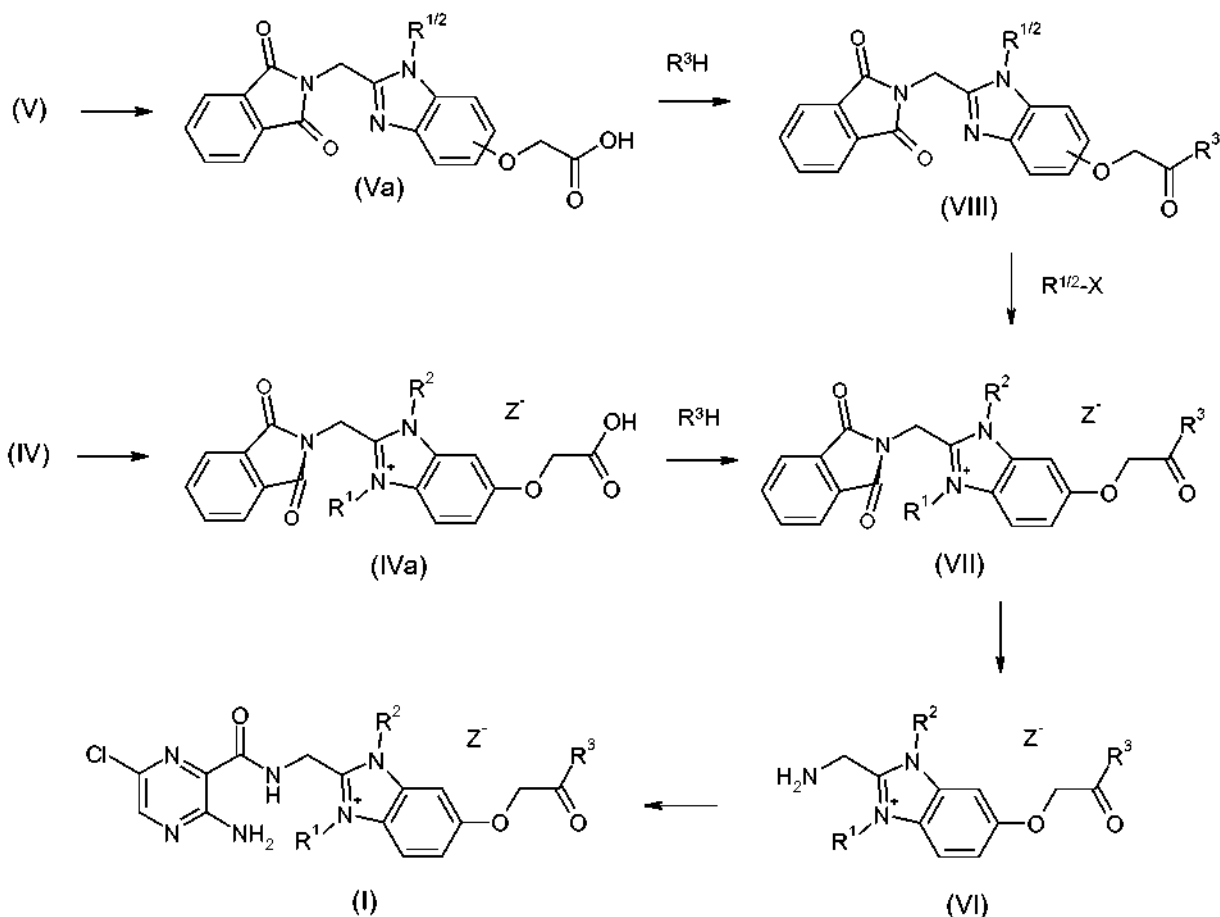
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante procedimientos de amidación convencionales a partir de los ácidos de fórmula general (IIa) y las amidas primarias o secundarias de fórmula general  $R^3H$  por aplicación, por ejemplo, del reactivo de acoplamiento HATU. Como resultará evidente para el experto en la materia, el contraión  $Z^-$  de un producto cargado de forma permanente, por ejemplo (I), puede ser diferente, por lo general, del contraión  $Z^-$  del material de partida cargado de forma permanente, por ejemplo (IIa), dependiendo de las condiciones de síntesis y purificación. Las amidas  $R^3H$  se pueden preparar usando métodos de síntesis que se conocen por parte del experto habitual en la materia y se describen en la bibliografía de síntesis orgánica. El ámbito de los sustituyentes de las aminas  $R^3H$  puede exceder lo que se reivindica para los compuestos de fórmula general (I) en lo sucesivo en el presente documento. Los sustituyentes en los compuestos  $R^3H$  pueden portar, por ejemplo, grupos protectores necesarios y ventajosos en la etapa de amidación.  $R^3$  se puede modificar en etapas sintéticas posteriores a través, por ejemplo, de reacciones de desprotección y/o amidación.

Los compuestos de fórmula general (IIa) se pueden preparar mediante procedimientos de escisión de ésteres convencionales a partir de los ésteres de fórmula general (II). El resto R en los compuestos de fórmulas generales (II) a (XI) se puede seleccionar, por ejemplo, entre metilo, etilo, o *tert*-butilo. Además, en la secuencia de reacción, el resto R se puede cambiar por aplicación, por ejemplo, de escisión de éster seguido de procedimientos de esterificación.

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar mediante procedimientos de amidación convencionales a partir de las aminas de fórmula general (III) y ácido 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico por aplicación, por ejemplo, del reactivo de acoplamiento HATU.

Las amidas de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (IV) por retirada del grupo protector ftalimida por aplicación de procedimientos de desprotección convencionales, por ejemplo calentamiento con hidrato de hidrazina en etanol.

Los compuestos de bencimidazolío de fórmula general (IV) se pueden preparar por alquilación de benzoimidazoles de fórmula general (V) por ejemplo por calentamiento con un agente apropiado de alquilación  $R^1X$  o  $R^2X$  (por ejemplo, un bromuro de alquilo opcionalmente sustituido) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF.

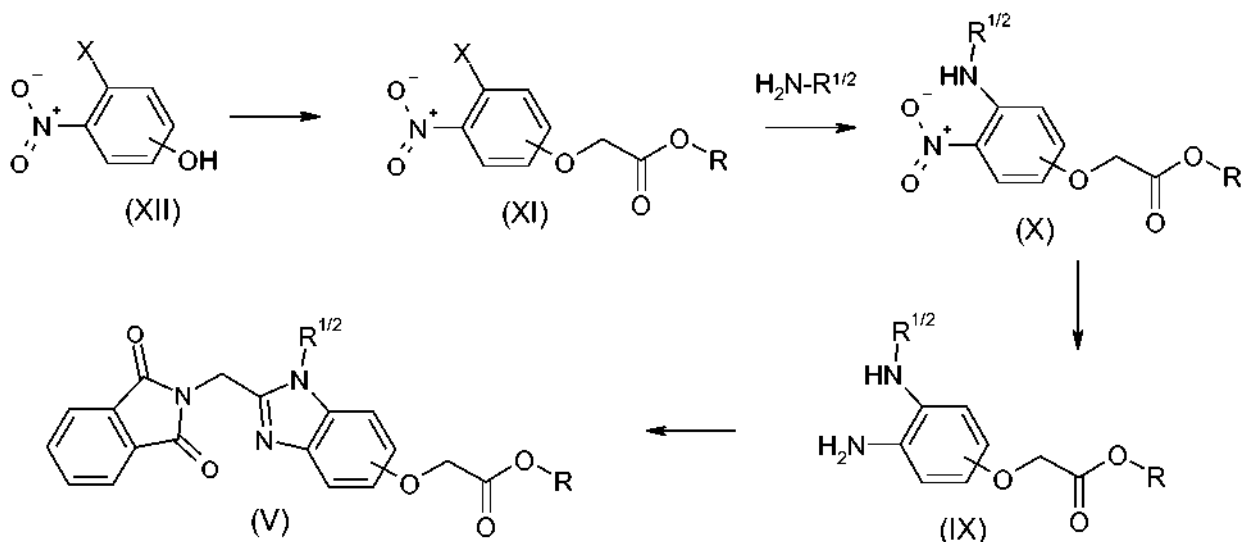


Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante procedimientos de amidación convencionales a partir de ácido 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico y las aminas primarias de fórmula general (VI) por aplicación, por ejemplo, del reactivo de acoplamiento HATU.

- 5 Las aminas de fórmula general (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (VII) por retirada del grupo protector ftalimida por aplicación de procedimientos de desprotección convencionales, por ejemplo calentamiento con hidrato de hidrazina en etanol.

- 10 Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar mediante procedimientos de amidación convencionales a partir de los ácidos de fórmula general (IVa) y las aminas primarias o secundarias de fórmula general  $R^3H$  por aplicación, por ejemplo, del reactivo de acoplamiento HATU. Los compuestos de fórmula general (IVa) se pueden preparar mediante procedimientos de escisión de ésteres convencionales a partir de los ésteres de fórmula general (IV). Como alternativa, los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar mediante alquilación de los benzoimidazoles de fórmula general (VIII) por ejemplo por calentamiento con un agente apropiado de alquilación  $R^1X$  o  $R^2X$  (por ejemplo, un haluro de alquilo opcionalmente sustituido) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF.

- 20 Los compuestos de fórmula general (VIII) se pueden preparar mediante procedimientos de amidación convencionales a partir de los ácidos de fórmula general (Va) y las aminas primarias o secundarias de fórmula general  $R^3H$  por aplicación, por ejemplo, del reactivo de acoplamiento HATU. Los compuestos de fórmula general (Va) se pueden preparar mediante procedimientos de escisión de ésteres convencionales a partir de los ésteres de fórmula general (V).



- 25 Los benzimidazoles de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de las fenilendiaminas (IX) en un procedimiento en dos etapas que comprende (i) amidación con N-ftaloilglicina usando por ejemplo el reactivo de acoplamiento y (ii) cierre del anillo con catálisis de ácido, por ejemplo en ácido acético glacial a temperatura elevada. Las fenilendiaminas de fórmula general (IX) se pueden preparar a partir de las respectivas nitroanilinas (X) mediante condiciones de reducción de nitro convencionales (por ejemplo, hidrogenación catalítica usando níquel Raney como catalizador).
- 30

- 35 Las nitroanilinas de fórmula general (X) se pueden preparar a partir de los haluros de arilo de fórmula general (XI) mediante sustitución nucleófila con una amina primaria  $H_2N-R^1$  o  $H_2N-R^2$ . El grupo saliente X en los compuestos (XI) puede ser F o Cl. Los sustituyentes  $R^1$  o  $R^2$  presentes en la amina aplicada pueden exceder las reivindicaciones para  $R^1$  y  $R^2$  en los compuestos de fórmula general (I).  $R^1$  y  $R^2$  pueden contener por ejemplo grupos protectores que se pueden retirar en etapas posteriores mediante procedimientos de desprotección convencionales.

- 40 Los haluros de arilo de fórmula general (XI) se pueden preparar mediante alquilación de los nitrohalofenoles apropiados (XII) con ésteres de ácido bromo o cloroacético a temperatura elevada en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato de potasio en un disolvente tal como por ejemplo ACN.

- Los compuestos de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento, son sales que contienen un anión  $Z^-$ . Estos aniones  $Z^-$  se pueden obtener a partir de síntesis o purificación o cambiar de una especie aniónica a otra especie aniónica adecuada mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

- 45 Algunos ejemplos de tales métodos son intercambio iónico usando por ejemplo resinas de intercambio iónico o el

desplazamiento de un contraión de ácido de su sal usando otro ácido, habitualmente más fuerte. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la que  $Z^-$  es  $CF_3COO^-$ ; con HCl en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol o dietil éter, puede producir un compuesto de fórmula 1, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la que  $Z^-$  es  $Cl^-$ .

5 Ciertos compuestos de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden contener grupos que se pueden convertir adicionalmente en las sales de los mismos, para uso farmacéutico particularmente en sales farmacéuticamente aceptables con ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Los procesos correspondientes se conocen por parte del experto habitual en la materia.

15 Además, cuando puedan existir uno o más estereoisómeros, los compuestos de fórmula general (I) o los compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener en forma de mezclas y a continuación se pueden resolver en sus estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros y/o diastereómeros. De ese modo, por ejemplo, se pueden resolver mezclas *cis/trans* en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos racémicos se pueden separar en sus enantiómeros.

20 De ese modo, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* se pueden resolver por cromatografía en los isómeros *cis* y *trans* de los mismos. Los compuestos de fórmula general (I) o los compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I), que se encuentran en forma de racematos se pueden separar mediante métodos conocidos por sí mismos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y los compuestos de fórmula general (I) o los compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden resolver en sus diastereómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas usando métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, se pueden resolver posteriormente en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

30 Los racematos se resuelven preferentemente por cromatografía en columna sobre fases quirales o por cristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales y derivados tales como ésteres o amidas del compuesto racémico. Se pueden formar sales con ácidos enantioméricamente puros para compuestos básicos y con bases enantioméricamente puras para compuestos ácidos. Los derivados diastereoméricos se forman con compuestos auxiliares enantioméricamente puros, por ejemplo ácidos, sus derivados activados, o alcoholes. La separación de la mezcla diastereomérica de las sales o los derivados obtenidos de ese modo se puede conseguir sacando partida de sus diferentes propiedades fisicoquímicas, por ejemplo diferencias en solubilidad; las antípodas libres se pueden liberar de las sales o derivados diastereoméricamente puros mediante la acción de agentes adecuados. Algunos ácidos ópticamente activos de uso habitual para tal fin son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoloiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, o ácido quínico. Los alcoholes ópticamente activos aplicables como residuos auxiliares pueden ser, por ejemplo, (+) o (-)-mentol y los grupos acilo ópticamente activos en amidas pueden ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

45 Las sustancias de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una forma conocida por sí misma, por ejemplo mediante la retirada por destilación del disolvente a presión reducida y la recristalización del residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado o sometiéndolas a uno de los métodos de purificación habituales tales como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener de forma ventajosa usando los métodos que se describen en los ejemplos que siguen a continuación, que se pueden combinar para este fin con los métodos conocidos por la persona experta basándose en su conocimiento. Del mismo modo, se pueden preparar compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención, cuya preparación no se describe de forma explícita en los siguientes ejemplos, de forma análoga o de forma similar a los ejemplos.

### Ejemplos

55 Otras características y ventajas de la presente invención se convertirán en evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

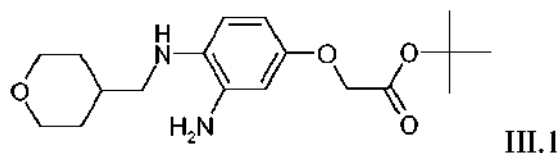
60 Cuando no se especifica ninguna forma de sal de los compuestos, el compuesto puede existir en forma de una base libre o una sal o un zwitterión, dependiendo de la estructura química, las condiciones de síntesis y los procesos de procesamiento y purificación que se aplican. La persona experta en la materia entenderá que los compuestos no se limitan a cierta forma de sal. Cuando las formas de sal de los compuestos se especifican, se omite por lo general la estequiometría del contraión. En el caso de múltiples contraiones cargados, la persona experta en la materia entenderá que la forma de sal resultante está sin cargar, lo que conduce a la correspondiente estequiometría. El experto habitual en la materia entenderá que el compuesto no se limita a la forma de monosal y que pueden existir en forma de disal, trisal u otras estequiometrías de compuesto: contraión. Además, el experto habitual en la materia





Compuesto intermedio n.º	Estructura	Haluro de arilo aplicado	Amina aplicada	Comentarios de la síntesis
II.2		I.1		2 eq. de amina; ninguna base adicional; disolvente: metil-THF
II.3		I.2		2 eq. amina; ninguna base adicional; disolvente: THF; reacción a t.a.
II.4		I.1		2 eq. amina; ninguna base adicional; disolvente: THF; reacción a t.a.

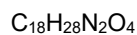
## Compuesto intermedio III.1



5

El compuesto intermedio II.1 (23,1 g; 63,1 mmol) en THF (200 ml) se hidrogena en un aparato de Parr (50 °C; 3 bar de hidrógeno; catalizador: 2,00 g de níquel Raney. El catalizador se retira por filtración y el disolvente se evapora.

10



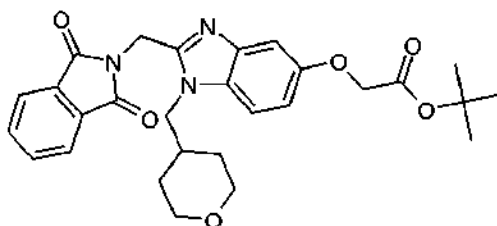
Analítica por HPLC: TR = 0,45 min (método de HPLC A)

15

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de forma correspondiente a partir del respectivo material de partida según se indica. Dependiendo de las condiciones aplicadas, las síntesis pueden producir una base libre, una sal de TFA u otras formas de sal que se pueden aplicar igualmente a las síntesis de compuestos de ejemplo que se describen posteriormente.

Compuesto intermedio n.º	Estructura	Material de partida aplicado	Comentario de la síntesis
III.2		II.2	
III.3		II.3	Reacción a t.a.; catalizador: Pd/C al 5 %
III.4		VII.1	Reacción en amoníaco metanólico a t.a.
III.5		II.4	catalizador: Pd/C al 5 %

Compuesto intermedio IV. 1



IV.1

5

Etapa 1:

10 Una mezcla de la diamina intermedia III.1 (21,2 g; 63,1 mmol), THF (250 ml), N-ftaloil glicina (13,0 g; 63,1 mmol), TBTU (20,3 g; 63,14 mmol) y trietilamina (9,63 ml; 69,4 mmol) se agita a TA durante 4 h. La mezcla se vierte en hielo-agua (800 ml) y se agita hasta que se funde el hielo. El precipitado se retira por filtración con succión, se lava con agua y se seca a 65 °C.

15 Etapa 2:

El compuesto intermedio formado de ese modo se recoge en ácido acético (30 ml) y dioxano (120 ml) y se agita a 95 °C durante una noche. La mezcla se evapora, se recoge en EE y se extrae sucesivamente con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se separa y se evapora. El residuo se tritura con TBDME, se retira por filtración con succión y se seca a 50 °C.

20 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> ESI Espectro de masas: m/z = 506 [M + H]<sup>+</sup>

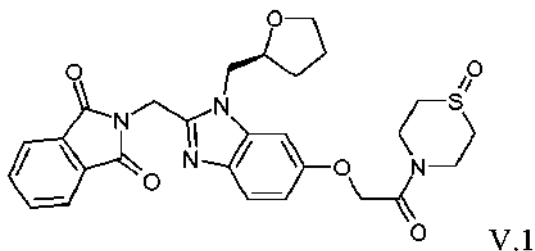
Los siguientes compuestos intermedios se preparan de forma correspondiente a partir de los respectivos

compuestos de diamina según se indica. En los casos en los que no se produce la precipitación, los compuestos intermedios se extraen. Dependiendo de las condiciones aplicadas, las síntesis pueden producir una base libre, una sal de TFA u otras formas de sal que se pueden aplicar igualmente a las síntesis de compuestos de ejemplo que se describen posteriormente.

5

Compuesto intermedio n.º	Estructura	Compuesto de diamina aplicado	Comentario de la síntesis
IV.2		III.2	Cristalización a partir de EE
IV.3		III.3	Etapa 2: reacción en AcOH a 100 °C; el producto en bruto se agita en HCl (4 M en dioxano) a 100 °C durante 4 h, se evapora, y se tritura con dietil éter
IV.4		III.5	Cristalizado a partir de ACN

Compuesto intermedio V. 1



10

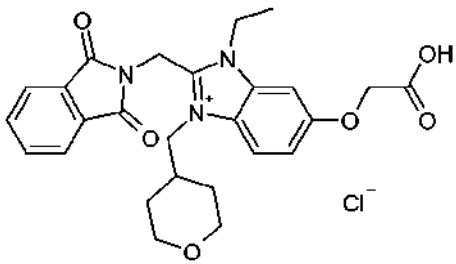
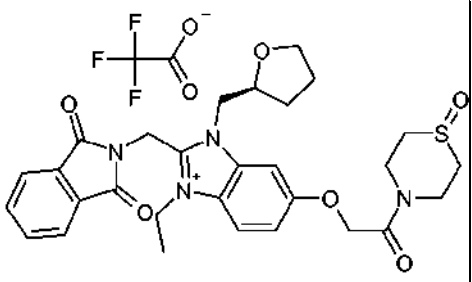
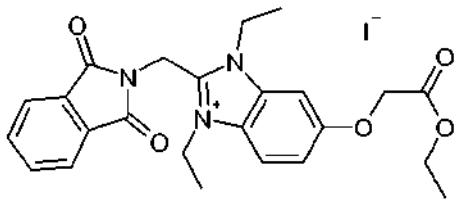
Una mezcla del ácido intermedio IV.3 (2,00 g; 4,24 mmol), la amina tiomorfolina-1-óxido (505 mg; 4,24 mmol), TBTU (1,36 g; 4,24 mmol), trietilamina (1,19 ml; 8,48 mmol) y DMF (20 ml) se agita a t.a. durante 2 h. La mezcla se vierte en hielo-agua, y a continuación se extrae con EE. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 0->10 %).

15 C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S ESI Espectro de masas: m/z = 537 [M + H]<sup>+</sup>

20

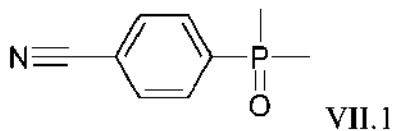
Los siguientes compuestos se preparan de forma correspondiente por aplicación del ácido y la amina respectivos según se indica. Dependiendo de las condiciones aplicadas, los procedimientos pueden producir una sal de cloruro, una sal de TFA o una sal de bis-TFA, un zwitterión u otras formas de sal.



Compuesto intermedio No.	Estructura	Benzoimidazol aplicado	Comentarios de la síntesis
VI.2		IV.1	Etapa 2: reacción a 80 °C; el producto se retira por filtración tras enfriar a t.a.; no se realiza ni liofilización ni cromatografía
VI.3		V.1	Etapa 2 omitida
VI.4		IV.4	Etapa 2 omitida

Compuesto intermedio VII. 1

5



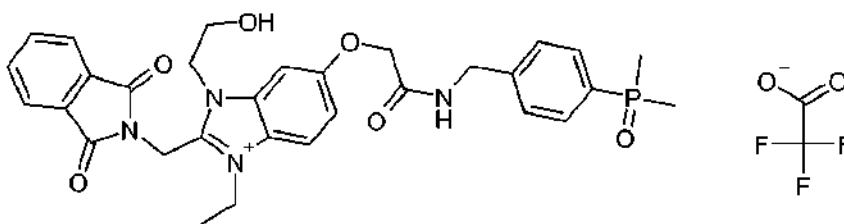
Una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (2,29 g; 10,0 mmol), óxido de dimetilfosfina (800 mg; 10,3 mmol), trietilamina (6,97 ml; 50 mmol) y ACN (50 ml) se desgasifica y se mantiene en una atmósfera de argón. Se añaden Xantphos (400 mg; 0,691 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (300 mg; 0,328 mmol) y carbonato de cesio (4,0 g; 12,3 mmol) y la mezcla se agita en una atmósfera de argón a 80 °C durante 2 h. Se añade agua y la mezcla se extrae con EE. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM / MeOH 0->15 %).

15

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NOP

Analítica por HPLC: TR = 0,59 min (método de HPLC B)

Compuesto intermedio VIII. 1



VIII.1

5

Etapa 1: El ácido intermedio VI.1 (1,06 g; 1,97 mmol) se recoge en THF (10 ml).

Etapa 2: Se añaden cloruro de TBDMS (594 mg; 3,94 mmol) e imidazol (268 mg; 3,94 mmol) y la mezcla se agita a t.a. durante 3 días.

10

Etapa 3: Se añade CDI (479 mg; 2,96 mmol), y después de agitación durante 30 min, se añade la amina intermedia III.4 (360 mg; 1,97 mmol) y la mezcla se agita adicionalmente durante una noche.

Etapa 4: Se añade TFA (3 ml) y la mezcla se agita a t.a. durante 1 h.

15

Procesamiento: La mezcla se evapora y el residuo se purifica por RP-HPLC (C18; agua/ACN/TFA).

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P ESI Espectro de masas: m/z = 589 [M + H]<sup>+</sup>

Análítica por HPLC: TR = 0,39 min (método de HPLC A)

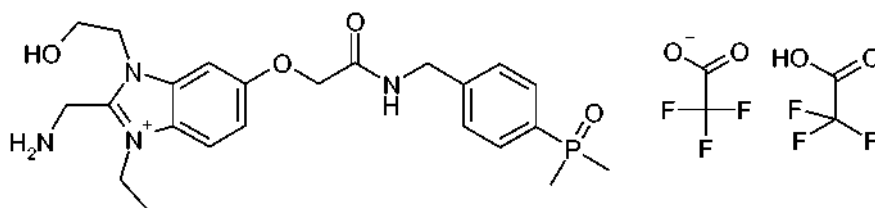
20

Los siguientes compuestos se preparan de forma correspondiente por aplicación del ácido y la amina respectivos según se indica. Dependiendo de las condiciones aplicadas, los procedimientos pueden producir una sal de cloruro, una sal de TFA o una sal de bis-TFA, un zwitterión u otras formas de sal.

Compuesto intermedio n.º	Estructura	Ácido aplicado	Amina aplicada	Comentarios de la síntesis
VIII.2		VI.2	I.5	Etapas 2 y 4 omitidas

25

Compuesto intermedio IX.1



IX.1

Una mezcla del compuesto intermedio VIII.1 (210 mg; 0,254 mmol), hidrato de hidrazina (57,8 ml; 0,762 mmol) y

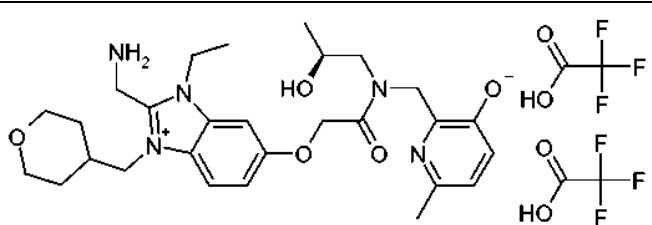
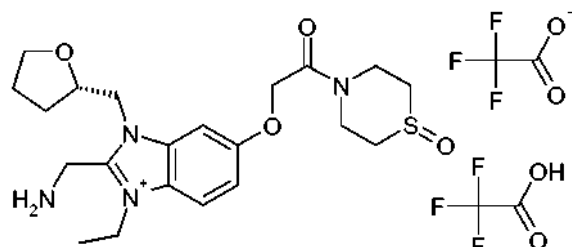
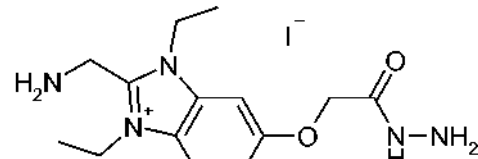
etanol (5 ml) se agita a 70 °C (temperatura del baño) durante 2 h. Los compuestos insolubles se retiran por filtración mediante succión, el filtrado se evapora y se purifica por RP-HPLC (C18, agua / ACN / TFA).

$C_{23}H_{32}N_4O_4P \times C_2O_2F_3 \times C_2HO_2F_3$  ESI Espectro de masas:  $m/z = 459 [M + H]^+$

Analítica por HPLC: TR = 0,26 min (método de HPLC A)

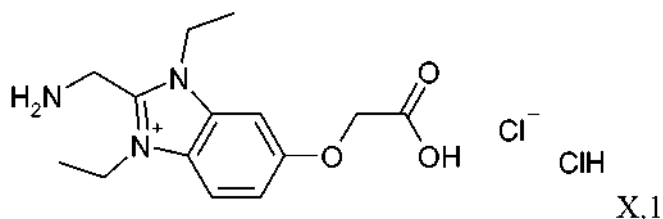
5

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de forma correspondiente a partir de las respectivas aminas protegidas según se indica. Dependiendo de las condiciones aplicadas, la síntesis puede producir una sal de TFA u otras formas de sal que se pueden aplicar igualmente a etapas de síntesis adicionales.

Compuesto intermedio	Estructura	Amina protegida aplicada	Comentarios de la síntesis
IX.2		VIII.2	
IX.3		VI.3	
IX.4		VI.4	Reacción en ACN/EtOH 1:1; 5 eq. de hidrato de hidrazina

10

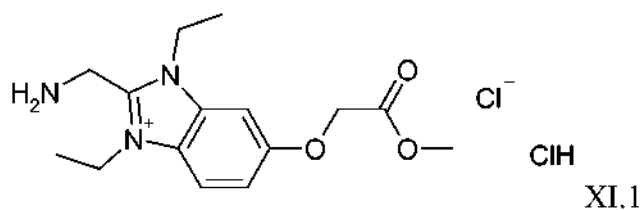
Compuesto intermedio X.1



15 Una mezcla del compuesto intermedio IX.4 (13,5 g; 32,2 mmol) y HCl ac. (4 mol/l; 100 ml; 400 mmol) se agita a 80 °C durante 2 h, y a continuación se enfría a t.a. Las sustancias insolubles se retiran por filtración y se descartan. El filtrado se liofiliza después de adición de ACN.

$C_{14}H_{20}N_3O_3 \times HCl \times Cl$  ESI Espectro de masas:  $m/z = 278 [M]^+$

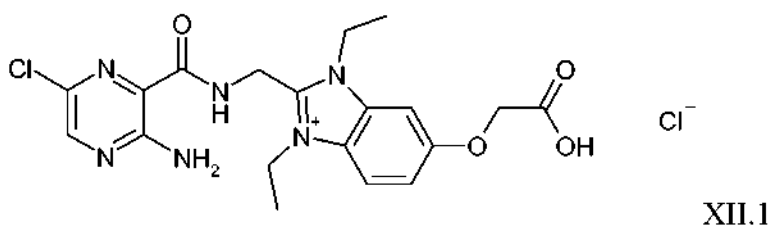
20 Compuesto intermedio XI.1



Una mezcla del compuesto intermedio X.1 (14,3 g; 40,8 mmol) y HCl metanólico (50 ml) se calienta a reflujo durante 30 min, a continuación se filtra en caliente y se evapora a sequedad.

5 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> x HCl x Cl ESI Espectro de masas: m/z = 292 [M]<sup>+</sup>

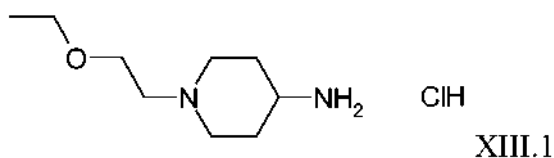
Compuesto intermedio XII.1



10 Una mezcla del compuesto intermedio V.2 (2,00 g; 3,57 mmol) y HCl ac. (1 mol/l; 7,13 ml; 7,13 mmol) se agita a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfría a 1 °C, el precipitado formado se retira por filtración con succión y se seca a 50 °C.

15 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> x Cl ESI Espectro de masas: m/z = 433 [M]<sup>+</sup>

Compuesto intermedio XIII.1



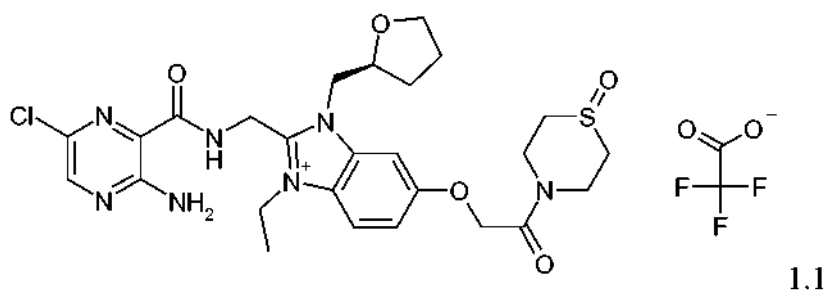
20 Etapa 1: A una mezcla de 4-(BOC-amino)-piperidina (1,00 g; 4,99 mmol), DIPEA (1,72 ml; 9,99 mmol) y DMF (3,0 ml) se añade gota a gota a t.a. 2-bromoetil-etil éter (840 mg; 5,49 mmol). La mezcla se agita durante un período adicional de 2 h, a continuación se añade agua y la mezcla se extrae con dietil éter. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora a sequedad.

25 Etapa 2: El producto intermedio protegido con BOC obtenido a partir de la etapa 1 se suspende en HCl ac. (6,10 ml; 24,4 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 1 h, y a continuación se evapora a sequedad.

C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O x HCl

## SÍNTESIS DE EJEMPLOS

30 Ejemplo 1.01



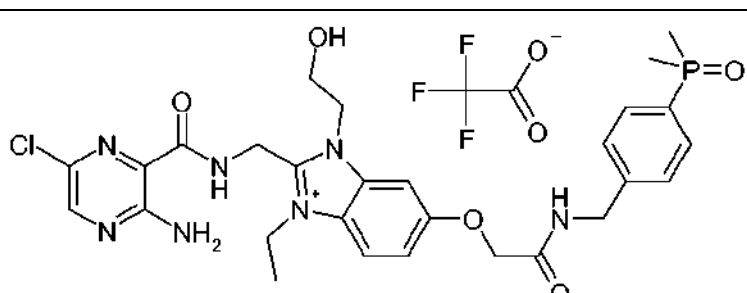
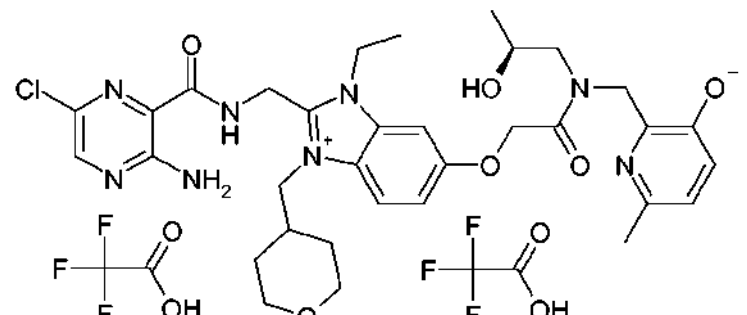


Una mezcla de ácido 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (26,0 mg; 0,150 mmol), la amina intermedia IX.3 (100 mg; 0,151 mmol), TBTU (53,0 mg; 0,165 mmol), trietilamina (63,2 µl; 0,450 mmol) y DMF (5,0 ml) se agita a t.a. durante una noche. Los componentes volátiles se evaporan y el residuo se purifica por RP-HPLC (C18; agua-ACN-TFA).

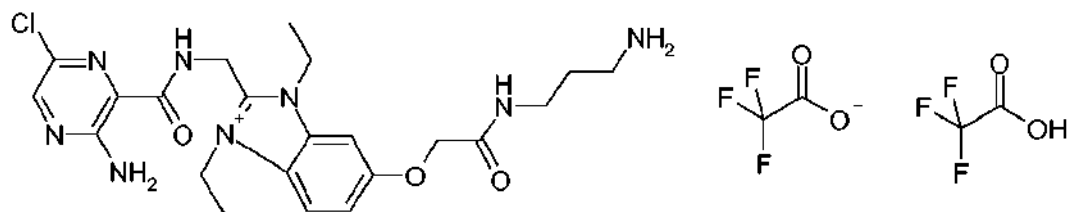
- 5  $C_{26}H_{33}ClN_7O_5S \times C_2O_2F_3$  ESI Espectro de masas:  $m/z = 590 [M + H]^+$   
Analítica por HPLC: TR = 0,42 min (método de HPLC D)

Los siguientes compuestos de ejemplo se preparan de forma correspondiente a partir de la respectiva amina según se indica. Dependiendo de las condiciones aplicadas, las síntesis pueden producir de forma inesperada otras estequiometrías de contraión u otras formas de sal.

10

Ejemplo n.º	Estructura	Amina aplicada	M+	TR (min)	Método de HPLC
1.02		IX.1	614	0,39	A
1.03		IX.2	681 (M + H) <sup>+</sup>	0,38	A

Ejemplo 2.01



2.01

15

Etapa 1: A una mezcla de intermedio XII.1 (120 mg; 0,243 mmol), TBTU (156 mg; 0,486 mmol), trietilamina (101 µl; 0,729 mmol) y DMF (3,0 ml) se añade la amina N-(3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (42,3 mg; 0,243 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 3 h y a continuación se evapora.

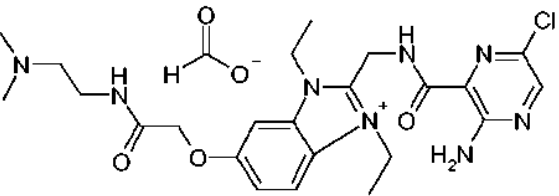
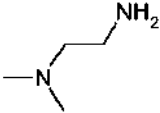
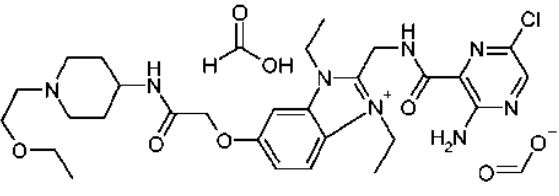
20 Etapa 2: El compuesto intermedio protegido con BOC se purifica por RP-HPLC (C18; agua-ACN-TFA), se recoge en HCl ac. (37 %; 1,0 ml) y se evapora a sequedad.

Etapa 3: El producto en bruto se purifica por RP-HPLC (C18; agua-ACN-TFA).

25  $C_{22}H_{30}ClN_8O_3 \times C_2O_2F_3 \times C_2HO_2F_3$  ESI Espectro de masas:  $m/z = 489 [M + H]^+$   
Analítica por HPLC: TR = 3,02 min (método de HPLC C)



(continuación)

Ejempl o n.º	Estructura	Amina aplicada	M+	TR (min)	Método de HPLC	Ejemplo n.º
2.06			Nota al pie (a)	503	3,03	C
2.07		XIII.1	Nota al pie (a)	587	3,28	C

(a) Etapa 2 omitida; purificación por RP-HPLC (C18; agua-ACN-ácido fórmico)

## 5 MÉTODOS ANALÍTICOS Y CROMATOGRAFÍA PREPARATIVA

Como regla general, se han obtenido los espectros de RMN <sup>1</sup>H y masas para los compuestos preparados. Los picos de masas dados (por ejemplo, (M)<sup>+</sup>, (M + H)<sup>+</sup>, (M + HCOO)<sup>-</sup>) se refieren al peso molecular monoisotópico.

## 10 HPLC preparativa:

Fase estacionaria (a menos que se indique de otro modo): XBridge C18; 10 µm o SunFire C18; 10 µm (ambas de Waters, [www.waters.com](http://www.waters.com))

Métodos analíticos de HPLC/MS

## 15 Los tiempos de retención de HPLC que se dan se miden con los siguientes parámetros.

Método A de HPLC

Columna:		SunFire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm (Waters)		
Tiempo de gradiente [min]	% de Disolv. [H <sub>2</sub> O, 0,1 % de TFA]	% de Disolv. [ACN]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Método B de HPLC

Columna:		SunFire, 3 x 30 mm, 2,5 µm (Waters)		
Tiempo de gradiente [min]	% de Disolv. [H <sub>2</sub> O, 0,1 % de TFA]	% de Disolv. [ACN]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60

(continuación)

Columna:		SunFire, 3 x 30 mm, 2,5 µm (Waters)		
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

## Método C de HPLC

Columna: Atlantis dC18 5 µm 4,6 x 50 mm, Temp. 35 °C

Fase móvil: A = 90 % de H<sub>2</sub>O + 10 % de CH<sub>3</sub>CN + 0,05 % de CF<sub>3</sub>COOHB = 90 % de CH<sub>3</sub>CN + 10 % de CH<sub>3</sub>CN

Tiempo en min	% de A	% de B	caudal en ml/min
0,00	100	0	1,3
0,70	100	0	1,3
4,5	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

5

## Método D de HPLC

Columna:		XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters)		
Tiempo de gradiente [min]	% de Disolv. [H <sub>2</sub> O, 0,1 % de TFA]	% de Disolv. [ACN]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

Las siguientes abreviaturas se han usado anteriormente y se usan en lo sucesivo en el presente documento:

ACN	Acetonitrilo
10 Ac.	Acuoso
BOC	terc-Butoxicarbonilo
Cbz	Carbobenciloxi
CH	Ciclohexano
DCM	Diclorometano
15 DIPEA	Diisopropil-etilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
20 EE	Acetato de etilo
Eq.	Equivalente molar
ESI	Ionización por electropulverización
h	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25 HCl	Ácido clorhídrico
KOH	Hidróxido de potasio
l	Litro
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M	mol/l
30 Min	Minutos
Mp	Punto de fusión
NaOH	Hidróxido de sodio
n.d.	no determinado
NMP	N-Metilpirrolidona
35 Pd/C	paladio sobre carbono
t.a.	temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)

	TR	tiempo de retención
	TBME	Metil terc-butil éter
	TBDMS	Terc-butil-dimetilsilil-
	TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina
	TMS	Trimetilsililo
10	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

#### MÉTODO DE ENSAYO FARMACOLÓGICO

15 Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos de ejemplo dados anteriormente en el ensayo de Cámara de Ussing.

Cámara de Ussing: Se cultivaron células M-1 de riñón de ratón en DMEM que contenía 5 % de FCS y dexametasona 5 mM durante 10 a 12 días en filtros de poliéster Transwell. Los filtros se insertaron en una placa de pocillos revestida de teflón que encajaba en el sistema de la cámara de Ussing. Antes de la medición, el medio de las células M-1 se reemplazó con el tampón de transporte Caco-2 (Invitrogen, Alemania). Durante las mediciones, la temperatura de la cámara de Ussing se mantuvo a 37 °C. Se detectaron corrientes de cortocircuito ( $I_{sc}$ ) en el modo de fijación de tensión con el paquete de software Lab View para la adquisición de datos y el análisis. La resistencia eléctrica transepitelial (TEER) se determinó mediante la aplicación de pasos de tensión de  $\pm 5$  mV cada 5 segundos. Los compuestos se administraron a una concentración final de 3  $\mu$ M o en concentraciones crecientes (1-3-10  $\mu$ M) a la solución apical. Al final de cada experimento, se midió el  $I_{SC}$  sensible a la amilorida por adición de amilorida 3  $\mu$ M al compartimiento apical. Los resultados se expresan como la inhibición en porcentaje del efecto de la amilorida o como  $CI_{50}$ .

30 Con los compuestos de ejemplo dados anteriormente, se determinaron los siguientes valores de  $CI_{50}$  en el ensayo de la Cámara de Ussing:

Ejemplo	1.01	1.02	1.03	2.01	2.02	2.03	2.04	2.05	2.06	2.07
$CI_{50}$ [nM]	10	10	8	1	2	1	3	3	1	3

#### Permeabilidad en células CALU-3:

35 Las mediciones de permeabilidad en monocapas de células CALU-3 polarizadas y confluentes que crecen en soportes de filtro permeables se utilizan para proporcionar información sobre el potencial de un compuesto para atravesar el epitelio pulmonar. Los coeficientes de permeabilidad aparentes ( $P_{app}$ ) de los compuestos a través de las monocapas de células CALU-3 se miden (pH 7,4, 37 °C) en la dirección de transporte apical a basal (AB) y basal a apical (BA). La permeabilidad AB ( $P_{app}$ , AB) representa la absorción del fármaco desde la luz del pulmón en la sangre y la permeabilidad BA ( $P_{app}$ , BA) el transporte de fármaco desde la sangre al lumen del pulmón principalmente a través de permeabilidad pasiva dado que las células Calu-3 así como las células epiteliales del pulmón no expresan transportadores de flujo de salida tales como P-gp, mientras que se pueden expresar transportadores de captación.

45 Se siembran células CALU-3 ( $1-2 \times 10^5$  células/1  $cm^2$  de área) en insertos de filtro (filtros de policarbonato Costar Transwell, tamaño de poro de 0,4  $\mu$ m) y se cultivan (durante 10 - 12 días DMEM) hasta que se forman monocapas ajustadas. Los compuestos de interés se disuelven en los componentes apropiados (DMSO, solución de reserva 10 mM). Las soluciones de reserva se diluyen con tampón HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM,  $MgSO_4$  1 mM,  $CaCl_2$  1,8 mM,  $NaHCO_3$  4,17 mM,  $Na_2HPO_4 \times 7H_2O$  1,19 mM,  $NaH_2PO_4 \times H_2O$  0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, 0,25 % de BSA, pH 7,4) para preparar las soluciones de transporte (compuesto 10  $\mu$ M, DMSO final  $\leq$  0,5 %). La solución de transporte (TL) se aplica al lado del donante apical o basolateral para medir la permeabilidad de A-B o B-A (3 duplicados de filtro), respectivamente. El lado del receptor contiene el mismo tampón que el lado del donante. Después de 30 minutos de acomodación, las muestras se reconocen al inicio  $t_0 = 0$  min y al final del experimento  $t_n = 90$  min desde el donante y a 0, 30, 60, y 90 min también desde la cámara receptora. El volumen eliminado se rellena con el tampón HTP-4. La concentración de compuesto en las muestras se mide por HPLC-MS/MS o recuento de centelleo. El coeficiente de permeabilidad ( $P_{app}$ ) y la relación de flujo de salida se calculan de acuerdo con:  $P_{app}$  [cm/s] = (concentración de receptor [nM] \* volumen de receptor [ml] / intervalo de tiempo [s]) \* (1 / área de filtro) \* (1 / concentración de donante [nM]).

60 Con los compuestos de ejemplo dados anteriormente, se determinaron los siguientes valores de permeabilidad en el ensayo de células CALU-3:

Ejemplo	1.01	1.02	1.03	2.01	2.04	2.05	2.06
Papp, AB [ $10^{-6}$ cm/s]	0,8	0,6	0,4	0,2	<0,7	0,4	<1
Papp, BA [ $10^{-6}$ cm/s]	0,3	0,3	0,1	0,5	0,4	0,1	0,2

## INDICACIONES

- 5 Como se ha descubierto, los compuestos de fórmula (I) se caracterizan por su amplio intervalo de aplicaciones en el campo terapéutico. Se debería hacer una mención particular a las aplicaciones para las que son preferentemente adecuados los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) teniendo en cuenta su eficacia farmacéutica como inhibidores de ENaC. Algunos ejemplos incluyen enfermedades o dolencias respiratorias, enfermedades alérgicas de las vías aéreas, u ojos secos.
- 10 Se debería hacer una mención particular a la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas y de los pulmones que están acompañadas por aumento de la producción de moco, inflamación y/o enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Algunos ejemplos incluyen bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad de Farmer, vías aéreas hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrica, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por diversas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos, bronquitis, neumonía o neumonía intersticial como resultado de insuficiencia cardíaca, irradiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis, o deficiencia de alfa 1-antitripsina.
- 20 De forma particularmente preferente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio superior e inferior que incluye los pulmones, tales como por ejemplo rinitis alérgica, rinitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica y asma.
- 25 Lo más preferente es usar los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas tales como EPOC, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, fibrosis quística, en particular EPOC, bronquitis crónica, asma y fibrosis quística.
- 30 La cantidad terapéuticamente eficaz real o dosificación terapéutica dependerá, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en la materia tales como la edad y el peso del paciente, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, la combinación se administrará con dosificaciones y de un modo que permita que se suministre una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en las condiciones únicas del paciente.

## 35 COMBINACIONES

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar por sí mismos o junto con otras sustancias activas de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Si se desea, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

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

## 50 FORMULACIONES

Las formas adecuadas para la administración son, por ejemplo, polvos o aerosoles inhalables. El contenido del compuesto o compuestos farmacéuticamente eficaces en cada caso estaría en el intervalo de un 0,2 a un 50 % en peso, preferentemente de un 0,5 a un 25 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el intervalo de dosificación que se especifica en lo sucesivo en el presente documento.

Administrada por inhalación, la combinación de sustancias activas se puede dar en forma de un polvo, en forma de una solución acuosa o acuosa-etanólica o usando una formulación de gas propelente.

60 Por lo tanto, preferentemente, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones preferentes indicadas anteriormente.

También es preferente que los compuestos de fórmula (I) se administren por inhalación, en particular que se administren preferentemente una o dos veces al día. Para este fin, los compuestos de fórmula (I) se tienen que hacer disponibles en formas adecuadas para inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propelente o soluciones inhalables libres de propelente, que están presentes opcionalmente en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables convencionales.

Dentro del ámbito de la presente invención, la expresión soluciones inhalables libres de propelente también incluye concentrados o soluciones estériles inhalables listas para su uso. Las preparaciones que se pueden usar de acuerdo con la invención se describen con mayor detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

#### Polvos inhalables

Si las sustancias activas de fórmula (I) están presentes en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables se pueden usar para la preparación de los polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o las mezclas de estos excipientes los unos con los otros. Preferentemente, se usan mono o disacáridos, mientras que el uso de lactosa o glucosa es preferente, en particular, pero no de forma exclusiva, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la maltosa es el excipiente particularmente preferente, mientras que el monohidrato de lactosa es lo más particularmente preferente. Los métodos de preparación de los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización y mediante mezcla final de los componentes conjuntamente se conocen de la técnica anterior.

#### Aerosoles inhalables que contienen propelente

Los aerosoles inhalables que contienen propelente que se puede usar de acuerdo con la invención pueden contener un compuesto de fórmula (I) que está disuelto en el gas de propelente o en forma dispersa. Los gases de propelente que se pueden usar para la preparación de los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención se conocen de la técnica anterior. Los gases de propelente adecuados se seleccionan entre hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como preferentemente derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases de propelente que se han mencionado anteriormente se pueden usar por sí mismos o en mezclas de los mismos. De forma particularmente preferente, los gases de propelente son derivados de alcanos fluorados seleccionados entre TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y las mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación impulsados por propelente que se usan dentro del ámbito del uso de acuerdo con la invención también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y sustancias para ajustar el pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

#### Soluciones inhalables libres de propelente

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se usan preferentemente para preparar soluciones inhalables y suspensiones inhalables libres de propelente. Los disolventes que se usan para este fin incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser agua por sí misma o una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan a un pH de 3 a 7 mediante el uso de ácidos adecuados. El pH se puede ajustar mediante el uso de ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Algunos ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferentes son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, son preferentes el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, también se pueden usar las mezclas de los ácidos anteriores, en particular en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades de acidificación, por ejemplo como aromatizantes, antioxidantes o agentes de complejación, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. De acuerdo con la invención, es particularmente preferente usar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Se pueden añadir codisolventes y/o otros excipientes a las soluciones inhalables libres de propelente que se usan para los fines de acuerdo con la invención. Los codisolventes preferentes son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol, polioxietileno alcoholes, y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos en este contexto indican cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que se puede formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferentemente, estas sustancias no tienen ningún efecto farmacológico o, junto con la terapia deseada, no tienen ningún efecto farmacológico apreciable o al menos ningún efecto farmacológico indeseable. Los excipientes y los aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de

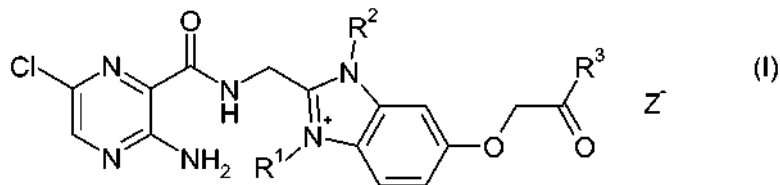
sorbitán, tales como polisorbato, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes de complejación, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica acabada, aromatizantes, vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos. Los excipientes preferentes incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, por ejemplo, con la condición de que no se haya usado ya para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano. Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son los que se conocen la técnica, en particular cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio, o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida en la técnica anterior.

Para las formas de tratamiento que se han descrito anteriormente, se proporcionan envases listos para su uso de un medicamento para el tratamiento de dolencias respiratorias, que contiene una descripción adjunta que incluye, por ejemplo, las palabras enfermedad respiratoria, EPOC o asma, un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más compañeros seleccionados entre los que se han descrito anteriormente.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5

en la que

10  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre etilo, 2-hidroxietilo, 2-tetrahidrofuranylmetilo y 4-tetrahidropiranylmetilo;

$R^3$  se selecciona entre un resto  $NR^aR^b$ , en el que  $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  y 1-(2-etoxietil)piperidin-4-ilo, en el que alquilo  $C_1-C_4$  puede portar 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alquil  $C_1-C_4$ -amino, dialquil  $C_1-C_4$ -amino, (dimetilfosfinoil)metoxi, 4-(dimetilfosfinoil)fenilo, 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo y el oxoanión de 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo, con la condición de que al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  sea diferente de hidrógeno,

15 o en la que  $R^a$  y  $R^b$  junto con el nitrógeno se unen para formar un resto heterocíclico seleccionado entre piperidina y 1-oxotiomorfolinilo, en la que el resto heterocíclico puede portar 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre  $NH_2$ ; y

20  $Z^-$  se selecciona entre cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, hidrogenosulfato, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato,

o  $Z^-$  puede estar ausente si  $R^a$  o  $R^b$  es alquilo  $C_1-C_4$  y porta el oxoanión de 6-metil-3-hidroxi-piridin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

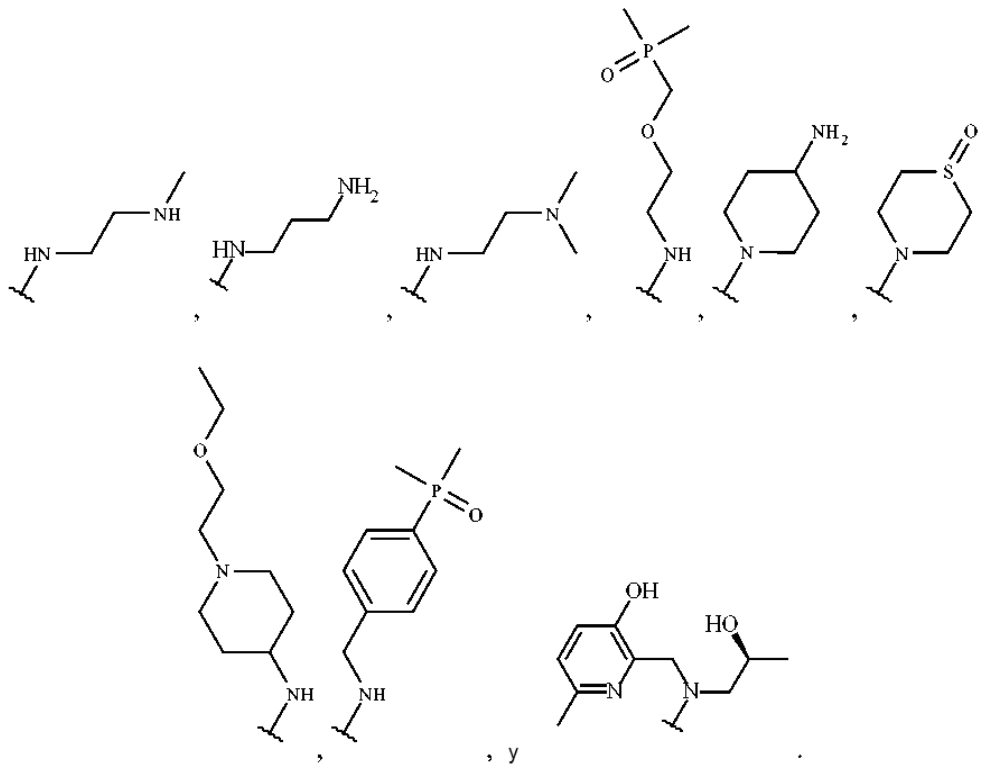
25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  es etilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto  $R^1$  como  $R^2$  son etilo.

30

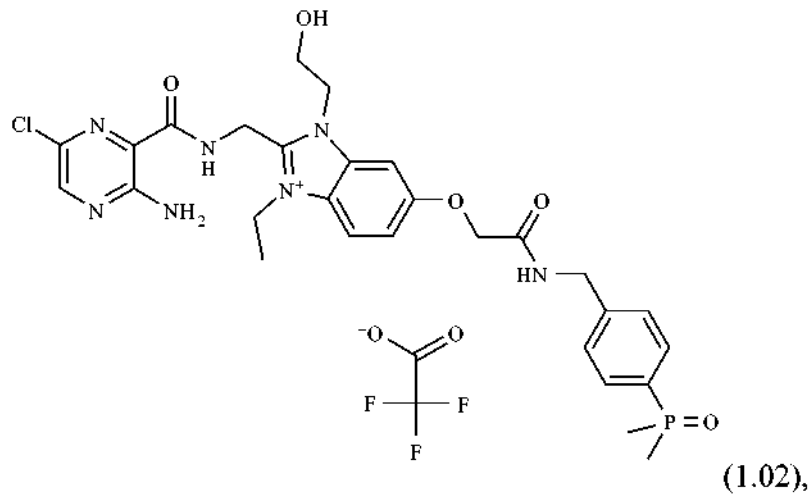
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $Z^-$  se selecciona entre cloruro, formiato, y trifluoroacetato.

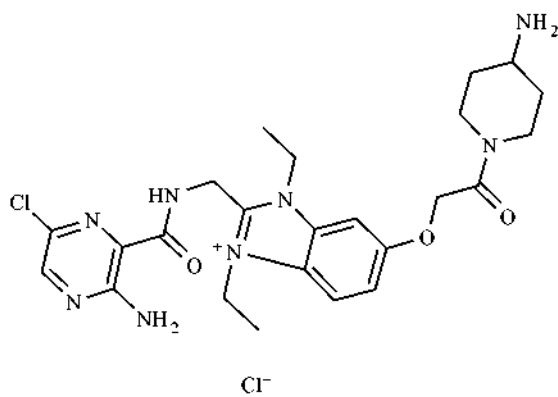
35 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  se selecciona entre



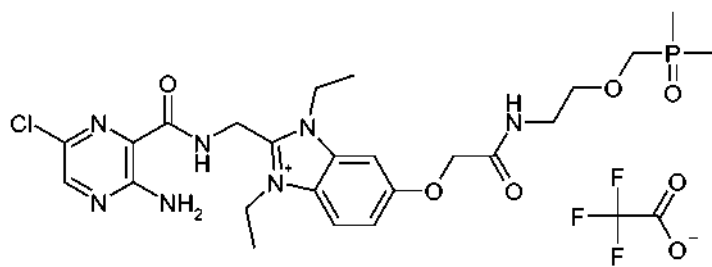
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en

5

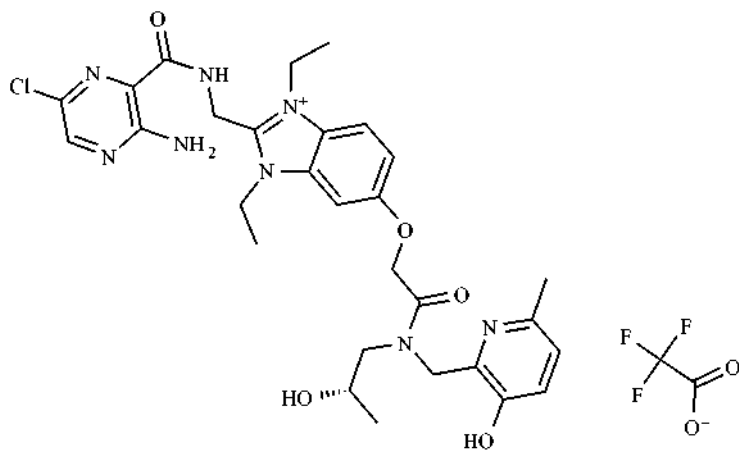




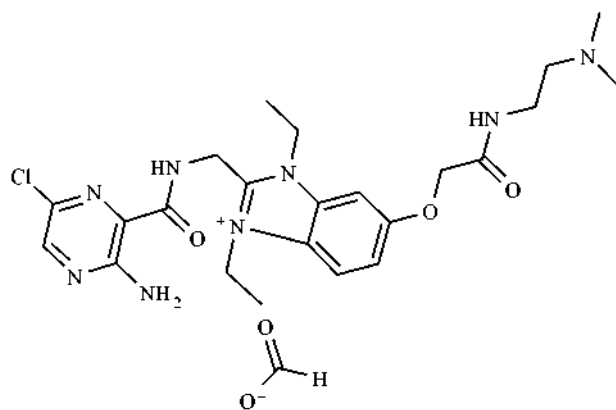
(2.03),



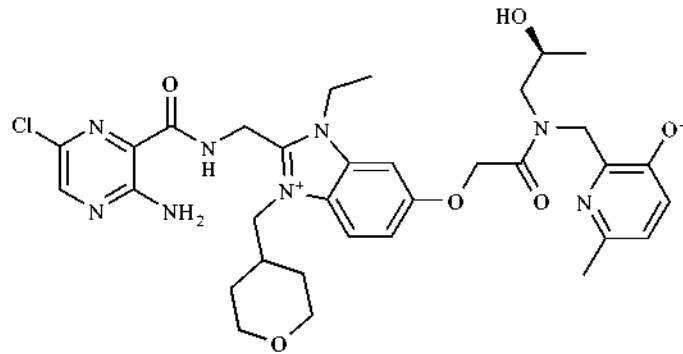
(2.04),



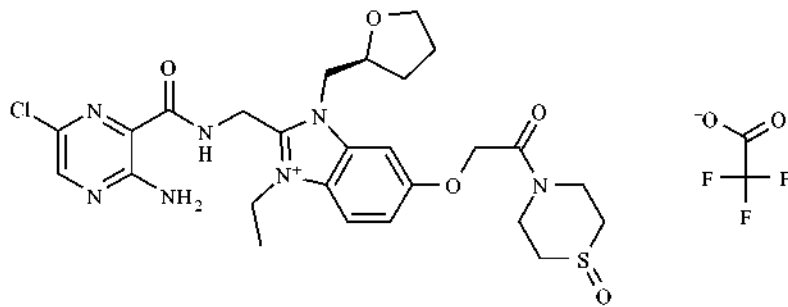
(2.05),



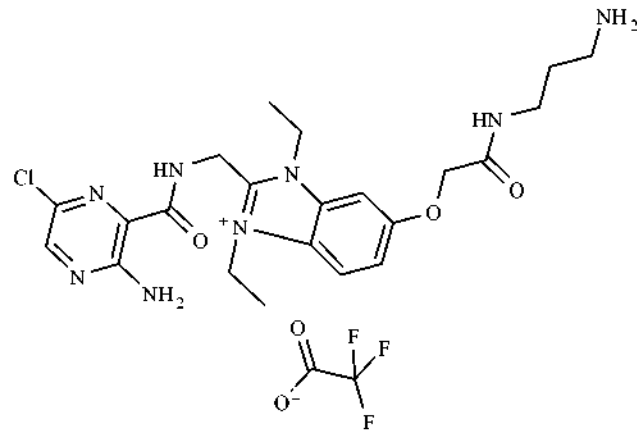
(2.06),



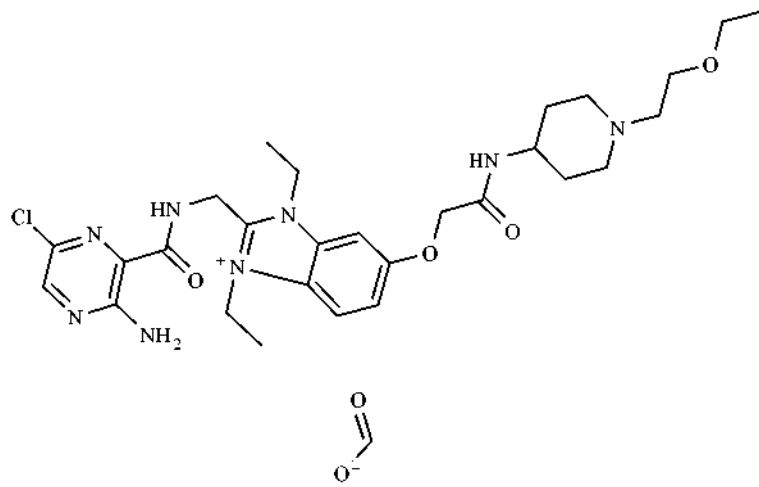
(1.03),



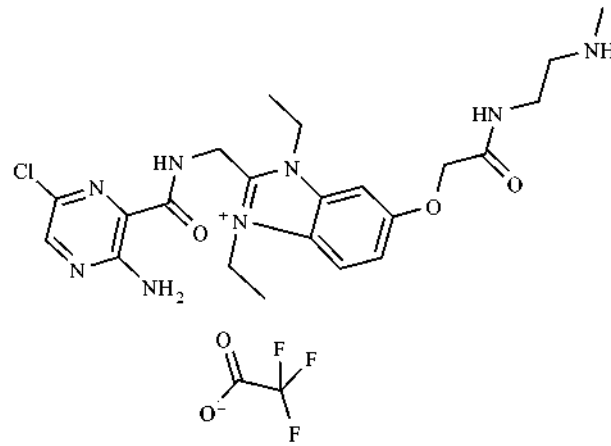
(1.1),



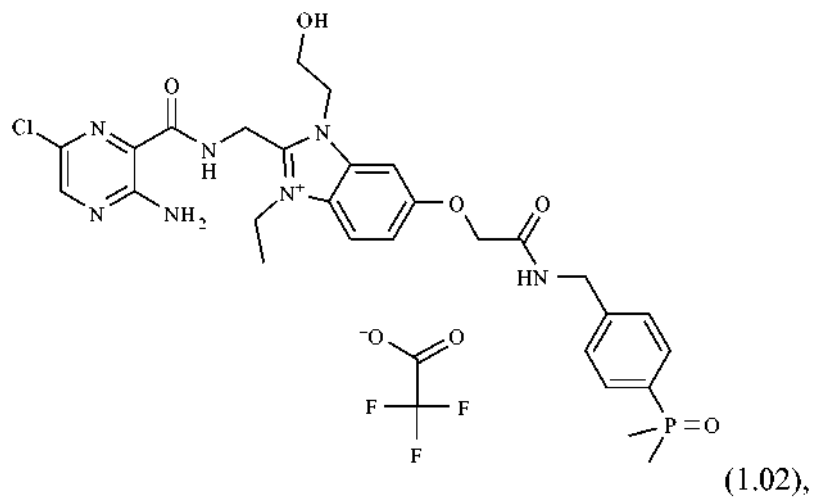
(2.01),

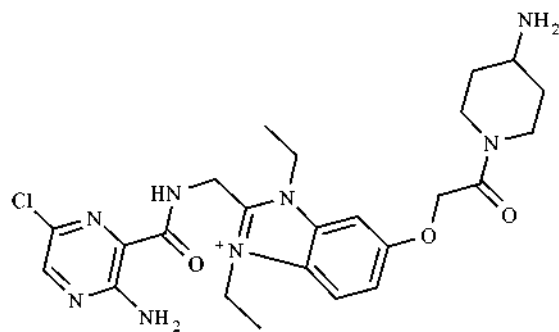


y



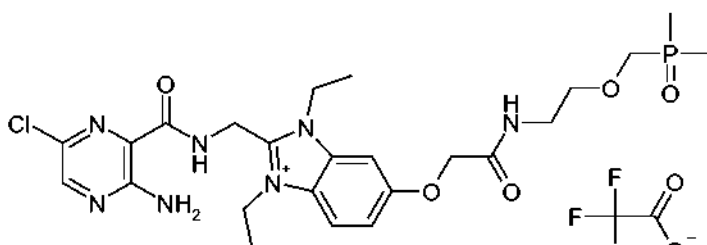
5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es



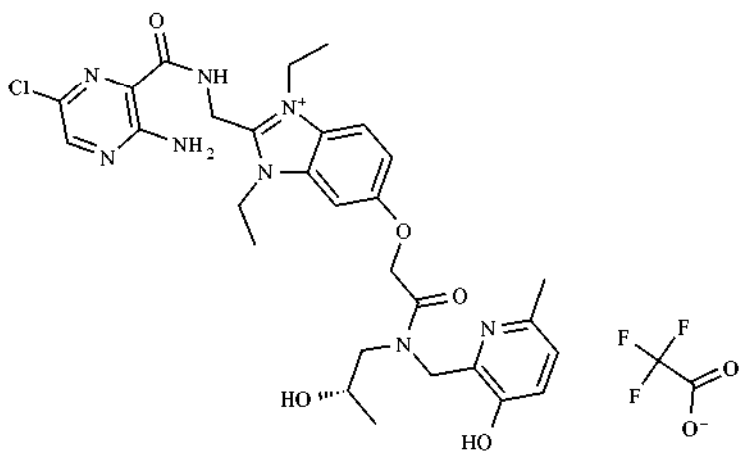


Cl<sup>-</sup>

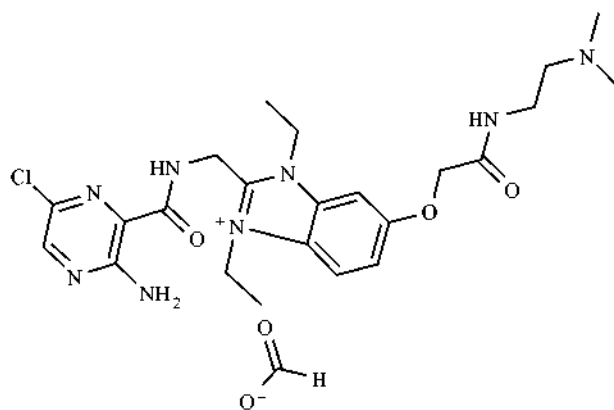
(2.03),



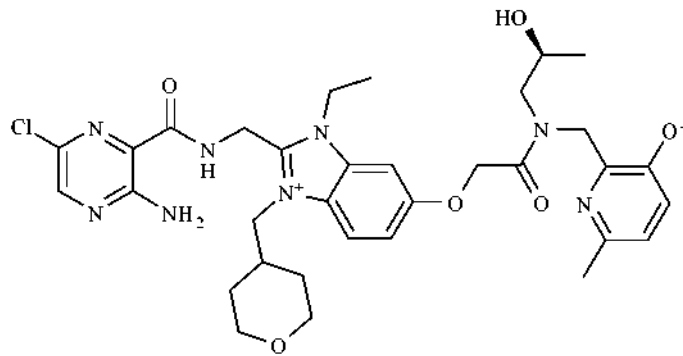
(2.04),



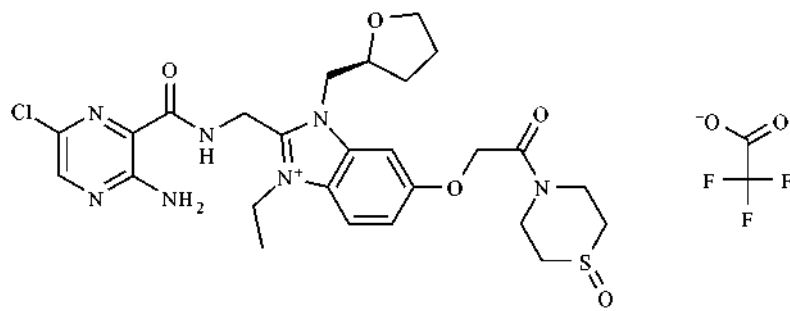
(2.05),



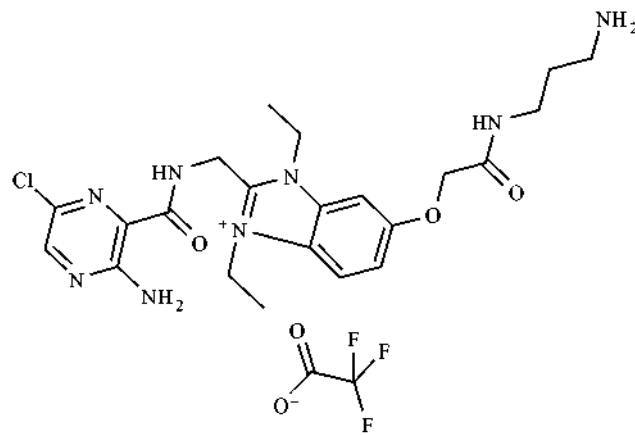
(2.06),



(1.03),



(1.1),



(2.01),





16. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto precursor del compuesto (1.1) de acuerdo con la reivindicación 7.
- 5 17. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto precursor del compuesto (2.01) de acuerdo con la reivindicación 7.
18. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto precursor del compuesto (2.07) de acuerdo con la reivindicación 7.
- 10 19. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto precursor del compuesto (2.02) de acuerdo con la reivindicación 7.
20. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades y dolencias respiratorias y enfermedades alérgicas de las vías aéreas.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis causada por infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), asma, asma pediátrica, bronquiectasia, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades intersticiales de los pulmones, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, pólipos nasales, edema pulmonar, neumonitis de diferentes orígenes, y ojos secos.
- 25 23. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 24. Combinación de medicamentos que contiene, además de uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como sustancias activas adicionales, uno o más compuestos seleccionados entre las categorías de inhibidores de ENaC adicionales, betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos HI, antagonistas de PAF, inhibidores de MAP quinasa, inhibidores de MPR4, inhibidores de iNOS, inhibidores de SYK, correctores del regulador transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y potenciadores del CFTR o combinaciones dobles o triples de los mismos.
- 35