

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 617**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 11/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 17184319 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3323812**

54 Título: **Compuestos bloqueantes del canal de sodio epitelial sustituidos por arilalquilo y ariloxialquilo**

30 Prioridad:

17.12.2012 US 201261738262 P

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

20.04.2020

73 Titular/es:

**PARION SCIENCES, INC. (100.0%)
2800 Meridian Parkway, Suite 195
Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

JOHNSON, MICHAEL R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 754 617 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 bloqueantes del canal de sodio epitelial sustituidos por arilalquilo y ariloxialquilo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procesos para preparar nuevos compuestos sustituidos con arilalquilo y sustituidos con ariloxialquilo, que incluyen particularmente 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(2-(aralquil(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazina-2-carboxamidas y compuestos relacionados, o sales de los mismos, como se define en las reivindicaciones adjuntas. Estos compuestos son útiles como bloqueadores de los canales de sodio, y pueden estar comprendidos dentro de las composiciones y pueden usarse en métodos terapéuticos.

15 **Antecedentes de la invención**

Las superficies mucosas en la interfase entre el medio ambiente y el cuerpo han desarrollado una serie de, es decir, mecanismos de protección de "defensa innata". Una forma principal de dicha defensa es limpiar estas superficies con líquido. Típicamente, la cantidad de la capa líquida sobre una superficie mucosa refleja el equilibrio entre la secreción de líquido epitelial, que a menudo refleja secreción de anión (Cl^- y/o HCO_3^-) junto con agua (y un contraión catiónico), y la absorción de líquido epitelial, que refleja a menudo una absorción de Na^+ , junto con agua y contador de aniones (Cl^- y/o HCO_3^-). Muchas enfermedades de las superficies de la mucosa son causadas por un líquido protector muy pequeño en esas superficies mucosas, creado por un desequilibrio entre la secreción (muy poca) y la absorción (relativamente demasiada). Los procesos defectuosos de transporte de sal que caracterizan estas disfunciones mucosas residen en la capa epitelial de la superficie de la mucosa.

Un enfoque para reponer la capa de líquido protector sobre superficies mucosas es el de "re-equilibrio" del sistema mediante el bloqueo del canal de Na^+ y la absorción de líquido. La proteína epitelial que media la etapa limitante de la velocidad de Na^+ y de absorción de líquido es el canal epitelial de Na^+ ("ENaC"). ENaC se coloca en la superficie apical del epitelio, es decir, la interfaz mucosa superficie-ambiente. Idealmente, para inhibir Na^+ mediada por ENaC y la absorción de líquido, un bloqueador de ENaC de la clase amilorida será administrada a la superficie mucosa y se mantendrá en este sitio para lograr el máximo beneficio terapéutico.

Se ha informado del uso de bloqueadores de ENaC para una variedad de enfermedades que mejoran por aumento de la hidratación de la mucosa. En particular, el uso de bloqueantes de ENaC en el tratamiento de enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica (BC), la fibrosis quística (FQ) y la COPD, que reflejan la falla del cuerpo para limpiar la mucosidad normalmente de los pulmones y, en última instancia, ocasionar infección crónica de las vías respiratorias. Véase, Evidence for airway surface dehydration, as the initiating event in CF airway disease, R.C. Boucher, Journal of Internal Medicine, Vol. 261, número 1, enero de 2007, páginas 5-16; AJ Hirsh et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 4098-4115 y Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration, R.C. Boucher, Trends in Molecular Medicine, Vol. 13, número 6, junio de 2007, páginas 231-240.

Los datos indican que el problema de inicio tanto en la bronquitis crónica como la fibrosis quística es la falta de la eliminación del moco de las superficies de las vías respiratorias. La falla en la limpieza del moco refleja un desequilibrio en las cantidades de mocos como líquido de la superficie de las vías respiratorias (ASL) en las superficies de las vías respiratorias. Este desequilibrio resulta en una reducción relativa de ASL que conduce a la concentración de mucosidad, a la reducción de la actividad lubricante del líquido periciliar (PCL), a la adherencia de mucosidad a la superficie de la vía aérea y a la falta de limpieza del moco a través de la actividad ciliar hacia la boca. La reducción del aclaramiento mucoso conduce a la colonización bacteriana crónica de la mucosidad adherida a las superficies de las vías respiratorias. La retención crónica de bacterias, la incapacidad de las sustancias antimicrobianas locales para eliminar las bacterias atrapadas en el moco de forma crónica y la consecuente respuesta inflamatoria crónica a este tipo de infección superficial, se manifiestan en la bronquitis crónica y la fibrosis quística.

Actualmente hay una necesidad médica grande no satisfecha de productos que tratan específicamente la variedad de enfermedades que se mejoran mediante aumento de la hidratación de la mucosa, incluyendo bronquitis crónica, COPD y fibrosis quística, entre otros. Las terapias actuales para la bronquitis crónica, la COPD y la fibrosis quística se centran en el tratamiento de los síntomas y/o los efectos tardíos de estas enfermedades. Sin embargo, ninguna de estas terapias trata eficazmente el problema fundamental de la falta de limpieza del moco del pulmón.

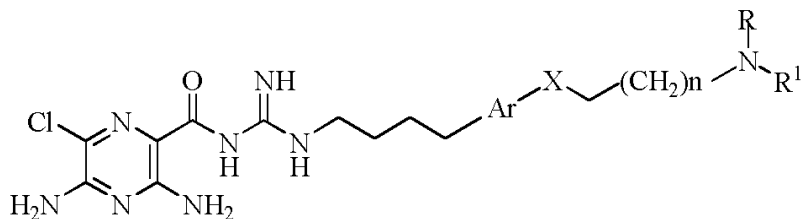
R.C. Boucher, en el documento US 6.264.975, describe el uso de bloqueadores de los canales de sodio de pirazinoilguanidina para superficies mucosas hidratantes que reúnen los requisitos de amilorida diurética conocida, benzamilo y fenamilo. Sin embargo, estos compuestos son relativamente impotentes, considerando la masa limitada de fármaco que se puede inhalar al pulmón; (2) se absorbe rápidamente y, por lo tanto, exhibe una semivida indeseablemente corta en la superficie de la mucosa; y (3) son libremente disociables de ENaC. Se necesitan medicamentos más potentes con vidas medias más largas en la superficie de la mucosa.

Demasiado poco líquido de la superficie protectora sobre otras superficies mucosas es una fisiopatología común de un número de enfermedades. Por ejemplo, en la xerostomía (boca seca) de la cavidad bucal se agota de líquido debido a un fallo de las glándulas sublinguales parótidas y submandibulares para segregar líquido a pesar del transporte Na⁺ (ENaC) continuo mediado por la absorción de líquido de la cavidad oral. La queratoconjuntivitis seca (ojo seco) es causada por el fallo de las glándulas lagrimales para segregar el líquido en la cara de la absorción Na⁺ continua dependiente de líquido de superficies coyunturales. En la rinosinusitis, hay un desequilibrio entre la secreción de mucina y el agotamiento relativo de ASL. La falta de secreción de Cl⁻ (y líquido) en el intestino delgado proximal, combinado con la absorción de Na⁺ incrementado (y líquido) en el íleon terminal conduce al síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS). En pacientes mayores la absorción excesiva de Na⁺ (y volumen) en el colon descendente produce estreñimiento y diverticulitis. [0009] La literatura publicada incluye el número de solicitudes de patentes y patentes concedidas a Parion Sciences Inc., dirigidas hacia análogos de pirazinoilguanidina como bloqueadores de los canales de sodio. Ejemplos de tales publicaciones incluyen las publicaciones PCT N^{os} WO2003/070182, WO2003/07018, WO2004/073629, WO2005/025496, WO2005/016879, WO2005/018644 WO2006/022935 WO2006/023573, WO2006/023617, WO2007/018640, WO2007/146869, WO2008/031028, WO20081031048, WO2013/003386 y las patentes de EE.UU. N^{os} 6858614, 6858615, 6903105, 7064129, 7186833, 7189719, 7192968, 7192959, 7192960, 7241766, 7247636, 7247637, 7317013, 7332496, 7368447, 7368450, 7368451, 7375102, 7388013, 399766, 7410968, 7807834, 7842697 y 7868010.

Sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos de bloqueo de canales de sodio con una mayor potencia y la eficacia en los tejidos mucosos. También sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos de bloqueo del canal de sodio que proporcionen efecto terapéutico, pero minimicen o eliminen el inicio o la progresión de la hipercalemia en los receptores.

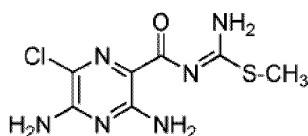
Resumen de la invención

Esta invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I):



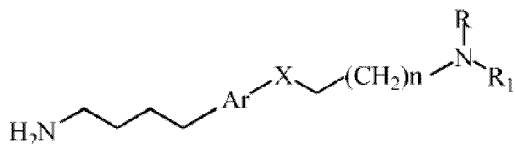
(I)

o una sal del mismo, el método comprendiendo tratar un compuesto de fórmula (2):



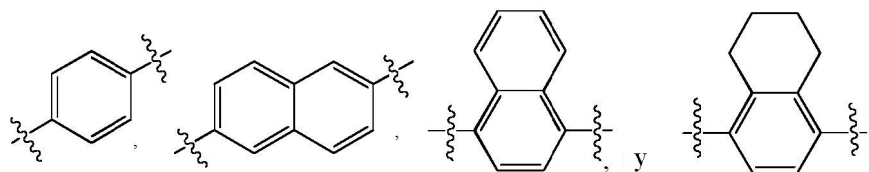
(2),

con un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo, en donde Ar es un resto seleccionado del grupo de:

5



10

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R es un grupo alquilo polihidroxilado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; y

R^1 se selecciona de $-(\text{CH}_2)_q-\text{Y}$ o $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{Y}$;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})_2$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alcoxi}$ y $-\text{CF}_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de fórmula (2) está en forma de una sal HI. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

20

Los compuestos producidos usando el método de la invención pueden existir como solvatos e hidratos, estereoisómeros individuales, incluyendo isómeros ópticos (enantiómeros y diastereómeros) e isómeros geométricos (isomerismo cis-/trans-), mezclas de estereoisómeros y tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos producidos usando el método de la invención pueden estar comprendidos dentro de composiciones farmacéuticas. Los compuestos producidos usando el método de la invención pueden usarse en

25

métodos de tratamiento.

Descripción detallada de la invención

30

Como se usa en este documento, los siguientes términos se definen como se indica.

35

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" usados en este documento se refieren a un resto de la fórmula $-(\text{CH}_2)_q-\text{Y}$, en la que q es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y "Y" es un anillo de fenilo, naftilo o piridilo, cada uno sustituido por 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independiente de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})_2$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alcoxi}$, y $-\text{CF}_3$. El término "ariloxialquilo" usado aquí se refiere a un resto de la fórmula $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{Y}$, donde es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5, o 6, y "Y" es un fenilo, naftilo, o un anillo piridilo, cada uno opcionalmente sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})_2$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alcoxi}$, y $-\text{CF}_3$.

40

Los grupos alquilo polihidroxilados de esta invención son aquellos en los que una cadena de alquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituidos por dos o más grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos alquilo polihidroxilados son butano-1,4-diol; butano-1,2,2-triol; butano-1,1,2,3,-tetraol; pentano-1,2,3,4-tetraol; hexano-1,2,3,4,5-pentaol; heptano-1,2,3,4,5,6-hexaol; y octano-1,2,3,4,5,6,7-heptaol.

45

Una forma de realización dentro de cada grupo de compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos en los que el grupo alquilo hidroxilado tiene la fórmula $-\text{CH}_2-(\text{CHR}^2)_m$, Donde m es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, o 7, y R^2 es independientemente en cada caso H o OH, con la condición de que al menos dos de los grupos R^2 son OH.

50

Otra realización dentro de cada grupo de compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos en los que el grupo alquilo polihidroxilado tiene la fórmula $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-(\text{CHR}^3)_p$, donde p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, o 6, y R^3 es independientemente en cada caso H o OH, con la condición de que al menos uno de los grupos R^3 es OH.

55

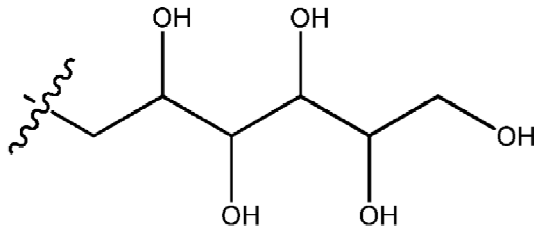
Una realización adicional dentro de cada grupo de compuestos descritos en la presente memoria comprende compuestos en los que el grupo alquilo polihidroxilado tiene la fórmula $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_r-\text{CH}_2\text{OH}$, en el cual r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Otra realización dentro de cada grupo de compuestos descritos en este documento comprende compuestos en los que r es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 o 5. Otra realización dentro de cada grupo comprende compuestos en los que es un número entero seleccionado de 3, 4 o 5.

60

En otra realización dentro de cada grupo de compuestos descritos en la presente memoria, la cadena representada por la fórmula "R" $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ es 2,3,4,5,6-pentahidroxihexano, teniendo la fórmula:

65

5

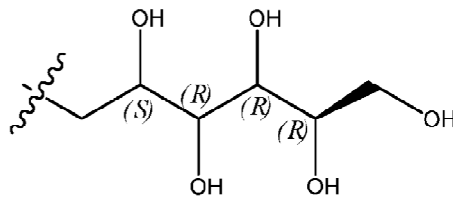


10

En una realización adicional dentro de cada grupo de compuestos descritos en la presente memoria, la cadena representada por la fórmula "R" -CH₂ -(CHOH)_n-CH₂OH es de la fórmula:

15

20



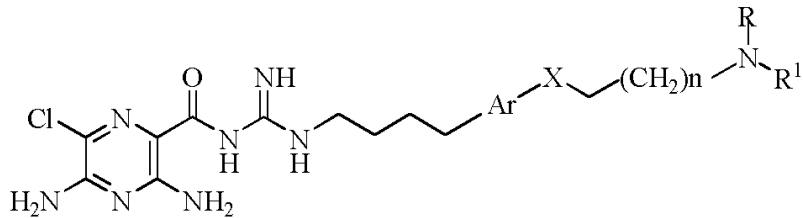
25

"Un compuesto de la invención" significa un compuesto de Fórmula I o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Esta invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I):

35

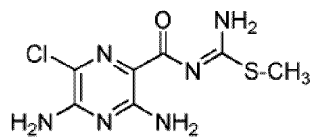


40

(I)

o una sal del mismo, el método comprendiendo tratar un compuesto de fórmula (2):

45

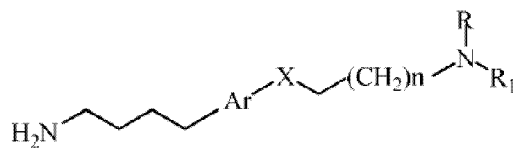


50

(2),

con un compuesto de la fórmula:

55

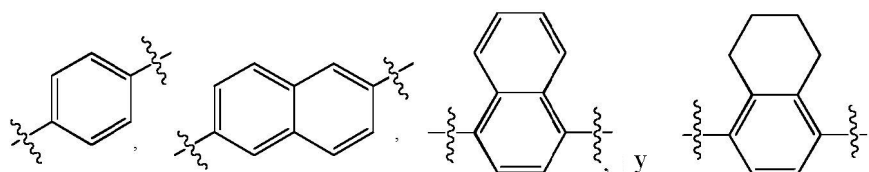


60

o una sal del mismo, en donde Ar es un resto seleccionado del grupo de:

65

5



10

X se selecciona de -CH₂-, -O-, o -S-;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R es un CH₂-(CHOH)-CH₂OH, en donde r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_qY o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de fórmula (2) está en forma de una sal HI.

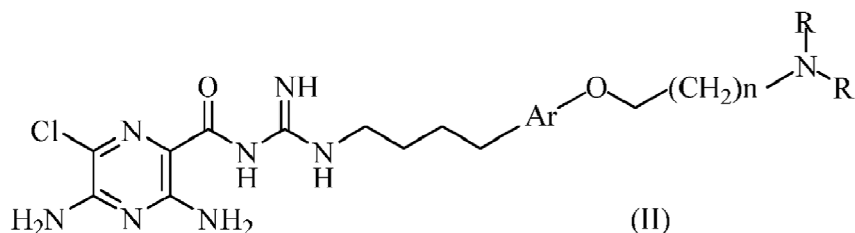
20

Otra realización dentro del grupo de compuestos anteriormente comprende compuestos en los que r es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, o 5. Otra realización dentro de este grupo comprende compuestos en los que R es un número entero seleccionado de 3, 4, o 5.

25

Otra realización comprende métodos para preparar compuestos de Fórmula (II):

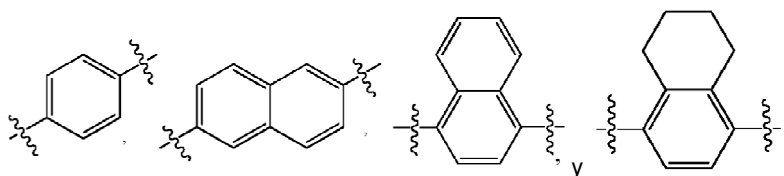
30



35

en donde Ar es un resto seleccionado del grupo de:

40



45

n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

R es un grupo alquilo polihidroxilado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_qY o -(CH₂)_q-O-Y;

50

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH (alquilo C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

En otra realización, los compuestos de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son como se definen anteriormente, excepto que Y es un anillo de fenilo, naftilo o piridilo no sustituido.

60

Otra realización comprende compuestos de Fórmula (II) en los que:

n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

R es un CH₂-(CHOH)_r-CH₂OH, donde R es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_q-Y o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

65

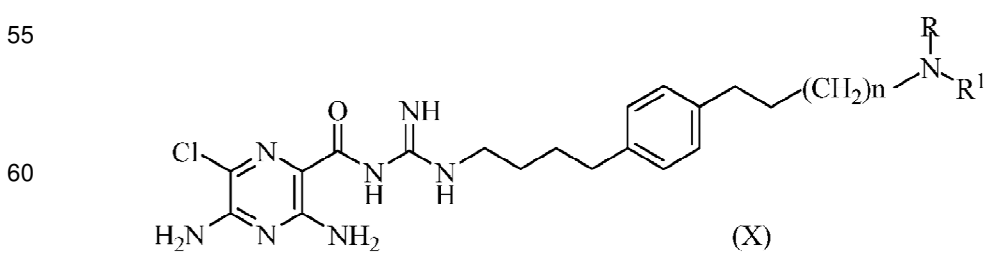
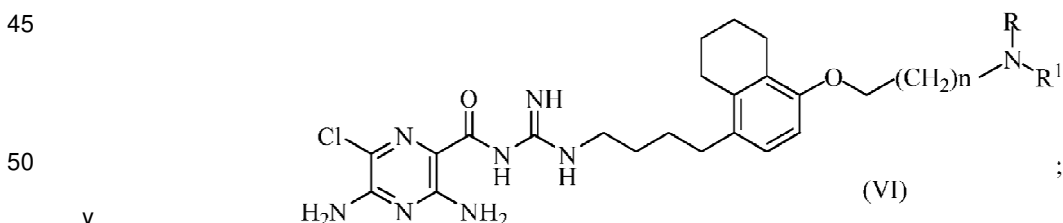
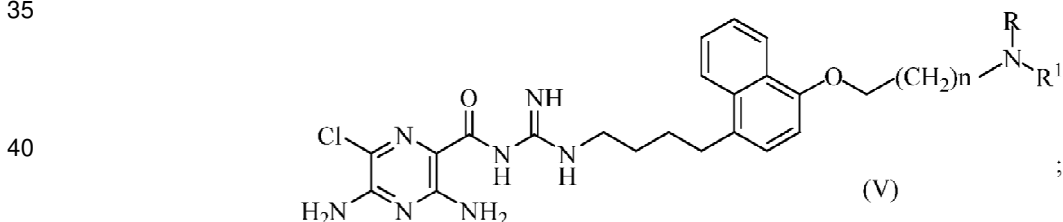
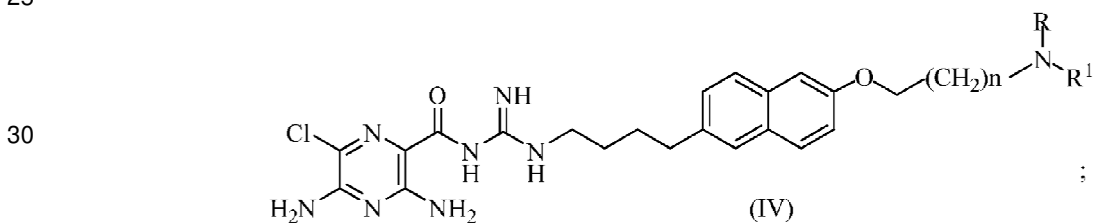
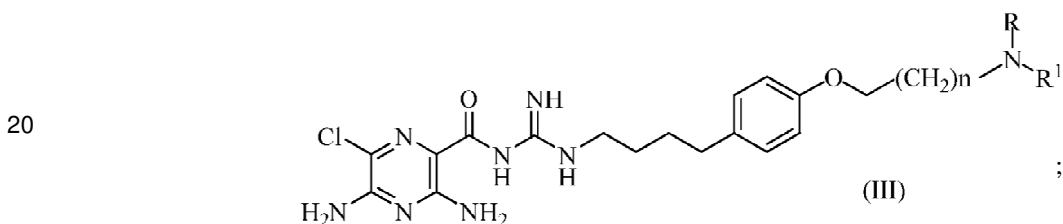
Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH (alquilo C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, los compuestos de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son como se acaba de definir antes, excepto que Y es un anillo de fenilo, naftilo o piridilo no sustituido.

10 Otra forma de realización dentro del grupo de compuestos como se acaba de describir anteriormente para la Fórmula (II) comprende compuestos en los cuales R es un entero entero seleccionado de 2, 3, 4, o 5. Otra realización dentro de este grupo comprende compuestos como se acaba de describir para la Fórmula (II) en la cual es un número entero seleccionado de 3, 4 o 5.

15 También se proporcionan métodos para preparar cuatro realizaciones independientes de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (X):



65

en donde, en cada caso,

n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

R es un $\text{CH}_2(\text{CHOH})_r\text{CH}_2\text{OH}$, donde R es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R¹ se selecciona de $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}$ o $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-Y}$;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dentro de cada una de las realizaciones descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IV), (V) y (VI), hay otra forma de realización en la que:

n es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;

R es un $\text{CH}_2(\text{CHOH})_r\text{CH}_2\text{OH}$, donde R es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R¹ se selecciona de $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}$ o $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-Y}$;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

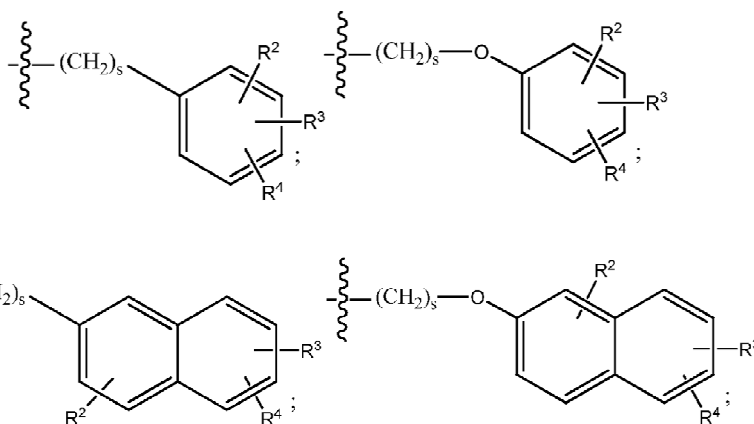
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

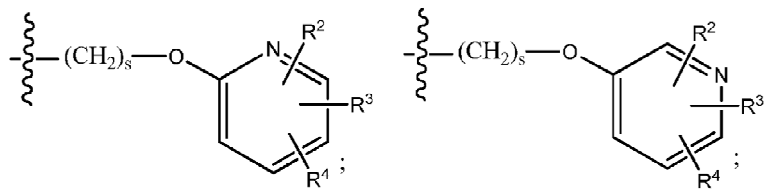
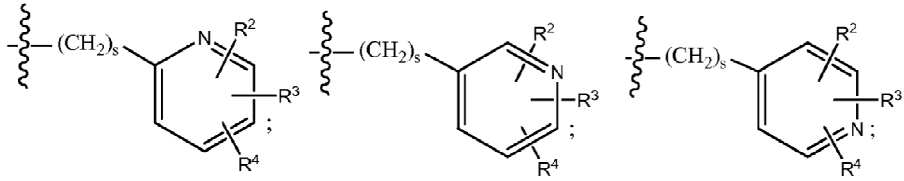
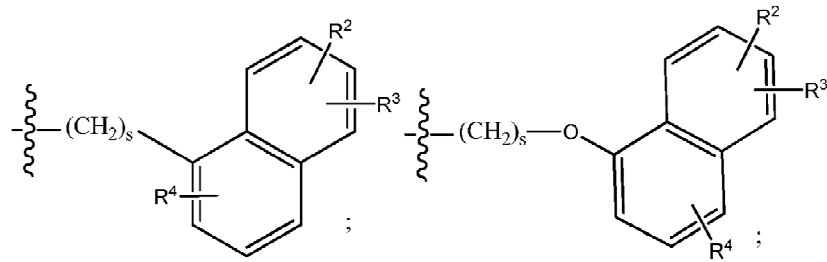
Dentro de cada una de las realizaciones descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (X), hay una forma de realización adicional en la que:

n es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;

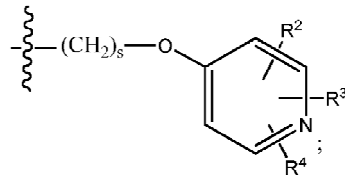
R es un $\text{CH}_2(\text{CHOH})_r\text{CH}_2\text{OH}$, donde R es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 o 5;

R¹ se selecciona de:





y

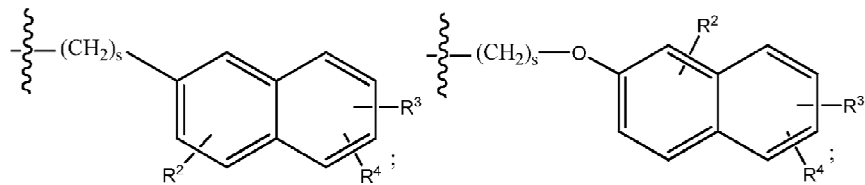


40

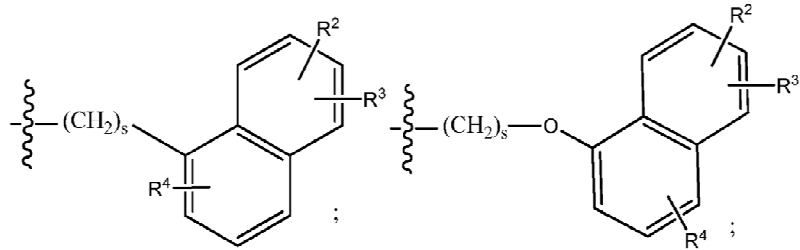
45

y
 s es un número entero seleccionado de 2, 3 o 4;
 Cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH (C₁-C₆ alquilo),
 -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Mientras que los sustituyentes de R², R³, y R⁴ se representan en el presente documento en asociación con un anillo en los grupos:



5



10

Se entiende que cada uno de R², R³, y R⁴ puede estar en cualquiera de los anillos condensados en cualquier posición que no esté ocupada por otro sustituyente.

15

Dentro de cada una de las realizaciones descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (X), hay una forma de realización adicional en la que:

20

n es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
r es un número entero seleccionado de 3, 4 o 5; y
s es un número entero seleccionado de 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

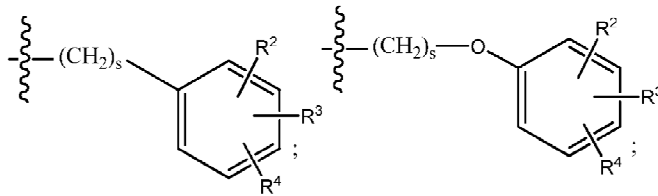
25

Dentro de cada una de las realizaciones descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (X), hay una forma de realización adicional en la que:

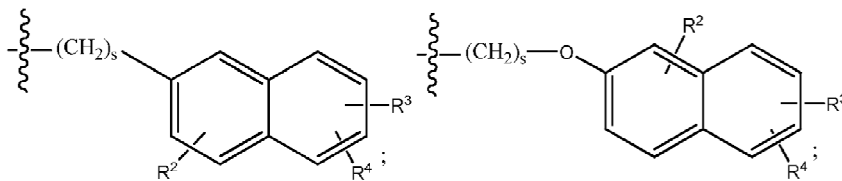
30

n es un número entero seleccionado de 2, 3 y 4;
R es un CH₂-(CHOH)_r-CH₂OH, donde R es un número entero seleccionado de 3, 4 o 5;
R¹ se selecciona de:

35

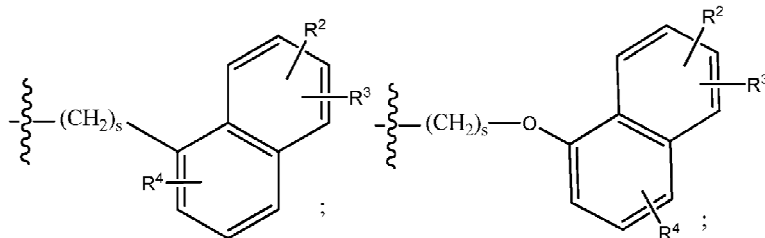


40



45

50



55

60

y s es un número entero seleccionado de 3 o 4; y
cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH (C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

65

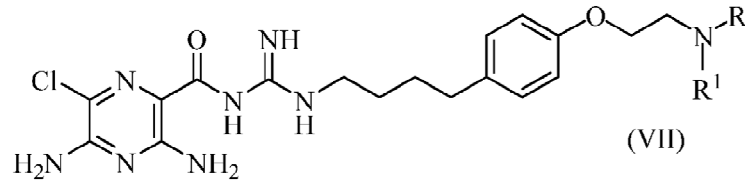
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dentro de cada una de las realizaciones descritas anteriormente para las fórmulas (III), (IV), (V) y (VI), hay una forma de realización adicional en la que cada uno de R², R³, y R⁴ es

hidrógeno.

Una realización adicional comprende métodos para preparar compuestos de Fórmula (VII):

5

10

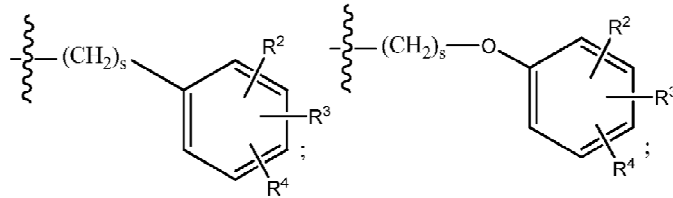


donde:

15

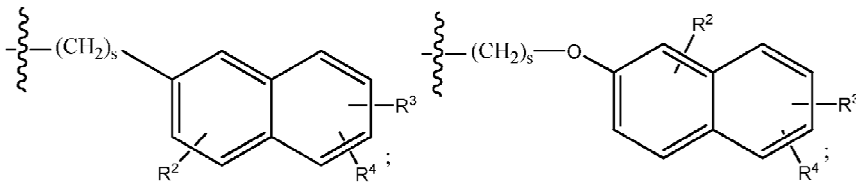
R es un $\text{CH}_2\text{-(CHOH)}_r\text{-CH}_2\text{OH}$, donde R es un número entero seleccionado de 3, 4 o 5;
 R¹ se selecciona de:

20



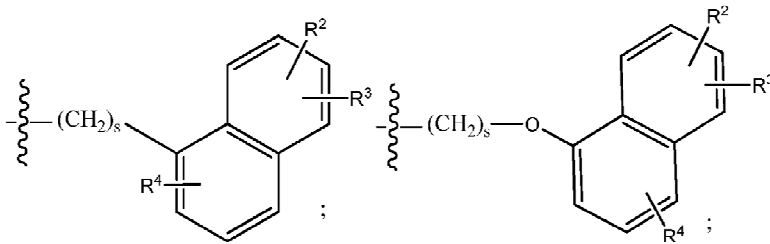
25

30



35

40



45

y s es un número entero seleccionado de 3 o 4; o y
 cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, NH₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆
 alcoxi, y -CF₃;

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

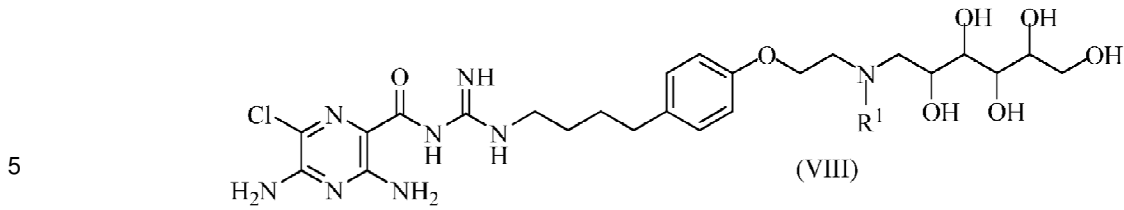
Dentro de la realización descrita anteriormente para la fórmula (VII), hay una forma de realización adicional
 en la que cada uno de R², R³, y R⁴ es hidrógeno.

55

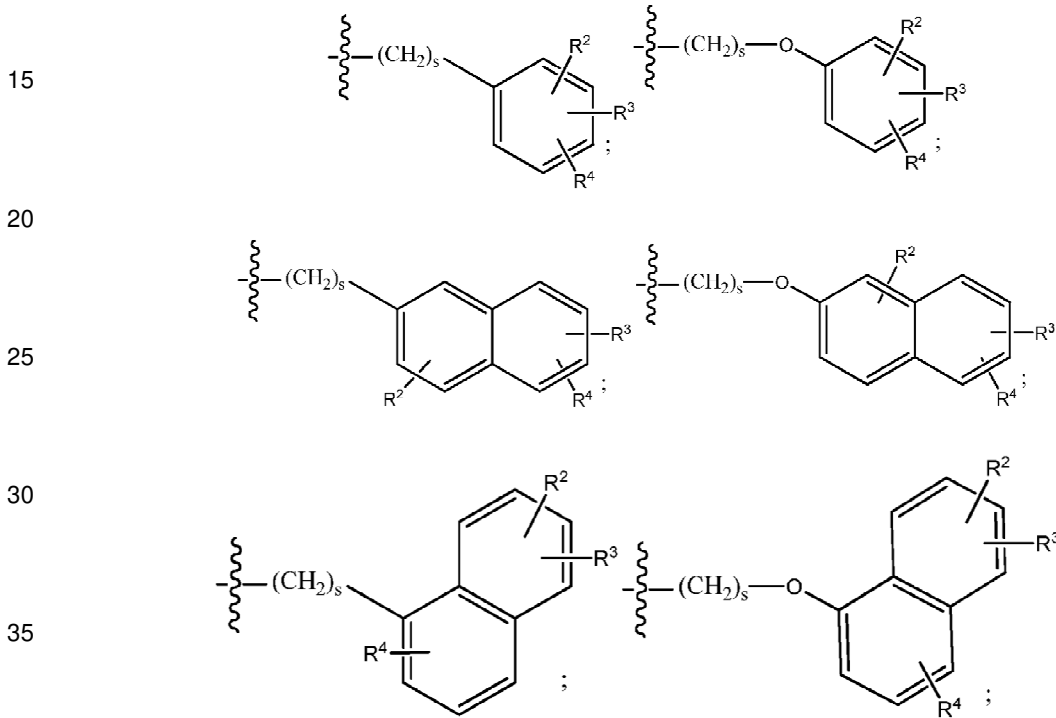
Otra realización comprende métodos para preparar compuestos de Fórmula (VIII):

60

65



10 en la que R¹ se selecciona de:

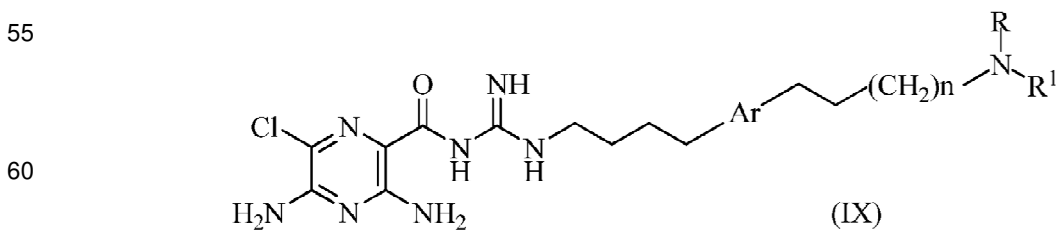


40 y s es un número entero seleccionado de 3 o 4; y cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se proporciona una realización que comprende compuestos de Fórmula (VIII) como se acaba de describir, en donde s es 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

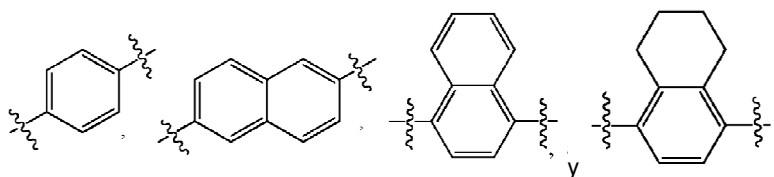
50 Dentro de las formas de realización descritas anteriormente para la fórmula (VIII), no es una forma de realización adicional en la que cada uno de R², R³, y R⁴ es hidrógeno.

Una realización adicional proporciona un método para preparar compuestos de fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



65 donde:

en donde Ar es un resto seleccionado del grupo de:



n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R es un grupo alquilo polihidroxilado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; y

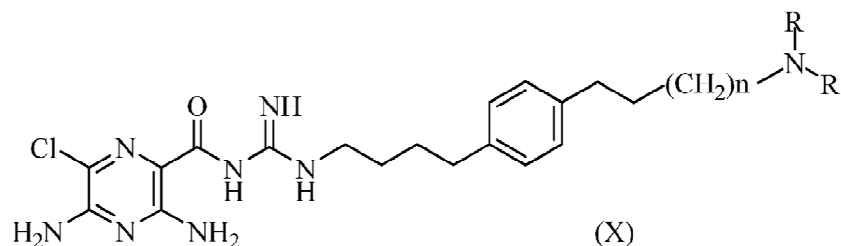
R¹ se selecciona de -(CH₂)_q-Y o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona un método para preparar compuestos de fórmula (X):



donde:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R es un grupo alquilo polihidroxilado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_q-Y o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Existen otras formas de realización dentro de las formas de realización definidas por la fórmula (IX) y la fórmula (X), como se acaba de describir, en las cuales se selecciona entre 0, 1, o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Dentro de cada una de las formas de realización definidas por la fórmula (IX) y la fórmula (X) hay otra realización en la que:

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R es un CH₂-(CHOH)_r-CH₂OH, donde R es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_q-Y o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada instancia de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Existen otras formas de realización dentro de las formas de realización definidas por la fórmula (IX) y la fórmula (X), en donde:

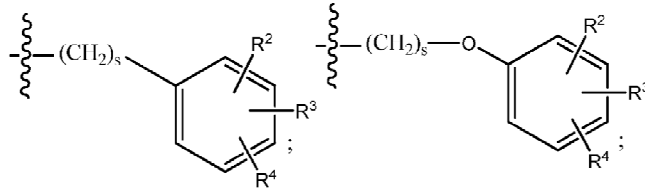
n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R es un $\text{CH}_2\text{-(CHOH)}_r\text{-CH}_2\text{OH}$, donde R es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 o 5;

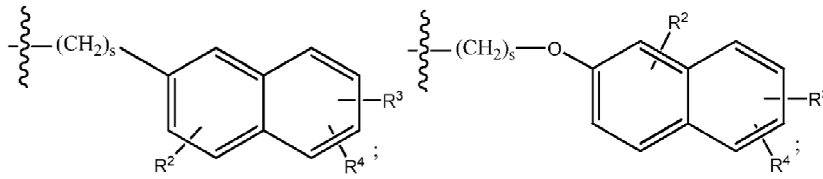
R¹ se selecciona de:

5

10

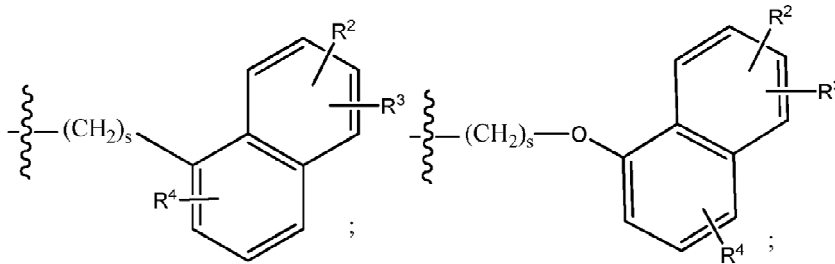


15



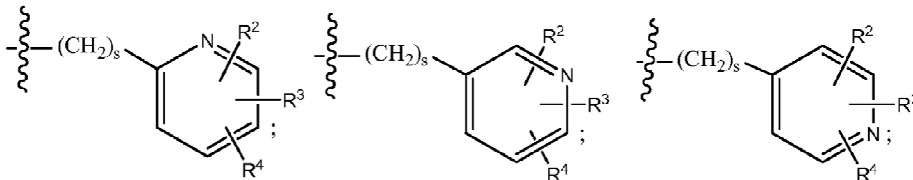
20

25



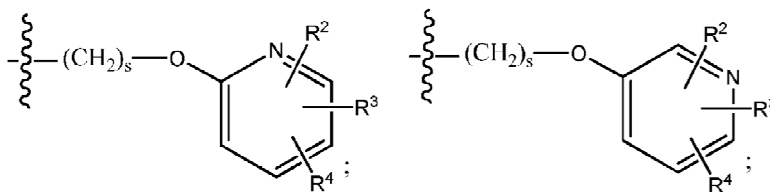
30

35



40

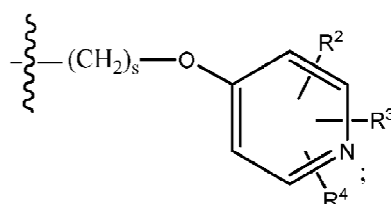
45



50

y

55



60

65

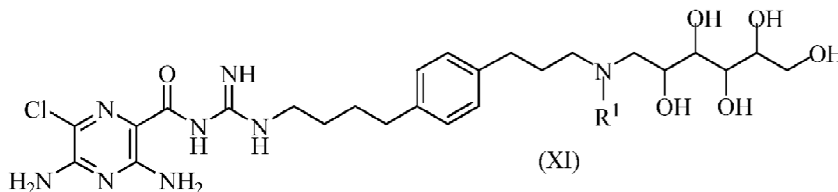
y

s es un número entero seleccionado de 2, 3 o 4;

cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃;

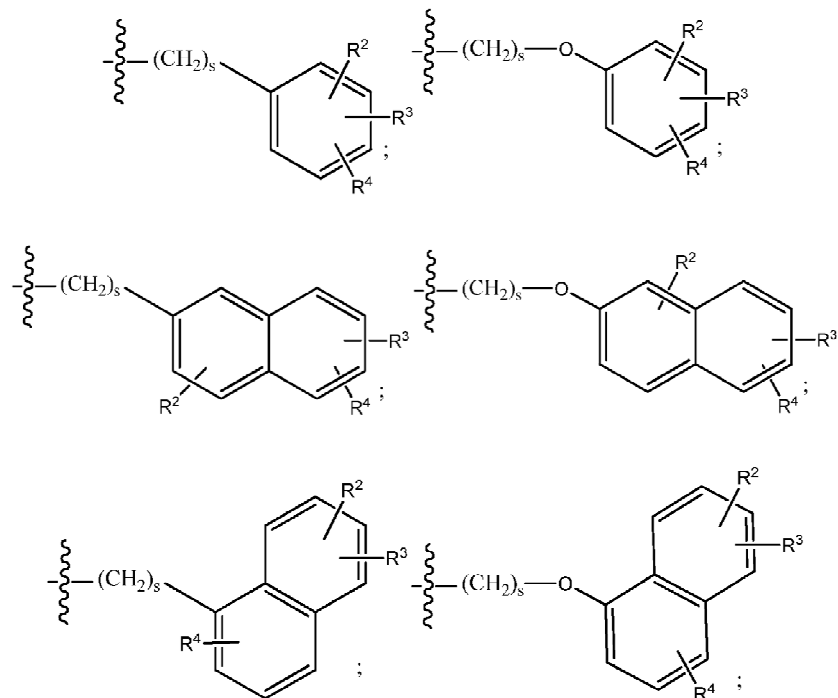
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona una realización que comprende un método para preparar un compuesto de fórmula (XI):



en la que cada R¹, R², R³, y R⁴ son como se define para la Fórmula (X) en la realización inmediatamente anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cada una de las realizaciones descritas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (IX) y la fórmula (X), hay una forma de realización adicional en la que R¹ se selecciona entre:



y s es un número entero seleccionado de 3 o 4; y

cada R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona también una realización adicional que comprende métodos para preparar compuestos de fórmula (XI) en la que cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ es como se define para las realizaciones que comprenden compuestos de Fórmula (IX) y la Fórmula (X) inmediatamente anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cada una de las realizaciones aquí definidas por la Fórmula (IX), la Fórmula (X), y la Fórmula (XI) hay

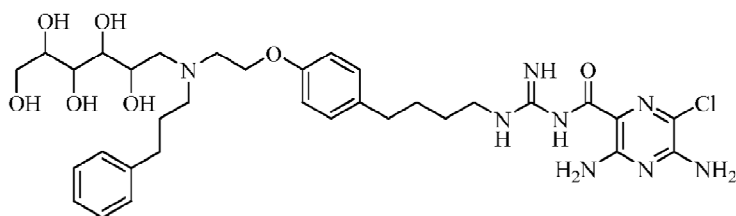
todavía otra realización en la que cada uno de R², R³, y R⁴ es hidrógeno

"Un compuesto de Fórmula I" significa un compuesto que tiene la fórmula estructural designada aquí como Fórmula I. Los compuestos de fórmula I incluyen solvatos e hidratos (por ejemplo, productos de adición de un compuesto de Fórmula I con un disolvente). En las realizaciones en las que un compuesto de Fórmula I incluye uno o más centros quirales, se pretende que la frase abarque cada estereoisómero individual que incluye isómeros ópticos (enantiómeros y diastereómeros) e isómeros geométricos (isomería cis/trans) y mezclas de estereoisómeros. Además, los compuestos de Fórmula I también incluyen tautómeros de la(s) fórmula(s) representada(s).

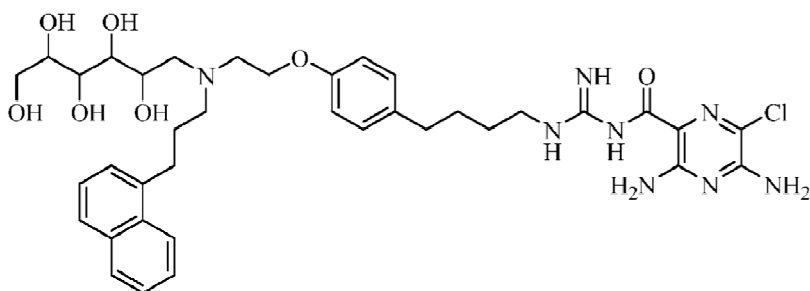
A lo largo de la descripción y ejemplos, los compuestos se nombran usando principios de nomenclatura IUPAC estándar, cuando sea posible, incluyendo el uso del programa de software Ultra ChemDraw 11.0 para los compuestos de nomenclatura, vendidos por CambridSoft Corp./PerkinElmer.

En algunas representaciones de estructura química donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables vinculadas representadas para producir una valencia de cuatro, los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro deben asumirse para ser hidrógeno. Del mismo modo, en algunas estructuras químicas donde un enlace se dibuja sin especificar el grupo terminal, tal enlace es indicativo de un grupo metilo (Me, -CH₃), como es convencional en la técnica.

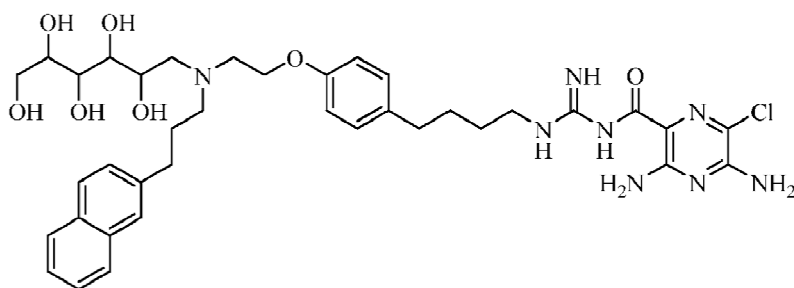
Las realizaciones de los compuestos en el presente documento incluyen los de las fórmulas:



3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((2,3,4,5,6-pentahidroxihehilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoilo)pirazina-2-carboxamida;



3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((3-naftaleno-1-ilo)propilo)(2,3,4,5,6-pentahidroxihehilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoilo)pirazina-2-carboxamida;

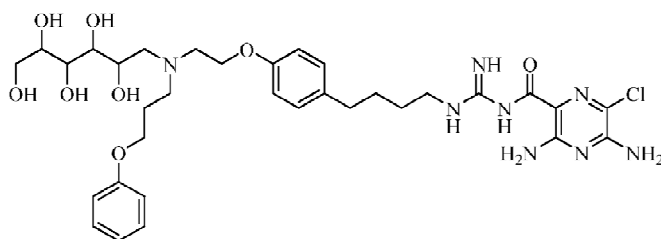


3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((3-naftaleno-2-ilo)propilo)(2,3,4,5,6-pentahidroxihehilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoilo)pirazina-2-carboxamida;

5

10

15

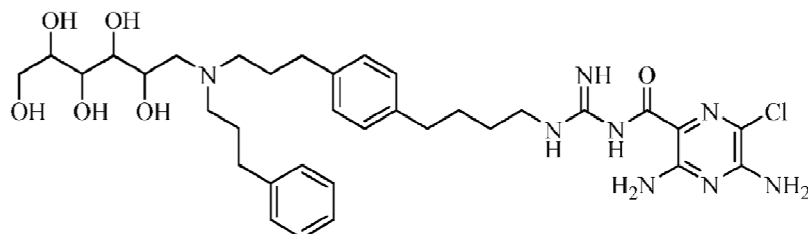


20

3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenoxipropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoílo)pirazina-2-carboxamida; y

25

30



35

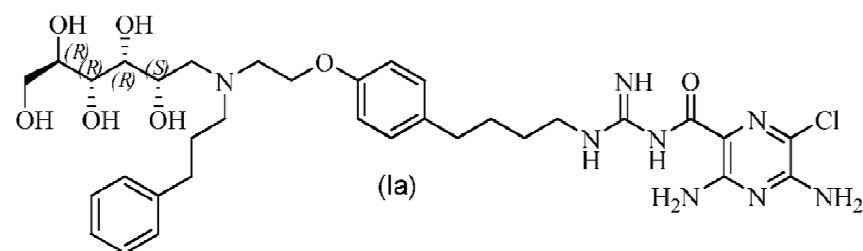
3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(3-((2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)propilo)fenilo)butilo)carbamimidoílo)pirazina-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoílo)pirazina-2-carboxamida, que tiene la fórmula:

45

50



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

Los compuestos de Fórmula I, pueden estar en la forma de una base libre o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables, véase Berge et al., J. Pharma Sci. (1977) 66: 1-19.

60

Las sales farmacéuticamente aceptables formadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos incluyen por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrito, sulfamato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, tanato, ascorbato, palmitato, salicilato, estearato, ftalato, alginato, poliglutamato, oxalato, oxaloacetato, sacarato, benzoato, alquilo o arilsulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato o naftalenosulfonato) e isotionato; complejos formados con aminoácidos tales como lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares. Los compuestos de la invención también pueden estar en forma de sales formadas a partir de aniones elementales tales como cloro, bromo o yodo.

65

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de fórmula I serán farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Las sales de trifluoroacetato, por ejemplo, pueden encontrar dicho uso. Todas las sales, derivadas o no de un ácido farmacéuticamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

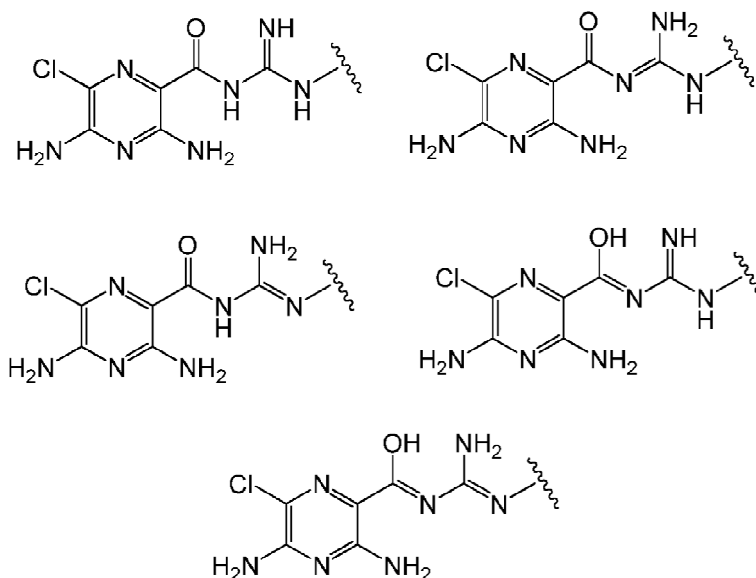
El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponer la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía. "Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en este documento generalmente siguen S.P. Parker, Ed, MCGRAW-HILL DICTIONARY OF CHEMICAL TERMS (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., STEREOCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada por plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro quiral. Un estereoisómero específico se puede también denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros también se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se conoce como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas.

El término "tautómeros" se refiere a un tipo de estereoisómero en el que la migración del átomo de hidrógeno da como resultado dos o más estructuras. Los compuestos de Fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Un experto en la técnica reconocerá que pueden existir amidinas, amidas, guanidinas, ureas, tioureas, heterociclos y similares en formas tautoméricas. A modo de ejemplo y no a modo de limitación, pueden existir compuestos de fórmula I en diversas formas tautoméricas como se muestra un continuación:



Todas las formas posibles tautoméricas de las amidinas, amidas, guanidinas, ureas, tioureas, heterociclos y similares de todas las realizaciones de fórmula I están dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en equilibrio y, por lo tanto, los expertos en la técnica comprenderán la descripción de un solo tautómero en las fórmulas proporcionadas se entenderán por expertos en la técnica para referirse a todos los tautómeros posibles.

Es de señalar que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de las sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I y los mismos están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de los dichos enantiómeros y diastereómeros, incluidas las mezclas enriquecidas enantioméricamente y mezclas enriquecidas diastereoméricamente, están dentro del alcance de la presente invención. Las mezclas enantioméricamente enriquecidas son mezclas de enantiómeros en donde la relación del enantiómero especificado al enantiómero alternativo es mayor que 50:50. Más particularmente, una mezcla enantioméricamente enriquecida comprende al menos aproximadamente el 75% del enantiómero especificado, y preferiblemente al menos aproximadamente el 85% del enantiómero especificado. En una realización, la mezcla enantioméricamente enriquecida está sustancialmente libre del otro enantiómero. Del mismo modo, las mezclas de isómeros diastereoméricamente enriquecidos son mezclas de diastereómeros, en las que la cantidad del diastereoisómero especificado es mayor que la cantidad de cada diastereómero alternativo. Más particularmente, una mezcla diastereoméricamente enriquecida comprende al menos aproximadamente 75% del diastereoisómero especificado, y preferiblemente al menos aproximadamente 85% del diastereoisómero especificado. En una realización, la mezcla de isómeros diastereoméricamente enriquecido está sustancialmente libre de todos los otros diastereómeros. El término "sustancialmente libre de" se entenderá por los expertos en la técnica para indicar menos de una presencia del 5% de otros diastereómeros, preferiblemente menos de 1%, preferiblemente menos de 0,1%. En otras realizaciones, otros diastereómeros no estarán presentes o la cantidad de otros diastereómeros presentes estarán por debajo del nivel de detección. Los estereoisómeros se pueden separar por técnicas conocidas en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y cristalización de sales quirales.

Un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) de E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, CH, (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la Invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en las condiciones quirales.

Para fines ilustrativos, los ejemplos específicos de enantiómeros del compuesto de fórmula (I) dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

En este documento se divulga una mezcla o composición enantioméricamente enriquecida que comprende 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)(3-fenilpropil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el isómero predominante.

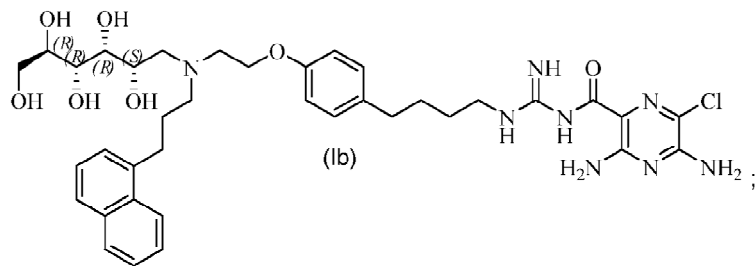
Otras realizaciones comprenden las mezclas enantioméricamente enriquecidas o composiciones que comprenden, respectivamente, los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como el isómero predominante en cada una de sus mezclas respectivas.

En este documento se describe una mezcla o composición enantioméricamente enriquecida que comprende 5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sustancialmente libre de otros isómeros.

Cuatro otras formas de realización comprenden las mezclas enantioméricamente enriquecidas o composiciones que comprenden, respectivamente, los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sustancialmente libres de otros isómeros en cada una de sus mezclas respectivas.

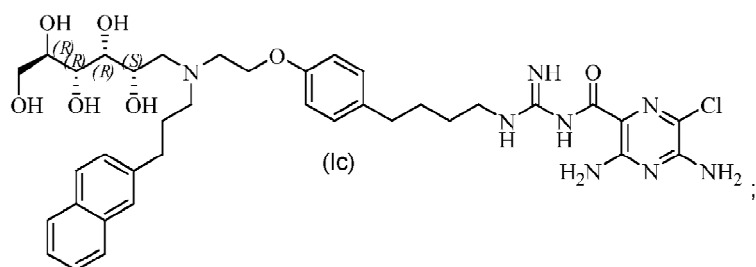
En otra realización, la presente invención proporciona los siguientes compuestos de aralkilo:

5



10

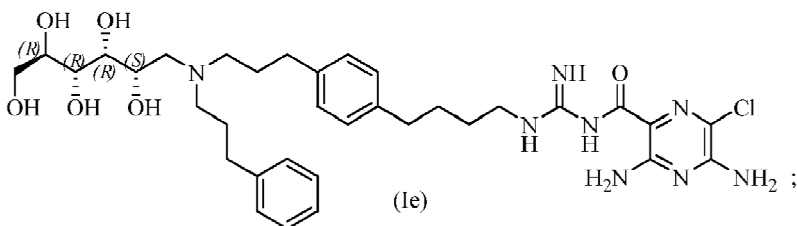
15



20

25 y

30



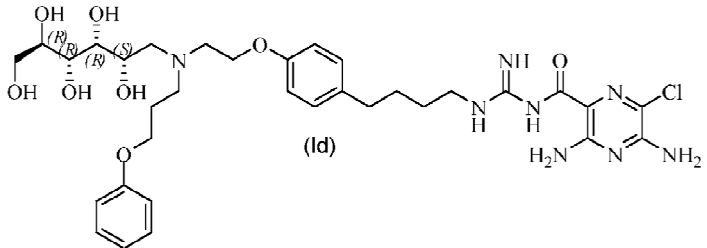
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Así como sus derivados de ariloxialquilo correspondientes, tales como:

45



50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

60

65

Un compuesto de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Tal como se usa en el presente documento, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de: diferencias en el cristal de embalaje (polimorfismo de embalaje) o diferencias en el embalaje entre diferentes conforméromos de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino también incluye la capacidad del hidrato o solvato del compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el cristal de embalaje (pseudopolimorfismo de embalaje) o debido a las diferencias en el embalaje entre diferentes conforméromos de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de fórmula I y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Como se usa en la presente memoria, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también se aplica cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, que incluyen disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención, que incluye todas las composiciones farmacéuticas, los métodos de tratamiento, los productos de combinación y los usos de los mismos descritos en este documento, comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

USOS

Los compuestos de la invención exhiben actividad como bloqueantes de los canales de sodio. Sin estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de la invención pueden funcionar *in vivo* mediante el bloqueo de los canales de sodio epiteliales presentes en las superficies mucosas y por lo tanto reducir la absorción de agua por las superficies mucosas. Este efecto aumenta el volumen de líquidos protectores en las superficies mucosas y reequilibra el sistema.

Como consecuencia de ello, los compuestos de la invención son útiles como medicamentos, particularmente para el tratamiento de condiciones clínicas para las que se puede indicar un bloqueador de los canales de sodio. Tales condiciones incluyen enfermedades pulmonares tales como enfermedades asociadas con obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo exacerbaciones agudas de EPOC, asma, bronquiectasia (incluyendo bronquiectasia debido a condiciones distintas a la fibrosis quística), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos postviral, fibrosis quística, enfisema, neumonía, panbronquiolitis y bronquiolitis asociada a trasplante, incluida la bronquiolitis asociada a trasplante de médula ósea y pulmón, en un ser humano que lo necesite. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar la traqueobronquitis asociada al ventilador y/o la prevención de la neumonía asociada al ventilador en pacientes ventilados. La presente invención comprende compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar cada una de estas condiciones en un mamífero que lo necesite, preferiblemente en un ser humano que lo necesite, comprendiendo cada método administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. También se proporcionan compuestos de la invención para su uso en (a) un método para reducir las exacerbaciones de EPOC en un mamífero que lo necesite; (b) un método para reducir las exacerbaciones de la FQ en un mamífero que lo necesite; (c) un método para mejorar la función pulmonar (FEV1) en un mamífero que lo necesita, (d) un método para mejorar la función pulmonar (FEV1) en un mamífero que padece de EPOC, (e) un método para mejorar la función pulmonar (FEV1) en un mamífero que experimenta FQ, (f) un método para reducir las infecciones de las vías respiratorias en un mamífero que lo necesite.

También se proporciona un método de estimular, potenciar o mejorar la depuración mucociliar en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) del método, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que el aclaramiento mucociliar incluye las acciones mucociliares naturales implicadas en la transferencia o eliminación del moco en las vías respiratorias, incluidos los mecanismos de autolimpieza de los bronquios. Por lo tanto, también se proporcionan compuestos de la invención para su uso en un método para mejorar la eliminación de moco en las vías respiratorias de un mamífero que lo necesite.

Además, bloqueadores de los canales de sodio pueden estar indicados para el tratamiento de afecciones que se mejoran por aumento de la hidratación de la mucosa en las superficies mucosas distintas de las superficies mucosas pulmonares. Ejemplos de tales condiciones incluyen sequedad bucal (xerostomía), sequedad de la piel, sequedad vaginal, sinusitis, rinosinusitis, deshidratación nasal, incluida la deshidratación nasal provocada por la administración de oxígeno seco, ojo seco, enfermedad de Sjogren, otitis media, disquinesia ciliar primaria, síndrome de obstrucción intestinal distal, esofagitis, estreñimiento y diverticulitis crónica. Los compuestos de la invención también se pueden usar para promover la hidratación ocular o corneal.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en métodos para obtener una muestra de esputo de un humano. El método puede llevarse a cabo administrando un compuesto de la invención a al menos un pulmón del paciente, y luego induciendo y recolectando una muestra de esputo de ese humano.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en un método para el tratamiento de una afección en un mamífero, tal como un humano, para el que está indicado un bloqueador de canal de sodio.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona cada uno de los métodos descritos en el presente documento con el beneficio adicional de reducir al mínimo o eliminar la hiperpotasemia en el receptor del método. También se proporcionan formas de realización que comprenden cada uno de los métodos descritos aquí, en los

que se consigue un índice terapéutico mejorado.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", como se usan aquí, se refieren a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

Todos los procedimientos terapéuticos descritos en el presente documento se llevan a cabo mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto (típicamente mamífero y preferiblemente un ser humano) en necesidad de tratamiento.

En una realización, un compuesto preparado de acuerdo con la invención puede usarse en un método para el tratamiento de una afección que se mejora mediante el aumento de la hidratación de la mucosa en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización particular, se divulga en la presente un método para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización particular, se divulga en la presente un método para reducir la frecuencia, gravedad o duración de la exacerbación aguda de la EPOC o para el tratamiento de uno o más síntomas de exacerbación aguda de la EPOC en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento del asma en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de bronquiectasias (incluyendo bronquiectasias debido a afecciones distintas a la fibrosis quística) en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de la bronquitis, incluyendo la bronquitis aguda y crónica en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de la tos post-viral en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de fibrosis quística en un mamífero, particularmente un humano, que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de enfisema en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de neumonía en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de panbronquiolitis en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para el tratamiento de bronquiolitis asociada a trasplante, incluyendo bronquiolitis asociada a trasplante de pulmón y de médula ósea en un mamífero, particularmente un humano que lo necesite. En una realización, se divulga en la presente un método para tratar la traqueobronquitis asociada al ventilador y/o prevenir la neumonía asociada al ventilador en un humano ventilado que lo necesite.

Estos compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden usarse en métodos específicos para tratar una enfermedad seleccionada del grupo de obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquiectasias (incluyendo las bronquiectasias debidas a afecciones distintas a la fibrosis quística), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos post-viral, fibrosis quística, enfisema, neumonía, panbronquiolitis, bronquiolitis asociada a trasplantes y traqueobronquitis asociada a ventilador o prevención de neumonía asociada a ventilador en un humano que lo necesite, cada método comprendiendo administrar a dicho humano una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1(a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones adicionales para cada método de tratamiento, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato o una sal de hidroxinaftoato del compuesto de fórmula (1a). En otra realización dentro de cada método de tratamiento, se usa la base libre del compuesto de fórmula (1a).

En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la sequedad de boca (xerostomía) en un mamífero, particularmente un ser humano en necesidad del mismo. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la piel seca en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la sequedad vaginal en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de sinusitis, rinosinusitis o deshidratación nasal, incluyendo deshidratación nasal provocada por la administración de oxígeno seco, en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesita. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento del ojo seco, o la enfermedad de Sjogren, o para promover la hidratación ocular o corneal en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la otitis media en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la discinesia ciliar primaria, en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesita. En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento del síndrome de obstrucción intestinal distal, esofagitis, estreñimiento o diverticulitis crónica en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesita.

También se proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia médica, particularmente para uso en el tratamiento de la afección en un mamífero, tal como un humano, para el que está indicado un bloqueador de canal de sodio. Todos los usos terapéuticos descritos en este documento se llevan a cabo administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al sujeto que necesita tratamiento. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una afección pulmonar, tal como una enfermedad asociada con la obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización particular, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en la reducción de la frecuencia, gravedad o duración de la exacerbación aguda de EPOC o para el tratamiento de uno o más síntomas de exacerbación aguda de EPOC en un mamífero, particularmente humano, en necesidad. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del asma en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de bronquiectasias, incluyendo bronquiectasias debido a afecciones distintas de la fibrosis quística, o bronquitis, incluyendo bronquitis aguda y bronquitis crónica, en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de la tos posviral, en un mamífero, particularmente en un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de la fibrosis quística en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del enfisema en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la neumonía en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la panbronquiolitis o la bronquiolitis asociada a trasplantes, que incluyen bronquiolitis asociada a trasplante de médula ósea y pulmón en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la traqueobronquitis asociada al ventilador o la prevención de la neumonía asociada al ventilador en un humano ventilado que lo necesite.

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una afección mejorada por el aumento de la hidratación de la mucosa en las superficies mucosas de un mamífero, particularmente un ser humano, en necesidad del mismo. En una realización, se proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de la boca seca (xerostomía) en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesite. En una realización, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de la piel seca en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de la sequedad vaginal en un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de sinusitis, rinosinusitis o deshidratación nasal, incluida la deshidratación nasal provocada por la administración de oxígeno seco en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del ojo seco, o la enfermedad de Sjogren o promoviendo la hidratación ocular o corneal en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesite. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la otitis media en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de disquinesia ciliar primaria en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesite. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del síndrome de obstrucción intestinal distal, esofagitis, estreñimiento o diverticulitis crónica en un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesita.

En la presente se divulga el uso de un compuesto preparado de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero, como un humano, para el que está indicado un bloqueador de canal de sodio. En una realización se proporciona el uso de un compuesto preaprado de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones agudas de EPOC, asma, bronquiectasia (incluyendo bronquiectasia debido a afecciones distintas de la fibrosis quística), bronquitis (incluyendo bronquitis aguda y bronquitis crónica), tos postviral, fibrosis quística, enfisema, neumonía, panbronquiolitis, bronquiolitis asociada a trasplante (incluyendo la bronquiolitis asociada a trasplante de pulmón y de médula ósea), traqueobronquitis asociada al ventilador o prevención de la neumonía asociada al ventilador.

En una realización particular, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mejorada por el aumento de la hidratación de la mucosa en las superficies mucosas, el tratamiento de la sequedad de boca (xerostomía), piel seca, sequedad vaginal, sinusitis, rinosinusitis, deshidratación nasal, que incluye deshidratación nasal, la irritación provoca la administración de oxígeno seco, el tratamiento del ojo seco, la enfermedad de Sjogren, la promoción de la hidratación ocular o corneal, el tratamiento de la otitis media, la disquinesia ciliar primaria, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la esofagitis, la confusión o la diverticulitis crónica.

Los términos "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz", "dosis efectiva", y "dosis farmacéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad de compuesto de la invención que es suficiente en el sujeto al que es administrado, para obtener la respuesta biológica o médica de un cultivo celular, tejido, sistema o mamífero (incluido el humano) que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o un clínico. El término también incluye dentro de su alcance, cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. En una realización, la cantidad efectiva es la cantidad necesaria para proporcionar un nivel deseado de fármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones o, alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto a tratar para proporcionar una respuesta fisiológica anticipada o efecto biológico deseado cuando tal composición se administra por inhalación. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección para la cual está indicado un bloqueador del canal de sodio es suficiente en el sujeto al que se administra para tratar la condición particular. En una realización, una cantidad eficaz es una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para el tratamiento de la EPOC o la fibrosis quística en un ser humano.

La cantidad eficaz precisa de los compuestos dependerá de una serie de factores, que incluyen pero no están limitados a, la especie, la edad y el peso del sujeto a tratar, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la biodisponibilidad, potencia, y otras propiedades del compuesto específico que se está administrando, la naturaleza de la formulación, la vía de administración y el dispositivo de administración y, en última instancia, estará a discreción del médico o veterinario asistente. Una guía adicional con respecto a la dosis apropiada puede encontrarse al considerar la dosificación convencional de otros bloqueadores de los canales de sodio, como la amilorida, teniendo también en consideración cualquier diferencia en la potencia entre la amilorida y los compuestos.

Una dosis farmacéuticamente eficaz administrada por vía tópica a las superficies de las vías respiratorias de un sujeto (por ejemplo, por inhalación) de un compuesto de la invención para el tratamiento de un humano de 70 kg puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 mg. En otra realización, la dosis farmacéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg. Típicamente, la dosis diaria administrada por vía tópica a las superficies de las vías respiratorias será una cantidad suficiente para alcanzar la concentración disuelta de agente activo sobre las superficies de las vías respiratorias de aproximadamente 10^{-9} , 10^{-8} , o 10^{-7} a aproximadamente 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , o 10^{-1} moles/litro, más preferiblemente de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro. La selección de la dosis específica para un paciente será determinada por el médico asistente, el clínico o el veterinario con experiencia normal en la técnica en función de una serie de factores, incluidos los mencionados anteriormente. En una realización particular, la dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de un humano de 70 kg estará en el intervalo de aproximadamente 10 nanogramos (ng) a aproximadamente 10 mg. En otra realización, la dosis eficaz sería de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1000 µg. En una realización, la dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de un humano de 70 kg estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 0,5 mg. En una realización adicional, la dosis será de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 60 µg. En otra realización, la dosis farmacéuticamente eficaz será de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 µg. En otra realización, la dosis farmacéuticamente efectiva será de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 µg. Otra forma de realización tendrá una dosis eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 40 µg. En dos realizaciones adicionales, la dosis farmacéuticamente efectiva será de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 50 µg de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 30 µg, respectivamente. Se entenderá que en cada uno de estos intervalos de dosis, se incluyen todas las dosis incrementales en el intervalo. Por ejemplo, el rango de 0,5-50 µg incluye dosis individuales de: 0,5 µg, 0,6 µg, 0,7 µg, 0,8 µg, 0,9 µg, 1,0 µg, 1,1 µg, 1,2 µg, 1,3 µg, 1,4 µg, 1,5 µg, 1,6 µg, 1,7 µg, 1,8 µg, 1,9 µg, 2,0 µg, 2,1 µg, 2,2 µg, 2,3 µg, 2,4 µg, 2,5 µg, 2,6 µg, 2,7 µg, 2,8 µg, 2,9 µg, 3,0 µg, 3,1 µg, 3,2 µg, 3,3 µg, 3,4 µg, 3,5 µg, 3,6 µg, 3,7 µg, 3,8 µg, 3,9 µg, 4,0 µg, 4,1 µg, 4,2 µg, 4,3 µg, 4,4 µg, 4,5 µg, 4,6 µg, 4,7 µg, 4,8 µg, 4,9 µg, 5,0 µg, 5,1 µg, 5,2 µg, 5,3 µg, 5,4 µg, 5,5 µg, 5,6 µg, 5,7 µg, 5,8 µg, 5,9 µg, 6,0 µg, 6,1 µg, 6,2 µg, 6,3 µg, 6,4 µg, 6,5 µg, 6,6 µg, 6,7 µg, 6,8 µg, 6,9 µg, 7,0 µg, 7,1 µg, 7,2 µg, 7,3 µg, 7,4 µg, 7,5 µg, 7,6 µg, 7,7 µg, 7,8 µg, 7,9 µg, 8,0 µg, 8,1 µg, 8,2 µg, 8,3 µg, 8,4 µg, 8,5 µg, 8,6 µg, 8,7 µg, 8,8 µg, 8,9 µg, 9,0 µg, 9,1 µg, 9,2 µg, 9,3 µg, 9,4 µg, 9,5 µg, 9,6 µg, 9,7 µg, 9,8 µg, 9,9 µg, 10,0 µg, 10,1 µg, 10,2 µg, 10,3 µg, 10,4 µg, 10,5 µg, 10,6 µg, 10,7 µg, 10,8 µg, 10,9 µg, 11,0 µg, 11,1 µg, 11,2 µg, 11,3 µg, 11,4 µg, 11,5 µg, 11,6 µg, 11,7 µg, 11,8 µg, 11,9 µg, 12,0 µg, 12,1 µg, 12,2 µg, 12,3 µg, 12,4 µg, 12,5 µg, 12,6 µg, 12,7 µg, 12,8 µg, 12,9 µg, 13,0 µg, 13,1 µg, 13,2 µg, 13,3 µg, 13,4 µg, 13,5 µg, 13,6 µg, 13,7 µg, 13,8 µg, 13,9 µg, 14,0 µg, 14,1 µg, 14,2 µg, 14,3 µg, 14,4 µg, 14,5 µg, 14,6 µg, 14,7 µg, 14,8 µg, 14,9 µg, 15,0 µg, 15,1 µg, 15,2 µg, 15,3 µg, 15,4 µg, 15,5 µg, 15,6 µg, 15,7 µg, 15,8 µg, 15,9 µg, 16,0 µg, 16,1 µg, 16,2 µg, 16,3 µg, 16,4 µg, 16,5 µg, 16,6 µg, 16,7 µg, 16,8 µg, 16,9 µg, 17,0 µg, 17,1 µg, 17,2 µg, 17,3 µg, 17,4 µg, 17,5 µg, 17,6 µg, 17,7 µg, 17,8 µg, 17,9 µg, 18,0 µg, 18,1 µg, 18,2 µg, 18,3 µg, 18,4 µg, 18,5 µg, 18,6 µg, 18,7 µg, 18,8 µg, 18,9 µg, 19,0 µg, 19,1 µg, 19,2 µg, 19,3 µg, 19,4 µg, 19,5 µg, 19,6 µg, 19,7 µg, 19,8 µg, 19,9 µg, 20,0 µg, 20,1 µg, 20,2 µg, 20,3 µg, 20,4 µg, 20,5 µg, 20,6 µg, 20,7 µg, 20,8 µg, 20,9 µg, 21,0 µg, 21,1 µg, 21,2 µg, 21,3 µg, 21,4 µg, 21,5 µg, 21,6 µg, 21,7 µg, 21,8 µg, 21,9 µg, 22,0 µg, 22,1 µg, 22,2 µg, 22,3 µg, 22,4 µg, 22,5 µg, 22,6 µg, 22,7 µg, 22,8 µg, 22,9 µg, 23,0 µg, 23,1 µg, 23,2 µg, 23,3 µg, 23,4 µg, 23,5 µg, 23,6 µg, 23,7 µg, 23,8 µg, 23,9 µg, 24,0 µg, 24,1 µg, 24,2 µg, 24,3 µg, 24,4 µg, 24,5 µg, 24,6 µg, 24,7 µg, 24,8 µg, 24,9 µg, 25,0 µg, 25,1 µg, 25,2 µg, 25,3 µg, 25,4 µg, 25,5 µg, 25,6 µg, 25,7 µg, 25,8 µg, 25,9 µg, 26,0 µg, 26,1 µg, 26,2 µg, 26,3 µg, 26,4 µg, 26,5 µg, 26,6 µg, 26,7 µg, 26,8 µg, 26,9 µg, 27,0 µg, 27,1 µg, 27,2 µg, 27,3 µg, 27,4 µg, 27,5 µg, 27,6 µg, 27,7 µg, 27,8 µg, 27,9 µg, 28,0 µg, 28,1 µg, 28,2 µg, 28,3 µg, 28,4 µg, 28,5 µg, 28,6 µg, 28,7 µg, 28,8 µg, 28,9 µg, 29,0 µg, 29,1 µg, 29,2 µg, 29,3

5 µg, 29,4 µg, 29,5 µg, 29,6 µg, 29,7 µg, 29,8 µg, 29,9 µg, 30,0 µg, 30,1 µg, 30,2 µg, 30,3 µg, 30,4 µg, 30,5 µg, 30,6
 µg, 30,7 µg, 30,8 µg, 30,9 µg, 31,0 µg, 31,1 µg, 31,2 µg, 31,3 µg, 31,4 µg, 31,5 µg, 31,6 µg, 31,7 µg, 31,8 µg, 31,9
 µg, 32,0 µg, 32,1 µg, 32,2 µg, 32,3 µg, 32,4 µg, 32,5 µg, 32,6 µg, 32,7 µg, 32,8 µg, 32,9 µg, 33,0 µg, 33,1 µg, 33,2
 µg, 33,3 µg, 33,4 µg, 33,5 µg, 33,6 µg, 33,7 µg, 33,8 µg, 33,9 µg, 34,0 µg, 34,1 µg, 34,2 µg, 34,3 µg, 34,4 µg, 34,5
 10 µg, 34,6 µg, 34,7 µg, 34,8 µg, 34,9 µg, 35,0 µg, 35,1 µg, 35,2 µg, 35,3 µg, 35,4 µg, 35,5 µg, 35,6 µg, 35,7 µg, 35,8
 µg, 35,9 µg, 36,0 µg, 36,1 µg, 36,2 µg, 36,3 µg, 36,4 µg, 6,5 µg, 36,6 µg, 36,7 µg, 36,8 µg, 36,9 µg, 37,0 µg, 37,1 µg,
 37,2 µg, 37,3 µg, 37,4 µg, 37,5 µg, 37,6 µg, 37,7 µg, 37,8 µg, 37,9 µg, 38,0 µg, 38,1 µg, 38,2 µg, 38,3 µg, 38,4 µg,
 38,5 µg, 38,6 µg, 38,7 µg, 38,8 µg, 38,9 µg, 39,0 µg, 9,1 µg, 39,2 µg, 39,3 µg, 39,4 µg, 39,5 µg, 39,6 µg, 39,7 µg,
 39,8 µg, 39,9 µg, 40,0 µg, 40,1 µg, 40,2 µg, 40,3 µg, 40,4 µg, 40,5 µg, 40,6 µg, 40,7 µg, 40,8 µg, 40,9 µg, 41,0 µg,
 41,1 µg, 41,2 µg, 41,3 µg, 41,4 µg, 41,5 µg, 41,6 µg, 41,7 µg, 41,8 µg, 41,9 µg, 42,0 µg, 42,1 µg, 42,2 µg, 42,3 µg,
 42,4 µg, 42,5 µg, 42,6 µg, 42,7 µg, 42,8 µg, 42,9 µg, 43,0 µg, 43,1 µg, 43,2 µg, 43,3 µg, 43,4 µg, 43,5 µg, 43,6 µg,
 43,7 µg, 43,8 µg, 43,9 µg, 44,0 µg, 44,1 µg, 44,2 µg, 44,3 µg, 44,4 µg, 44,5 µg, 44,6 µg, 44,7 µg, 44,8 µg, 44,9 µg,
 45,0 µg, 45,1 µg, 45,2 µg, 45,3 µg, 45,4 µg, 45,5 µg, 45,6 µg, 45,7 µg, 45,8 µg, 45,9 µg, 46,0 µg, 46,1 µg, 46,2 µg,
 46,3 µg, 46,4 µg, 46,5 µg, 46,6 µg, 46,7 µg, 46,8 µg, 46,9 µg, 47,0 µg, 47,1 µg, 47,2 µg, 47,3 µg, 47,4 µg, 47,5 µg,
 15 47,6 µg, 47,7 µg, 47,8 µg, 47,9 µg, 48,0 µg, 48,1 µg, 48,2 µg, 48,3 µg, 48,4 µg, 48,5 µg, 48,6 µg, 48,7 µg, 48,8 µg,
 38,9 µg, 49,0 µg, 49,1 µg, 49,2 µg, 49,3 µg, 49,4 µg, 49,5 µg, 49,6 µg, 49,7 µg, 49,8 µg, 39,9 µg, y 50 µg.

20 Las dosis sugeridas anteriores pueden ser ajustadas mediante el uso de cálculos de dosis convencionales
 si el compuesto es administrado a través de una ruta diferente. La determinación de una dosis apropiada para
 administración por otras rutas está dentro de la habilidad de los expertos en la técnica a la luz de la descripción
 anterior y el conocimiento general en la técnica.

25 La administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede implicar la administración
 de una forma de dosificación única o múltiples dosis unitarias que pueden suministrarse de forma simultánea o
 separada en el tiempo durante un período designado, tal como 24 horas. Una dosis de un compuesto de la invención
 (solo o en forma de una composición que comprende el mismo) se puede administrar de una a diez veces por día.
 Típicamente, un compuesto de la invención (solo o en forma de una composición que comprende el mismo) se
 administrará cuatro, tres, dos o una vez por día (24 horas).

30 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también son útiles para el tratamiento de
 infecciones transportadas por el aire. Ejemplos de infecciones en el aire incluyen, por ejemplo, RSV. Los
 compuestos de fórmula (I) de la presente invención también son útiles para tratar una infección por ántrax. La
 presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención para el tratamiento
 profiláctico, profiláctico post-exposición, preventivo o terapéutico contra enfermedades o afecciones causadas por
 35 patógenos. En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I)
 para el tratamiento profiláctico, profiláctico post-exposición, preventivo o terapéutico contra enfermedades o
 afecciones causadas por patógenos que pueden usarse en bioterrorismo.

40 En los últimos años, una variedad de programas de investigación y las medidas de defensa biológica se
 han puesto en marcha para hacer frente a las preocupaciones sobre el uso de agentes biológicos en actos de
 terrorismo. Estas medidas están destinadas a abordar las preocupaciones relacionadas con el bioterrorismo o el uso
 de microorganismos o toxinas biológicas para matar personas, extender el miedo y perturbar la sociedad. Por
 ejemplo, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) ha desarrollado un Plan Estratégico de
 Investigación de Bioterrorismo que describe los planes para abordar las necesidades de investigación en el amplio
 45 campo del bioterrorismo y las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. Según el plan, la exposición
 deliberada de la población civil de los Estados Unidos a las esporas de *Bacillus anthracis* reveló un hueco en la
 preparación general de la nación contra el bioterrorismo. Además, el informe detalla que estos ataques descubrieron
 una necesidad insatisfecha de pruebas para diagnosticar rápidamente vacunas e inmunoterapias para prevenir, y
 medicamentos y productos biológicos para curar enfermedades causadas por agentes de bioterrorismo.

50 Gran parte del interés de los diversos esfuerzos de investigación se ha dirigido al estudio de la biología de
 los patógenos identificados como potencialmente peligrosos como agentes de bioterrorismo, el estudio de la
 respuesta del huésped contra estos agentes, el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas, la
 evaluación de las terapias actualmente disponibles y bajo investigación contra tales agentes, y desarrollando
 55 diagnósticos para identificar signos y síntomas de agentes amenazantes. Tales esfuerzos son loables pero, dada la
 gran cantidad de patógenos que se han identificado como potencialmente disponibles para el bioterrorismo, estos
 esfuerzos aún no han sido capaces de proporcionar respuestas satisfactorias para todas las posibles amenazas de
 bioterrorismo. Además, muchos de los patógenos identificados como potencialmente peligrosos como agentes de
 bioterrorismo no brindan incentivos económicos adecuados para el desarrollo de medidas terapéuticas o preventivas
 60 por parte de la industria. Además, incluso si se dispusiera de medidas preventivas, como vacunas, para cada agente
 patógeno que se pueda usar en el bioterrorismo, el costo de administrar todas esas vacunas a la población general
 es prohibitivo.

65 Hasta que tratamientos convenientes y efectivos están disponibles en contra de todas las amenazas de
 bioterrorismo, existe una fuerte necesidad de tratamientos preventivos, profilácticos o terapéuticos que pueden

prevenir o reducir el riesgo de infección por agentes patógenos.

En la presente se divulgan tales métodos de tratamiento profiláctico. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento profiláctico que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) a un individuo que necesita tratamiento profiláctico contra la infección de uno o más patógenos transportados por el aire. Un ejemplo particular de un agente patógeno transportado por el aire es el ántrax.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para uso en un método de tratamiento profiláctico para reducir el riesgo de infección de un patógeno en el aire que puede causar una enfermedad en un ser humano, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de los compuestos of formula (I) a los pulmones de un humano que puede estar en riesgo de una infección de un patógeno aéreo, pero es asintomático para la enfermedad, en donde la cantidad efectiva de un bloqueador de canal sódico y osmolito son suficientes para reducir el riesgo de infección en el humano. Un ejemplo particular de un patógeno aéreo es ántrax.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para uso en un tratamiento profiláctico post-exposición o método de tratamiento terapéutico para tratar la infección de un patógeno en el aire que comprende administrar una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula (I) a los pulmones de un individuo en necesidad de tal tratamiento contra la infección de un patógeno en el aire. Los patógenos que pueden ser objeto de protección por los métodos de tratamiento profiláctico, de rescate y terapéutico post exposición de la invención incluyen cualquier patógeno que puede entrar en el cuerpo a través de la boca, la nariz o las vías respiratorias nasales, procediendo de este modo en los pulmones. Típicamente, los agentes patógenos serán patógenos en el aire, ya sea de origen natural o mediante aerosolización. Los patógenos pueden ser de origen natural o pueden haber sido introducidos en el medio ambiente intencionalmente después de la aerosolización u otro método de introducción de los agentes patógenos en el medio ambiente. Muchos patógenos que no se transmiten de forma natural en el aire han sido o pueden ser en aerosol para su uso en el bioterrorismo. Los patógenos para los que el tratamiento de la invención pueden ser útiles incluye, pero no se limita a, patógenos prioritarios de categoría A, B y C como se establece por el NIAID. Estas categorías corresponden en general a las listas compiladas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Según lo establecido por el CDC, agentes de Categoría A son aquellos que pueden ser fácilmente difundidos o transmitidos de persona a persona, causar una elevada mortalidad, con un potencial de gran impacto en la salud pública. Los agentes de la categoría B son los siguientes en la prioridad e incluyen aquellos que son moderadamente fáciles de difundir y causar morbilidad moderada y baja mortalidad. Categoría C consta de patógenos emergentes que pueden ser manipulados para su difusión masiva en el futuro debido a su disponibilidad, facilidad de producción y difusión y el potencial para una alta morbilidad y mortalidad. Los ejemplos particulares de estos patógenos son ántrax y peste. Patógenos adicionales que pueden ser objeto de protección o el riesgo de infección incluyen virus de la influenza, rinovirus, adenovirus y virus sincitial respiratorio, y similares. Un patógeno adicional que puede ser objeto de protección es el coronavirus que se cree que causa el síndrome respiratorio agudo grave (SARS).

En la presente se divulga el uso de bloqueadores de los canales del sodio de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir, mitigar y/o tratar los efectos deterministas en la salud en el tracto respiratorio causados por la exposición a materiales radiológicos, en particular aerosoles respirables que contienen radionucleidos de ataques nucleares, tales como la detonación de dispositivos de dispersión radiológica (RDD), o accidentes, tales como desastres de centrales nucleares. Como tal, proporcionado en este documento es un compuesto de la invención para uso en un método para prevenir, mitigar y/o tratar los efectos deterministas en la salud en el tracto respiratorio y/o de otros órganos corporales causados por aerosoles respirables que contienen radionucleidos en un receptor en necesidad del mismo, incluyendo en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método la administración a dicho ser humano de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una preocupación principal asociada con la planificación de gestión de las consecuencias para las exposiciones de los miembros del público a los aerosoles respirables que contienen radionucleidos de ataques nucleares, como la detonación de dispositivos de dispersión radiológica (RDD), o accidentes, como los desastres de centrales nucleares es cómo prevenir, mitigar o tratar los posibles efectos sobre la salud determinista para las vías respiratorias, principalmente el pulmón. Es necesario disponer de fármacos, técnicas y procedimientos, y personal capacitado preparado para manejar y tratar dichos individuos altamente contaminados internamente.

Se han realizado investigaciones para determinar formas en las que prevenir, mitigar o tratar el daño potencial para el tracto respiratorio y diversos órganos en el cuerpo que es causado por radionucleidos depositados internamente. Hasta la fecha, la mayor parte de la atención de la investigación se ha centrado en las estrategias diseñadas para mitigar los efectos en la salud de radionucleidos depositados internamente por acelerar su excreción o eliminación. Estas estrategias se han centrado en formas químicas solubles que son capaces de llegar a la corriente de la sangre y se depositan en los sitios sistémicos remotos específicos a un radioelemento dado. Tales enfoques no funcionan en casos donde el radionucleido depositado está en forma relativamente insoluble. Los estudios han demostrado que muchos, si no la mayoría de las formas fisicoquímicas de radionucleidos dispersos de

DDR, estará en forma relativamente insoluble.

El único método conocido para reducir eficazmente la dosis de radiación a los pulmones de aerosoles radiactivos insolubles inhalados es lavado broncoalveolar o BAL. Esta técnica, que fue adaptada a partir de la que ya está en uso para el tratamiento de los pacientes con proteinosis alveolares, se ha demostrado ser un procedimiento seguro, repetible, incluso cuando se realiza durante un período prolongado de tiempo. Aunque existen variaciones en el procedimiento, el método básico para BAL se dirige a anestesiarse el sujeto, seguido de la lenta introducción de solución salina isotónica en un solo lóbulo del pulmón hasta que se alcanza la función de capacidad residual. A continuación se añaden volúmenes adicionales y se drenan por gravedad.

Los resultados de los estudios que utilizan BAL en animales indican que aproximadamente 40% del contenido de pulmón profundo se puede retirar por una secuencia razonable de LBA. En algunos estudios, existe una considerable variabilidad entre los animales en la cantidad de radionucleido recuperado. Actualmente no se entienden las razones para la variabilidad.

Además, basándose en un estudio en animales, se cree que una reducción de la dosis significativa de los resultados de la terapia de BAL en la mitigación de los efectos de salud debido a la inhalación de radionucleidos insolubles. En el estudio, los perros adultos inhalaban partículas $^{144}\text{CeFAP}$ insolubles. Se les dio a dos grupos de perros contenido de ^{144}Ce conocido por causar neumonitis por radiación y fibrosis pulmonar (alrededor de 2 MBq/kg de masa corporal), con un grupo que está siendo tratado con 10 lavados unilaterales de entre 2 y 56 días después de la exposición, el otro no tratado. Un tercer grupo fue expuesto a un nivel de ^{144}Ce comparable a la observada en el grupo tratado por BAL después del tratamiento (aproximadamente 1 MBq/kg), pero estos animales eran sin tratar. Se les permitió a todos los animales vivir su vida útil, que se extendió a 16 años. Debido a que existe variabilidad en el contenido de pulmón inicial de ^{144}Ce entre los perros en cada grupo, las tasas de dosis y dosis acumuladas para cada grupo de superposición. Sin embargo, el efecto de BAL en la reducción del riesgo de neumonitis/fibrosis era evidente a partir de las curvas de supervivencia. En los perros no tratados con contenidos pulmonares de 1,5 a 2,5 MBq/kg, el tiempo medio de supervivencia fue de 370 ± 65 d. Para los perros tratados, la supervivencia media fue de 1.270 ± 240 d, que fue estadística y significativamente diferente. El tercer grupo, que recibió contenidos de pulmón de ^{144}Ce de 0,6-1,4 MBq tenía un tiempo de supervivencia media de 1800 ± 230 , que no fue estadísticamente diferente del grupo tratado. Igualmente importante para el aumento de la supervivencia, los perros en el grupo no tratado con la dosis alta murieron a causa de los efectos deterministas a pulmón (neumonitis/fibrosis), mientras que los perros tratados no lo hicieron. En cambio, los perros tratados, como los perros en el grupo no tratado con la dosis baja, la mayoría tenían tumores pulmonares (hemangiosarcoma o carcinoma). Por lo tanto, la reducción de la dosis que resulta del tratamiento BAL parece tener efectos biológicos producidos en el pulmón que eran predecibles sobre la base de las dosis de radiación que recibieron los pulmones.

Basándose en estos resultados, se cree que la disminución adicional de la dosis radiológica residual por cualquier método o combinación de métodos para aumentar el aclaramiento de las partículas desde el pulmón podría disminuir aún más la probabilidad de efectos en la salud de pulmón. Sin embargo, BAL es un procedimiento que tiene muchos inconvenientes. BAL es un procedimiento altamente invasivo que debe realizarse en centros médicos especializados por neumólogos entrenados. Como tal, un procedimiento BAL es caro. Teniendo en cuenta los inconvenientes de BAL, no es una opción de tratamiento que estaría disponible fácilmente y de inmediato para personas en necesidad de la eliminación acelerada de partículas radiactivas, por ejemplo, en el caso de un ataque nuclear. En el caso de un ataque nuclear o un accidente nuclear, se necesita un tratamiento administrado inmediatamente y relativamente fácilmente a las personas que han estado expuestas o que están en riesgo de estar expuestas. Bloqueadores de los canales de sodio administrados como un aerosol de inhalación se han demostrado para restaurar la hidratación de las superficies de las vías respiratorias. Dicha hidratación de las superficies de las vías respiratorias ayuda en la limpieza de las secreciones mucosas acumuladas y materia en partículas asociadas desde el pulmón. Como tal, sin estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que los bloqueadores de los canales de sodio pueden usarse para acelerar la eliminación de partículas radiactivas de las vías respiratorias.

Como se discutió anteriormente, el mayor riesgo para los pulmones después de un ataque radiológico, tal como una bomba sucia, resulta de la inhalación y retención de partículas radiactivas insolubles. Como resultado de la retención de partículas radiactivas, la exposición acumulativa al pulmón se incrementa significativamente, resultando en la fibrosis pulmonar/neumonitis y potencialmente la muerte. Partículas insolubles no pueden ser sistémicamente borradas por agentes quelantes porque estas partículas no están en solución. Hasta la fecha, la eliminación física de la materia en partículas a través BAL es el único régimen terapéutico demostrado ser eficaz en la mitigación de la enfermedad pulmonar inducida por radiación. Como se discutió anteriormente, BAL no es una solución de tratamiento realista para reducir los efectos de las partículas radiactivas que han sido inhalados en el cuerpo. Como tal, es deseable proporcionar un régimen terapéutico que ayuda eficazmente en la limpieza de partículas radiactivas de las vías respiratorias y que, a diferencia de BAL, es relativamente sencillo de administrar y escalable en un escenario de exposición a la radiación a gran escala. Además, también es deseable que el régimen terapéutico esté fácilmente disponible para un número de personas en un período relativamente corto de tiempo.

En la presente se divulga un método para prevenir, mitigar y/o tratar los efectos deterministas en la salud en el tracto respiratorio y/o de otros órganos del cuerpo causados por aerosoles respirables que contienen

radionucleidos se proporciona, cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un bloqueador de los canales del sodio de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un individuo en necesidad. En una característica de este aspecto, el bloqueador del canal de sodio se administra en conjunción con un osmolito. Con más respecto a esta característica, el osmolito es la solución salina hipertónica (SA). En una característica adicional, el bloqueador del canal de sodio y el osmolito se administran en combinación con un modulador del transporte de iones. Con más respecto a esta característica, el modulador de transporte de iones puede ser seleccionado del grupo que consiste en β -agonistas, potenciadores CFTR, agonistas de receptores purinérgicos, lubiprostonas, e inhibidores de proteasa. En otra característica de este aspecto, los radionucleidos se seleccionan del grupo constituido por cobalto-60, el cesio-137, iridio-192, radio-226, fosforo-32, estroncio-89 y 90, yodo-125, talio-201, plomo-210, torio-234, uranio-238, plutonio, cobalto-58, cromo-51, americio, y curio. En una característica adicional, los radionucleidos son de un dispositivo de eliminación radiactivo. En aún otra característica, el bloqueador de los canales de sodio o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una suspensión en aerosol de partículas respirables que inhala el individuo. En una característica adicional, el bloqueador del canal de sodio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra después de la exposición a los radionucleidos.

COMPOSICIONES

Aunque es posible que un compuesto de la invención sea administrado solo, en algunas realizaciones es preferible presentarlo en forma de una composición, particularmente una composición farmacéutica (formulación). Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona composiciones y composiciones particularmente farmacéuticas (tales como una composición farmacéutica inhalable) que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como un ingrediente activo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "ingrediente activo" tal como se emplea aquí, se refiere a cualquier compuesto de la invención o combinación de dos o más compuestos de la invención en una composición farmacéutica. También se proporcionan formas de realización específicas en las que una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, independientemente o en combinación, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., independientemente o en combinación, en un diluyente. En realizaciones separadas, la composición farmacéutica comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solución salina hipertónica, agua estéril, y la solución salina hipertónica, respectivamente, en el que la concentración salina puede ser como se describe en el presente documento. En una realización la concentración salina es 0,17% p/v y en otro es 2,8% p/v.

También se proporciona un kit que comprende i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; ii) uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables; iii) instrucciones para administrar el compuesto de grupo i) y los excipientes, portadores o diluyentes de grupo ii) a un sujeto en necesidad del mismo; y; iv) un recipiente. Un sujeto en necesidad del mismo incluye cualquier sujeto en necesidad de los métodos de tratamiento descritos en este documento, incluyendo particularmente un sujeto humano en necesidad del mismo. Otras realizaciones también comprenden un dispositivo de aerosolización seleccionado del grupo de un nebulizador, incluyendo vibrantes nebulizadores de malla y nebulizadores de chorro, un inhalador de polvo seco, incluyendo inhaladores activos y pasivos de polvo seco, y un inhalador de dosis medida, incluyendo polvo presurizado, seco e inhaladores de dosis medida de niebla suave.

En una realización, un kit comprende i) de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis; ii) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de diluyente por dosis; iii) instrucciones para administrar el compuesto de grupo i) y el diluyente de grupo ii) a un sujeto en necesidad del mismo; y; iv) un recipiente. En una realización adicional, el diluyente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de una solución salina, tal como se describe en el presente documento, por dosis. En una realización adicional, el diluyente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de una solución salina hipotónica por dosis. En otra realización, el diluyente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de una solución salina hipertónica por dosis. En una realización adicional, el diluyente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de agua estéril por dosis.

También se proporciona un kit que comprende i) una solución que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; disuelto en un diluyente farmacéuticamente aceptable; iii) instrucciones para administrar la solución de grupo i) a un sujeto en necesidad del mismo; y iii) un recipiente.

También se proporciona un kit que comprende i) una solución que comprende de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; disuelto en un diluyente farmacéuticamente aceptable; iii) instrucciones para administrar la solución de grupo i) a un sujeto en necesidad del mismo; y iii) un recipiente. En una realización adicional, el diluyente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de una solución salina, tal como se describe en el presente documento, por dosis.

Otra realización comprende un kit que comprende i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en una formulación de polvo seco adecuado para inhalación ii) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente o portadores adecuados para la inhalación aceptables; iii) instrucciones para administrar el compuesto de grupo i) y los excipientes o portadores de grupo ii) a un sujeto en necesidad del mismo; y; iv) un recipiente. En una realización adicional, el kit comprende también un inhalador de polvo seco adecuado para la administración de la formulación de polvo seco a un destinatario. El inhalador de polvo seco puede ser, en realizaciones adicionales, un inhalador de dosis única o un inhalador de dosis múltiples.

Realizaciones adicionales de cada uno de los kits descritos en este documento incluyen aquellos en los que la concentración del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis, es uno de los intervalos de dosis efectiva descritos en este documento, incluyendo a) de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1000 µg; b) de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 0,5 mg; y c) de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 50 µg.

Para cada uno de los kits descritos anteriormente, hay una realización adicional en la que el diluyente es solución salina hipertónica de las concentraciones descritas en el presente documento. En otra forma de realización para cada kit el diluyente es solución salina hipotónica de las concentraciones descritas en este documento. En una realización adicional para cada kit, el diluyente es agua estéril adecuada para la inhalación.

El excipiente (s), diluyente (s) o vehículo (s) farmacéuticamente aceptable debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo. Generalmente, el excipiente farmacéuticamente aceptable (s), diluyente (s) o vehículo (s) empleado en la formulación farmacéutica son "no tóxicos", lo que significa que se consideran seguros para el consumo en la cantidad administrada en la formulación e "inerte" lo que significa que no reaccionan apreciablemente ni resultan en un efecto no deseado sobre la actividad terapéutica de ingredientes activos). Excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes y vehículos son convencionales en la técnica y pueden seleccionarse utilizando técnicas convencionales, basándose en la ruta de administración deseada. Véase, REMINGTON'S, PHARMACEUTICAL SCIENCES, Lippincott Williams & Wilkins; 21^o Ed (1 de mayo de 2005). Preferiblemente, el excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables son generalmente considerados como seguros (GRAS) de acuerdo con la FDA.

Las composiciones farmacéuticas según la invención incluyen las adecuadas para administración oral; administración parenteral, incluyendo la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular; administración tópica, incluyendo la administración tópica a la piel, ojos, oídos, etc; vaginal o rectal; y la administración al tracto respiratorio, incluyendo las cavidades nasales y los senos, vías aéreas orales y extratorácicas, y los pulmones, incluyendo mediante el uso de aerosoles que se pueden suministrar por medio de varios tipos de inhaladores de polvo seco, inhaladores presurizados de dosis medida, inhaladores vaporizadores, nebulizadores, o insufladores. La ruta de administración más adecuada puede depender de varios factores incluyendo el paciente y la condición o trastorno a tratar.

Las formulaciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria o en forma a granel como por ejemplo en el caso de formulaciones para ser medidas por un inhalador y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, diluyente o excipiente y opcionalmente uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con uno o más vehículos líquidos, diluyentes o excipientes o portadores sólidos finamente divididos, diluyentes o excipientes, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica inhalable que es adecuada para la inhalación y la administración al espacio endobronquial. Típicamente, dicha composición está en la forma de un aerosol que comprende partículas para la administración utilizando un nebulizador, inhalador presurizado medidor de dosis (MDI), inhalador vaporizador, o inhalador de polvo seco (DPI). La formulación de aerosol usada en los métodos de la presente invención puede ser un líquido (por ejemplo, solución) adecuado para la administración mediante un nebulizador, inhalador vaporizador, o MDI, o un polvo seco adecuado para la administración por un MDI o DPI.

Los aerosoles utilizados para administrar medicamentos al tracto respiratorio son típicamente polidispersos; es decir que se componen de partículas de muchos tamaños diferentes. La distribución del tamaño de partícula se describe típicamente por el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) y la desviación estándar geométrica (GSD). Para la administración de drogas óptima al espacio endobronquial, el MMAD está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μm y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μm , y el GSD es menor que 3, y preferiblemente menos de aproximadamente 2. Los aerosoles que tienen un MMAD de más de 10 μm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a los pulmones. Los aerosoles con un GSD mayor que aproximadamente 3 no se prefieren para la administración de pulmón, ya que brindan un alto porcentaje del medicamento a la cavidad oral. Para lograr estos tamaños de partícula en formulación en polvo, las partículas del ingrediente activo pueden ser de tamaño reducido utilizando técnicas convencionales, tales como micronización o secado por pulverización. Ejemplos de otros procesos o técnicas que se pueden utilizar para producir partículas respirables incluyen secado por pulverización, precipitación, fluido supercrítico, y secado por congelación no limitante. La fracción deseada puede separarse por clasificación de aire o tamizado. En una realización, las partículas serán cristalinas. Para las formulaciones líquidas, el tamaño de partícula se determina por la selección de un modelo particular de nebulizador, inhalador vaporizador, o MDI.

Distribuciones de tamaño de partículas de aerosol se determinan utilizando dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo un impactador de cascada Anderson de multietapa u otro método adecuado tal como los citados específicamente en el Capítulo 601 DE Farmacopea de los Estados Unidos como dispositivos para aerosoles emitidos desde inhaladores de dosis medidas y de polvo seco.

Las composiciones de polvo seco para suministro tópico al pulmón por inhalación pueden formularse sin excipiente o vehículo y en su lugar incluyendo sólo los ingredientes activos en una forma de polvo seco que tiene un tamaño de partícula adecuado para la inhalación. Composiciones de polvo seco pueden contener también una mezcla del ingrediente activo y una base de polvo adecuada (vehículo/diluyente/sustancia excipiente) tal como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). La lactosa es normalmente el excipiente preferido para las formulaciones de polvo seco. Cuando se emplea un excipiente sólido tal como lactosa, en general el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el ingrediente activo para ayudar a la dispersión de la formulación en el inhalador.

Los ejemplos no limitantes de inhaladores de polvo seco incluyen inhaladores de depósito de múltiples dosis, inhaladores de dosis múltiples pre-dosificadas, inhaladores basados en la cápsula e inhaladores desechables de dosis única. Un inhalador de depósito contiene un gran número de dosis (por ejemplo, 60) en un contenedor. Antes de la inhalación, el paciente acciona el inhalador que hace que el inhalador mida una dosis de medicamento del depósito y lo prepare para la inhalación. Ejemplos de depósito de inhaladores de polvo seco incluyen, pero no se limitan a Turbohaler® por AstraZeneca y ClickHaler® por Vectura.

En un inhalador de múltiples dosis previamente medidas, cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado, y el accionamiento del inhalador antes de la inhalación provoca que se libere una nueva dosis de fármaco de su contenedor y se prepare para la inhalación. Ejemplos de inhaladores DPI multidosis incluyen, pero no se limitan a Diskus® por GSK, Gyrohaler® por Vectura, y Prohaler® por Valois. Durante la inhalación, el flujo de inspiración del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y en la cavidad oral. Para un inhalador de cápsula, la formulación está en una cápsula y se almacena fuera del inhalador. El paciente se coloca una cápsula en el inhalador, acciona el inhalador (perfora la cápsula), y a continuación inhala. Los ejemplos incluyen el Rotahaler™ (GlaxoSmithKline), Spinhaler™ (Novartis), HandiHaler™ (IB), Turbospin™ (PH&T). Con los inhaladores desechables de dosis única, el paciente acciona el inhalador para prepararlo para inhalación, inhala, entonces dispone del inhalador y envasado. Los ejemplos incluyen el Twincer™ (U Groningen), Onedose™ (GFE), y Manta Inhaler™ (Manta Devices).

En general, los inhaladores de polvo seco utilizan características de flujo turbulento de la trayectoria de polvo para hacer que se disperse los agregados de excipiente-fármaco, y las partículas de ingrediente activo se depositan en los pulmones. Sin embargo, ciertos inhaladores de polvo seco utilizan una cámara de dispersión de ciclón para producir partículas del tamaño respirable deseado. En una cámara de dispersión de ciclón, el medicamento se introduce en una cámara de dispersión en forma de moneda tangencialmente de modo que el recorrido de aire y fármaco se muevan a lo largo de la pared circular exterior. A medida que la formulación del fármaco se mueve a lo largo de esta pared circular, se rebota y aglomerados se rompen por las fuerzas de impacto. La trayectoria de aire se mueve en espiral hacia el centro de la cámara que sale verticalmente. Las partículas que tienen pequeños tamaños aerodinámicos suficientes pueden seguir la trayectoria del aire y salir de la cámara. En efecto, la cámara de dispersión funciona como un pequeño molino de chorro. Dependiendo de las características específicas de la formulación, las partículas grandes de lactosa pueden añadirse a la formulación para ayudar en la dispersión a través de impacto con las partículas de la API.

El inhalador desechable de dosis única Twincer™ parece operar utilizando una cámara de dispersión de ciclón en forma de moneda que se denomina "clasificador de aire". Véase, solicitud de patente publicada de Estados Unidos N° 2006/0237010 para Rijksuniversiteit Groningen. Los trabajos publicados por la Universidad de Groningen,

han indicado que una dosis de 60 mg de sulfometato de colistina micronizada pura podría ser administrada efectivamente como un polvo seco inhalable mediante la utilización de esta tecnología.

5 En realizaciones preferidas, la formulación de aerosol se suministra como un polvo seco usando un inhalador de polvo seco en el que las partículas emitidas desde el inhalador tienen un MMAD en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y una GSD de aproximadamente menos de 2.

10 Los ejemplos de inhaladores de polvo seco adecuados y dispositivos de dispersión de polvo seco para uso en la administración de compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a los descritos en US7520278; US7322354; US7246617; US7231920; US7219665; US7207330; US6880555; US5522385; US6845772; US6637431; US6329034; US5458135; US4805811; y Solicitud Publicada de Patente de Estados Unidos N° 2006/0237010.

15 En una realización, la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención es un polvo seco para inhalación que se formula para la administración por un dispositivo de tipo Diskus®. El dispositivo Diskus® comprende una tira alargada formada a partir de una hoja de base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada herméticamente pero de manera pelable para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo ya sea solo o en mezcla con uno o más vehículos o excipientes (por ejemplo, lactosa) y/u otros agentes terapéuticamente activos. Preferiblemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rollo. La lámina de tapa y la lámina base tendrán preferiblemente partes finales principales que no están selladas entre sí y al menos una de las porciones de extremo delantero está construida para ser unida a un medio de enrollado. También, preferiblemente el sello hermético entre las láminas base y de tapa se extiende sobre toda su anchura. Para preparar la dosis para la inhalación, la lámina de tapa puede preferiblemente ser pelada de la hoja de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de la lámina base.

20 En una realización, la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención es un polvo seco para inhalación que se formula para la administración usando una sola dosis de inhalador desechable, y en particular el inhalador Twincer™. El inhalador Twincer™ comprende una lámina de blister de aluminio con uno o más rebajes y una lámina de tapa sellada herméticamente pero de manera pelable para definir una pluralidad de recipientes. Cada contenedor tiene en el mismo una formulación inhalable que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo ya sea solo o en mezcla con uno o más vehículos o excipientes (por ejemplo, lactosa). La lámina de tapa tendrá preferiblemente una porción de extremo delantero que está construida para proyectarse desde el cuerpo del inhalador. El paciente podría operar el dispositivo y por lo tanto administrar la formulación de aerosol por 1) la eliminación de la envoltura de embalaje exterior, 2) tirando de la lengüeta de papel de aluminio para descubrir el medicamento de la ampolla y 3) inhalar el medicamento de la ampolla.

25 En otra realización, la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención es un polvo seco para inhalación en el que el polvo seco se formula en micropartículas como se describe en la Publicación PCT N° WO2009/015286 o WO2007/114881, ambos a NexBio. Tales micropartículas se forman generalmente mediante la adición de un contraíón a una solución que contiene un compuesto de la invención en un disolvente, añadiendo un antidisolvente a la solución; y enfriando gradualmente la solución a una temperatura por debajo de aproximadamente 25°C, para formar una composición que contiene micropartículas que comprenden el compuesto. Las micropartículas que comprenden el compuesto se pueden separar de la solución por cualquier medio adecuado tal como sedimentación, filtración o liofilización. Los contraíones adecuados, disolventes y antidisolventes para la preparación de micropartículas de los compuestos de la invención se describen en WO2009/015286.

30 En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se suministra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de inhaladores de dosis medidas y dispositivos incluyen los descritos en US5261538; US5544647; US5622163; US4955371; US3565070; US3361306 y US6116234 y US7108159. En una realización preferida, un compuesto de la invención se suministra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en la que las partículas emitidas tienen un MMAD que está en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y una GSD que es menor que aproximadamente 2.

35 Las formulaciones de aerosol líquidas para la administración en el espacio endobronquial o pulmón mediante inhalación pueden por ejemplo formularse como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como inhaladores de dosis medidas, con el uso de propelentes licuados adecuados, inhaladores de vaporizador o nebulizadores. Tales composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen el ingrediente activo junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua (destilada o estéril), solución salina, solución salina hipertónica, o etanol) y opcionalmente uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.

40 Las composiciones de aerosol para la administración mediante inhaladores de dosis medida presurizados comprenden típicamente además un propelente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales propelentes incluyen fluorocarbono o clorofluorocarbono que contienen hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente

hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede ser libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se retendrán en una bombona (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y equipado en un accionador provisto de una boquilla.

En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se suministra como un líquido usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de los inhaladores de dosis medidas y dispositivos incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N^{os} 6253762, 6413497, 7601336, 7481995, 6743413, y 7105152. En una realización preferida, un compuesto de la invención se suministra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en la que las partículas emitidas tienen un MMAD que está en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y una GSD que es menor que aproximadamente 2.

En una realización, la formulación de aerosol es adecuada para la aerosolización por un nebulizador de chorro, o nebulizador ultrasónico incluyendo nebulizadores de placa porosa estática y vibratorios. Formulaciones de aerosol líquidas para la nebulización se pueden generar mediante la solubilización o la reconstitución de una formulación de partículas sólidas o pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácidos o álcalis, sales de tampón, y agentes de ajuste de la isotonicidad. Se pueden esterilizar mediante técnicas en proceso tales como filtración, o procesos terminales tales como calentamiento en un autoclave o irradiación gamma. También pueden presentarse en forma no estéril.

Los pacientes pueden ser sensibles al pH, osmolalidad, y contenido iónico de una solución nebulizada. Por lo tanto estos parámetros deben ajustarse para que sea compatible con el ingrediente activo y tolerable para los pacientes. La solución más preferida o suspensión del ingrediente activo contendrán una concentración de cloruro > 30 mM a pH 4,5-7,4, preferiblemente 5,0-5,5, y una osmolalidad de aproximadamente 800-1600mOsm/kg. El pH de la solución puede ser controlado por titulación con ácidos comunes (ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, por ejemplo) o bases (hidróxido sódico, por ejemplo) o mediante el uso de tampones. Tampones usados comúnmente incluyen tampones de citrato, tales como tampones de ácido cítrico/citrato de sodio, tampones de acetato, tales como tampones acéticos de acetato/ácido de sodio, y tampones de fosfato. Fuerzas de tampón pueden variar de 2 mm a 50 mm.

Tampones de acetato, fosfato y citrato útiles incluyen acetato de sodio, trihidrato de acetato de sodio, acetato de amonio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato dibásico de sodio, hidrógeno fosfato de disodio, dihidrógeno fosfato de potasio, fosfato de hidrógeno potásico, fosfato de potasio, citrato de sodio, y citrato de potasio. Otros tampones que pueden utilizarse incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, aminometilpropanol, trometamina, etilendiamina tetrahidroxiopilo, ácido cítrico, ácido acético, ácido hidroxitricarboxílico o una sal de los mismos, tal como un ácido de citrato o sal de citrato de sodio del mismo, láctico y sales de ácido láctico, incluyendo lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de litio, lactato de calcio, lactato de magnesio, lactato de bario, lactato de aluminio, lactato de zinc, lactato de plata, lactato de cobre, lactato de hierro, lactato de manganeso, lactato de amonio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, así como combinaciones de los mismos, y similares.

Tales formulaciones pueden administrarse usando nebulizadores disponibles en el mercado o de otro atomizador que pueden romper la formulación en partículas o gotitas adecuadas para la deposición en el tracto respiratorio. Ejemplos de nebulizadores que se pueden emplear para la administración en aerosol de una composición de la invención no limitantes incluyen nebulizadores neumáticos de chorro, ventilados o nebulizadores de chorro de respiración mejorada, o nebulizadores ultrasónicos incluyendo nebulizadores de placa porosa estáticas o vibrantes. Nebulizadores disponibles comercialmente incluyen el nebulizador Aeroneb® Go (Aerogen) y el nebulizador eFlow (Pari Pharma).

Un nebulizador de chorro utiliza una corriente de alta velocidad de aire de voladura a través de una columna de agua para generar gotitas. Las partículas no aptas para la inhalación impactan en las paredes o deflectores aerodinámicos. Una nebulizador mejorado con ventilación o respiración funciona esencialmente de la misma manera que un nebulizador de chorro, excepto que el aire inhalado pasa a través de la zona de generación de las gotitas primarias para aumentar la velocidad de salida del nebulizador mientras que el paciente inhala.

En un nebulizador ultrasónico, la vibración de un cristal piezoeléctrico crea inestabilidades de superficie en el depósito de fármaco que causan la formación de gotitas. En nebulizadores de placa porosa, campos de presión generados por el líquido fuerzan energía sónica a través de los poros de malla, donde se rompe en gotitas por ruptura de Rayleigh. La energía sónica puede ser suministrada por un cuerno vibratorio o placa accionada por un cristal piezoeléctrico, o por la malla vibrante en sí. Ejemplos no limitativos de pulverizadores incluyen cualquier atomizador de fluido único o doble o boquilla que produce gotitas de un tamaño apropiado. Un pulverizador de líquido solo funciona forzando un líquido a través de uno o más orificios, donde el chorro de líquido se separa en

gotitas. Atomizadores de fluidos gemelos trabajan forzando tanto un gas como un líquido a través de uno o más orificios, o mediante la unión de un chorro de líquido con otro chorro de líquido o gas.

5 La elección de nebulizador que aerosoliza la formulación de aerosol es importante en la administración del ingrediente activo. Diferentes nebulizadores tienen eficiencias diferentes basadas en su diseño y principio de operación y son sensibles a las propiedades físicas y químicas de la formulación. Por ejemplo, dos formulaciones con diferentes tensiones superficiales pueden tener diferentes distribuciones de tamaño de partícula. Además, propiedades de formulación tales como el pH, la osmolalidad y el contenido de ion permeable pueden afectar la tolerabilidad de la medicación, las realizaciones preferidas así se ajustan a ciertos rangos de estas propiedades.

10 En una realización preferida, la formulación para la nebulización es suministrada al espacio endobronquial como un aerosol que tiene un MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm y una GSD menos de 2 usando un nebulizador adecuado. Para ser óptimamente eficaz y para evitar efectos secundarios respiratorios superiores y sistémicos, el aerosol no debe tener un MMAD mayor que aproximadamente 5 μm y no debería tener un GSD mayor que aproximadamente 2. Si un aerosol tiene un MMAD de más de aproximadamente 5 μm o una GSD mayor que aproximadamente 2 un gran porcentaje de la dosis puede depositarse en las vías respiratorias superiores reduciendo la cantidad de fármaco suministrado en el sitio deseado en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es menor que aproximadamente 1 μm a continuación, un gran porcentaje de las partículas puede permanecer suspendido en el aire inhalado y puede entonces exhalarse durante la espiración.

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por lavado transbroncoscópico.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como una bolsita, bolo, electuario o pasta.

30 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

35 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar, que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

40 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes no acuosos. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

45 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico farmacéuticamente aceptable. Las suspensiones pueden formularse dispersando el ingrediente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de sorbitol polioxiétileno, conservantes, aditivo de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares también se pueden incorporar en composiciones líquidas orales.

50 Los sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares también se pueden emplear como medios de suministro para los compuestos de la invención. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

60 Las composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas,

suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Las composiciones diseñadas para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, se pueden aplicar como una pomada o crema tópica. Cuando se formula como una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con parafínica o una base de pomada miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua-en-aceite.

Otras composiciones diseñadas para la administración tópica a los ojos o los oídos incluyen gotas para los ojos y gotas para el oído que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, tal como por ejemplo un disolvente acuoso, incluyendo solución salina.

Las composiciones diseñadas para la administración nasal incluyen aerosoles, soluciones, suspensiones, pulverizaciones, nieblas y gotas. Formulaciones Aerosolable para la administración nasal se pueden formular de la misma manera como formulaciones aerosolable para inhalación con la condición de que se prefieren las partículas de tamaño no respirable en formulaciones para la administración nasal. Típicamente, se pueden emplear partículas de aproximadamente 5 micrómetros de tamaño, hasta el tamaño de gotitas visibles. Por lo tanto, para la administración nasal, un tamaño de partícula en el intervalo de 10-500 μm puede usarse para asegurar la retención en la cavidad nasal. **[0155]** También se pueden emplear parches transdérmicos, que están diseñados para permanecer en contacto con la epidermis del paciente durante un período prolongado de tiempo y promover la absorción del ingrediente activo.

Las composiciones para administración vaginal o rectal incluyen pomadas, cremas, supositorios y enemas, todos los cuales se pueden formular usando técnicas convencionales.

En la presente se divulga un método para promover la hidratación de superficies mucosas o la restauración de defensa de la mucosa en un ser humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al ser humano una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad eficaz. En una realización preferida, el método comprende la administración de la composición farmacéutica como una composición inhalable que comprende una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para lograr la concentración disuelta del compuesto en las superficies de las vías respiratorias de aproximadamente 10^{-9} , 10^{-8} , o 10^{-7} a aproximadamente 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , o 10^{-1} moles/litro, más preferiblemente de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro.

En la presente se divulga un método de tratamiento de uno cualquiera de: una enfermedad asociada con obstrucción reversible o irreversible de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquiectasia (incluyendo bronquiectasias debido a condiciones distintas de fibrosis quística), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos post-viral, fibrosis quística, enfisema, neumonía, panbronquiolitis, bronquiolitis trasplante-asociado, y traqueobronquitis asociada al ventilador o la prevención de neumonía asociada al ventilador en un ser humano en necesidad del mismo, que comprende administrar una composición farmacéutica humana que comprende un compuesto de la invención, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad eficaz. En una realización preferida, el método comprende la administración de la composición farmacéutica como una composición inhalable que comprende una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para lograr la concentración disuelta del compuesto en las superficies de las vías respiratorias de aproximadamente 10^{-9} , 10^{-8} , o 10^{-7} a aproximadamente 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , o 10^{-1} moles/litro, más preferiblemente de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-4} moles/litro.

En la presente se divulga un método de tratamiento de boca seca (xerostomía), piel seca, sequedad vaginal, sinusitis, rinosinusitis, o deshidratación nasal, incluyendo la deshidratación nasal provocada por la administración de oxígeno seco, ojo seco o enfermedad de Sjogren, la promoción de hidratación ocular o corneal, el tratamiento de síndrome de obstrucción intestinal distal, el tratamiento de la otitis media, discinesia ciliar primaria, síndrome de obstrucción intestinal distal, esofagitis, constipación, o diverticulitis crónica en un ser humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al ser humano una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad eficaz.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas para los compuestos de la invención son los que contienen una cantidad eficaz del ingrediente activo o una fracción apropiada del mismo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular para liberación inmediata, controlada o sostenida como se desee para la condición particular que está siendo tratada y la ruta de administración deseada. Por ejemplo, una formulación de liberación controlada para la administración oral puede ser deseable para el tratamiento del estreñimiento con el fin de maximizar el suministro del agente activo al colon. Tales formulaciones y

excipientes adecuados para el mismo son bien conocidos en la técnica de farmacia. Debido a que la base libre del compuesto es generalmente menos soluble en soluciones acuosas que la sal, las composiciones que comprenden una base libre de un compuesto de Fórmula I se pueden emplear para proporcionar una liberación más sostenida de agente activo administrada por inhalación a los pulmones. Un agente activo presente en los pulmones en forma particulada que no se ha disuelto en solución no está disponible para inducir una respuesta fisiológica, pero sirve como un depósito de fármaco biodisponible que se disuelve gradualmente en solución. Como otro ejemplo, una formulación puede emplear tanto una base libre como una forma de sal de un compuesto de la invención para proporcionar tanto la liberación inmediata como liberación sostenida del ingrediente activo para la disolución en las secreciones mucosas de, por ejemplo, la nariz.

COMBINACIONES

Los compuestos de la invención se pueden formular y/o usarse en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. Ejemplos de otros agentes terapéuticamente activos que se pueden formular o usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a osmolitos, agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos, β -agonistas (incluyendo β_2 -agonistas selectivos), agonistas receptores P2Y2, agonistas delta de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), otros bloqueadores de los canales de sodio epiteliales (bloqueadores del receptor de ENaC), regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), moduladores de inhibidores de quinasa, agentes antiinfecciosos, antihistaminas, macrólidos anti-inflamatorios inhibidores no antibióticos de Matory, inhibidores de elastasa y de proteasa, y el moco o agentes modificadores de mucina, tales como tensioactivos. Además, para indicaciones cardiovasculares, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con bloqueadores beta, inhibidores de ACE, inhibidores de reductasa HMGCoA, bloqueadores de los canales de calcio y otros agentes cardiovasculares.

En la presente se divulga una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticamente activos seleccionados de osmolitos, agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos, β -agonistas (incluyendo β_2 -agonistas selectivos), agonistas de receptor P2Y2, agonistas de PPAR delta, bloqueadores de los receptores de ENaC, moduladores de CFTR, inhibidores de quinasa, agentes antiinfecciosos, antihistaminas, macrólidos anti-inflamatorios no antibióticos, inhibidores de elastasa y de la proteasa, y el moco o agentes modificadores de mucina, tales como tensioactivos. La presente invención proporciona por lo tanto, como otro aspecto, una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticamente activos seleccionados de bloqueadores beta, inhibidores de ACE, inhibidores de la reductasa HMGCoA, y bloqueadores de canales de calcio. El uso de los compuestos de la invención en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos (en particular osmolitos) puede disminuir la dosis del compuesto de la invención que se requiere para hidratar suficientemente las superficies mucosas, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios no deseados atribuibles al bloqueo sistémico de los canales de sodio, tales como por ejemplo en los riñones.

"Osmolitos" de acuerdo con la presente invención son moléculas o compuestos que son osmóticamente activos. Moléculas y compuestos "osmóticamente activos" son impermeables a la membrana (es decir, esencialmente no absorbibles) en las vías respiratorias o superficie epitelial pulmonar. Los términos "superficie de las vías respiratorias" y "superficie pulmonar," como se usa en este documento, incluyen superficies de las vías respiratorias pulmonares tales como los bronquios y los bronquiolos, las superficies alveolares, y las superficies nasales y de los senos paranasales. Osmolitos adecuados incluyen osmolitos iónicos (es decir, sales), y osmolitos no iónicos (es decir, azúcares, alcoholes de azúcar, y osmolitos orgánicos). En general, los osmolitos (tanto iónicos y no iónicos) usados en combinación con los compuestos de la invención son preferiblemente osmolitos que no promueven, o de hecho disuaden o retardan el crecimiento bacteriano. Osmolitos adecuados para su uso en la presente invención pueden estar en forma racémica o en la forma de un enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo o pseudopolimorfo.

Los ejemplos de osmolitos iónicos útiles en la presente invención incluyen cualquier sal de un anión farmacéuticamente aceptable y un catión farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, uno (o ambos) del anión y catión son osmóticamente activos y no sujetos a transporte activo rápido, en relación con las superficies de las vías respiratorias a las que se administran. Tales compuestos incluyen pero no se limitan a los aniones y cationes que están contenidos en sales comercializadas aprobadas por la FDA, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pág. 1457 (19^o Ed. 1995), y se puede utilizar en cualquier combinación tal como se conoce en la técnica.

Los ejemplos específicos de aniones osmóticamente activos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato (canfosulfonato), carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (sulfato de laurilo), esilato (1,2-etanodisulfonato), fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato (*p*-glicolamidofenilarsonato), hexilresorcinato, hidrabamina (*N,N'*-Di(deshidroabietilo)etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, nitrito, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato o

difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato (8-cloroteofilinato), trietiodida, bicarbonato, etc. Aniones preferidos incluyen cloruro, sulfato, nitrato, gluconato, yoduro, bicarbonato, bromuro y fosfato.

5 Los ejemplos específicos de cationes farmacéuticamente osmóticamente activos aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes orgánicos tales como benzatina (*N,N*-dibenciletilendiamina), cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina (*N*-metilo D-glucamina), procaína, D-lisina, L-lisina, D-arginina, L-arginina, trietilamonio, *N*-metilo D-glicerol, y similares; y cationes metálicos, tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, hierro, amonio, y similares. Cationes orgánicos preferidos incluyen 3-carbono, carbono 4, 5-carbono y de 6 carbonos cationes orgánicos. Los cationes preferidos incluyen sodio, potasio, colina, litio, meglumina, D-lisina, de amonio, magnesio, y calcio.

15 Los ejemplos específicos de osmolitos iónicos que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio (solución salina particularmente hipertónica), cloruro de potasio, cloruro de colina, yoduro de colina, cloruro de litio, cloruro de meglumina, cloruro de L-lisina, cloruro de D-lisina, cloruro de amonio, sulfato de potasio, nitrato de potasio, gluconato de potasio, yoduro de potasio, cloruro férrico, cloruro ferroso, bromuro de potasio, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los anteriores. En una realización, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la invención y dos sales osmóticamente activas diferentes. Cuando se utilizan diferentes sales, uno del anión o catión puede ser el mismo entre las sales diferentes. La solución salina hipertónica es un osmolito iónico preferido para su uso en combinación con los compuestos de la invención.

25 Osmolitos no iónicos incluyen azúcares, azúcar-alcoholes, y osmolitos orgánicos. Los azúcares y azúcar-alcoholes útiles como osmolitos en la presente invención incluyen, pero no se limitan a azúcares 3-carbono (*p.ej.*, glicerol, dihidroxiacetona); azúcares 4-carbono (*p.ej.*, las formas tanto D como L de eritrosa, treosa y eritrolosa); 5-azúcares de carbonos (*p.ej.*, las formas tanto D como L de ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, psicosa, fructosa, sorbosa y tagatosa); y 6-azúcares de carbonos (*p.ej.*, las formas tanto D como L de altosa, alosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa, y formas tanto D como L de alo-heptulosa, alo-hepulosa, gluco-heptulosa, manno-heptulosa, gulo-heptulosa, ido-heptulosa, galacto-heptulosa, talo-heptulosa). Azúcares adicionales útiles en la práctica de la presente invención incluyen rafinosa, oligosacáridos de serie rafinosa, y estaquiosa. Las formas tanto D como L de la forma reducida de cada azúcar/alcohol de azúcar también son adecuados para la presente invención. Por ejemplo, glucosa, cuando se reduce, se convierte en sorbitol; un osmolito dentro del alcance de la invención. De acuerdo con ello, sorbitol y otras formas reducidas de azúcar/alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, dulcitol, arabitol) son osmolitos adecuados para uso en la presente invención. El manitol es un osmolito no iónico preferido para su uso en combinación con los compuestos de la invención.

35 "Osmolitos orgánicos" se utilizan generalmente para referirse a las moléculas que controlan la osmolalidad intracelular en el riñón. Véase, por ejemplo, J.S. Handler et al., *Comp. Biochem. Physiol.* 117, 301-306 (1997); M. Burg, *Am. J. Physiol.* 268, F983-F996 (1995). Osmolitos orgánicos incluyen pero no se limitan a tres clases principales de compuestos: polioles (alcoholes polihídricos), metilaminas, y aminoácidos. Osmolitos orgánicos de polioles adecuados incluyen, pero no se limitan a, inositol, mio-inositol y sorbitol. Osmolitos orgánicos de metilamina adecuados incluyen, pero no se limitan a, colina, betaína, carnitina (formas L, D y DL), fosforilcolina, liso-fosforilcolina, glicerofosforilcolina, creatina y fosfato de creatina. Osmolitos orgánicos de aminoácidos adecuados incluyen pero no se limitan a, formas tanto D como L de glicina, alanina, glutamina, glutamato, aspartato, prolina y taurina. Osmolitos orgánicos adicionales adecuados para uso en la presente invención incluyen tihulosa y sarcosina. Se prefieren los osmolitos orgánicos de mamíferos, siendo osmolitos orgánicos humanos más preferidos. Sin embargo, ciertos osmolitos orgánicos son de origen bacteriano, de levadura, y de origen animal marino, y estos compuestos también se pueden emplear en la presente invención.

50 Precusores de osmolito se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Un "precursor de osmolito" tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que se convierte en un osmolito por un paso metabólico, ya sea catabólico o anabólico. Ejemplos de precusores de osmolitos incluyen, pero no se limitan a, glucosa, polímeros de glucosa, glicerol, colina, fosfatidilcolina, liso-fosfatidilcolina y fosfatos inorgánicos, que son precusores de polioles y metilaminas. Precusores de osmolitos de aminoácidos incluyen proteínas, péptidos y poliaminoácidos, que son hidrolizados para dar aminoácidos de osmolitos y precusores metabólicos que pueden ser convertidos en aminoácidos de osmolitos por un paso metabólico como transaminación. Por ejemplo, un precursor de la glutamina de aminoácidos es poli-L-glutamina, y un precursor del glutamato es ácido poli-L-glutámico.

60 También se pueden emplear osmolitos modificados químicamente o precusores osmolíticos. Tales modificaciones químicas implican la unión del osmolito (o precursor) a un grupo químico adicional que altera o aumenta el efecto del osmolito o precursor de osmolitos (*p.ej.*, inhibe la degradación de la molécula de osmolitos). Tales modificaciones químicas se han utilizado con fármacos o profármacos y son conocidos en la técnica. (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4479932 y 4540564; Shek, E. et al, *J. Med Chem* 19: 113-117 (1976); Bodor, N. et al, *J. Pharm. Sci.* 67: 1045-1050 (1978); Bodor, N. et al, *J. Med Chem* 26: 313-318 (1983); Bodor, N. et al, *J. Pharm. Sci.* 75:29-35 (1986).

65

Osmolitos preferidos para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen cloruro de sodio, en particular la solución salina hipertónica, y manitol.

5 Para la formulación de 7% y >7% de solución salina hipertónica, las formulaciones que contienen aniones de bicarbonato pueden ser particularmente útiles, especialmente para trastornos respiratorios con disfunción reguladora de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (CFTR) tales como CF o EPOC. Hallazgos recientes indican que, a pesar de la relación relativa de conductancia HCO_3^- /conductancia Cl^- es de entre 0,1 y 0,2 para los canales de CFTR individuales activados con cAMP y ATP, la relación en el conducto de sudor puede variar desde prácticamente 0 a casi 1,0, dependiendo en condiciones de estimulación. Es decir, la combinación de cAMP + cGMP + α -cetoglutarato puede producir conductancia CFTR HCO_3^- casi igual a la de conductancia Cl^- (Quiton et al Physiology, Vol 22, No. 3, 212-225, junio de 2007). Además, las formulaciones de 7% y >7% de solución salina hipertónica que contiene aniones de bicarbonato pueden ser particularmente útiles, debido a un mejor control del pH en el líquido de la superficie de las vías respiratorias. En primer lugar, se ha demostrado que la acidificación de las vías respiratorias se produce en CF (Tate et al. 2002) y que una ausencia de la secreción de bicarbonato CFTR dependiente puede conducir a una capacidad deteriorada para responder a las condiciones de las vías respiratorias asociadas con la acidificación de la capa líquida de las vías respiratorias de la superficie (Coakley et al. 2003). En segundo lugar, la adición de solución SA sin bicarbonato a la superficie del pulmón puede diluir aún más las concentraciones de bicarbonato, y potencialmente reducir el pH o la capacidad de responder a la acidificación de las vías respiratorias dentro de la capa de las vías respiratorias líquidas de la superficie. Por lo tanto la adición de aniones de bicarbonato a HS puede ayudar a mantener o mejorar el pH de la capa de líquido de la superficie de las vías respiratorias en pacientes con FQ.

Debido a esta evidencia, la inclusión de anión de bicarbonato en la formulación de 7% o >7% de solución salina hipertónica administrada por el método de esta invención sería particularmente útil. Las formulaciones que contienen concentraciones de aniones de bicarbonato de hasta 30 a 200 mM son de particular interés para soluciones del SA de 7% o >7%.

Se entiende que la solución salina hipertónica tiene una concentración de sal mayor que la de solución salina normal (NS), es decir, mayor que 9 g/L o 0,9% p/v, y la solución salina hipotónica tiene una concentración de sal menor que la de la solución salina normal, tal como de aproximadamente 1 g o L/0,1% p/v hasta aproximadamente 8 g/L o 0,8% p/v. Soluciones salinas hipertónicas útiles en las formulaciones y métodos de tratamiento en el presente documento pueden tener una concentración de sal de aproximadamente 1% a aproximadamente 23,4% (p/v). En una realización, la solución salina hipertónica tiene una concentración de sal de aproximadamente 60 g/L (6% p/v) a aproximadamente 100 g/L (10% p/v). En otra realización, la solución salina tiene una concentración de sal de aproximadamente 70 g/L (7% p/v) a aproximadamente 100 g/L (10% p/v). En realizaciones adicionales, la solución salina tiene concentraciones de sal de a) aproximadamente 0,5 g/L (0,05% p/v) a aproximadamente 70 g/L (7% p/v); b) aproximadamente 1 g/L (0,1% p/v) a aproximadamente 60 g/L (6% p/v); c) aproximadamente 1 g/L (0,1% p/v) a aproximadamente 50 g/L (5% p/v); d) de aproximadamente 1 g/L (0,1% p/v) a aproximadamente 40 g/L (4% p/v); e) de aproximadamente 1 g/L (0,1% p/v) a aproximadamente 30 g/L (3% p/v); y f) de aproximadamente 1 g/L (0,1% p/v) a aproximadamente 20 g/L (2% p/v).

Concentraciones específicas de soluciones salinas útiles en las formulaciones y métodos de tratamiento en el presente documento incluyen, independientemente, aquellos que tienen concentraciones de sal de 1 g/L (0,1% p/v), 2 g/L (0,2% p/v), 3 g/L (0,3% p/v), 4 g/L (0,4% p/v), 5 g/L (0,5% p/v), 6 g/L (0,6% p/v), 7 g/L (0,7% p/v), 8 g/L (0,8% p/v), 9 g/L (0,9% p/v), 10 g/L (1% p/v), 20 g/L (2% p/v), 30 g/L (3% p/v), 40 g/L (4% p/v), 50 g/L (5% p/v), 60 g/L (6% p/v), 70 g/L (7% p/v), 80 g/L (8% p/v), 90 g/L (9% p/v), 100 g/L (10% p/v), 110 g/L (11% p/v), 120 g/L (12% p/v), 130 g/L (13% p/v), 140 g/L (14% p/v), 150 g/L (15% p/v), 160 g/L (16% p/v), 170 g/L (17% p/v), 180 g/L (18% p/v), 190 g/L (19% p/v), 200 g/L (20% p/v), 210 g/L (21% p/v), 220 g/L (22% p/v), y 230 g/L (23% p/v). Las concentraciones salinas entre cada una de estas concentraciones enumeradas/porcentajes también se pueden utilizar, tal como solución salina de 1,7 g/L (0,17% p/v), 1,25 g/L (1,25% p/v), 1,5 g/L (1,5% p/v), 25 g/L (2,5% p/v), 28 g/L (2,8% p/v), 35 g/L (3,5% p/v), 45 g/L (4,5% p/v), y 75 g/L (7,5% p/v).

La concentración útil específica de soluciones salinas hipotónicas incluyen las de aproximadamente 0,12 g/L (0,012% p/v) a aproximadamente 8,5 g/L (0,85% p/v). Cualquier concentración dentro de este intervalo puede ser utilizada, tal como, sobre una base p/v, 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,225% (1/4 NS), 0,25%, 0,3% (1/3 NS), 0,35%, 0,4%, 0,45% (1/2 NS), 0,5%, 0,55%, 0,6% (2/3 NS), 0,65%, 0,675% (3/4 NS), 0,7%, 0,75%, y 0,8%.

Cada uno de los intervalos y concentraciones específicas de solución salina descritas en el presente documento pueden usarse con las formulaciones, los métodos de tratamiento, regímenes y kits descritos en este documento.

También destinados dentro del alcance de esta invención son osmolitos modificados químicamente o precursores osmolíticos. Tales modificaciones químicas implican unión al osmolito (o precursor) de un grupo químico adicional que altera o aumenta el efecto del precursor osmolito o osmolito (por ejemplo, inhibe la degradación de la

molécula de osmolito). Tales modificaciones químicas se han utilizado con fármacos o profármacos y son conocidos en la técnica. (Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N^o 4479932 y 4540564; Shek, E. et al, J. Med Chem 19: 113-117 (1976); Bodor, N. et al, J. Pharm. Sci. 67: 1045-1050 (1978); Bodor, N. et al, J. Med Chem 26: 313-318 (1983); Bodor, N. et al, J. Pharm Sci 75:29-35 (1986), cada uno incorporado en este documento por referencia.

Los agentes anti-inflamatorios adecuados para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen corticosteroides y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), en particular inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE). Los ejemplos de los corticosteroides para uso en la presente invención incluyen corticosteroides o profármacos orales o inhalados de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen pero no se limitan a la ciclesonida, desisobutiril-ciclesonida, budesonida, flunisolida, mometasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, furoato de mometasona), propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, beclometasona, metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonilo)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metilo-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico S-éster de fluorometilo, 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metilo-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico S-(2-oxo-tetrahidrofurano-3S-ilo) éster, ésteres de beclometasona (por ejemplo, 17-propionato éster o 17,21-dipropionato éster, éster de fluorometilo, acetónido de triamcinolona, rofleponida, o cualquier combinación o subconjunto de los mismos. corticosteroides preferidos para la formulación o el uso en combinación con los compuestos de la invención se seleccionan de ciclesonida, desisobutirilo-ciclesonida, budesonida, mometasona, propionato de fluticasona, y furoato de fluticasona, o cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

Los AINE para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a cromoglicato de sodio, sodio de nedocromilo, inhibidores (PDE) (por ejemplo, teofilina, aminofilina, inhibidores de PDE4, inhibidores mixtos de PDE3/PDE4 o inhibidores mixtos de PDE4/PDE7) de la fosfodiesterasa, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, 5 inhibidores de LO y FLAP), inhibidores de sintasa de óxido nítrico (iNOS), inhibidores de la proteasa (por ejemplo, inhibidores de la triptasa, inhibidores de la elastasa de neutrófilos, e inhibidores de metaloproteasa) antagonistas β 2-integrina y agonistas del receptor de adenosina o antagonistas (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas) o inhibidores de la síntesis de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de receptores de prostaglandina D2 (CRTh2)). Ejemplos de modificadores de leucotrienos adecuados para la administración por el método de esta invención incluyen montelukast, zileuton y zafirlukast.

El inhibidor de PDE4, inhibidores mezclados de PDE3/PDE4 o inhibidor mezclado de PDE4/PDE7 puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son inhibidores selectivos de PDE4 (es decir, compuestos que no lo hacen apreciablemente inhiben otros miembros de la familia PDE). Ejemplos de inhibidores de PDE4 específicos para formulación y el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a roflumilast, pumafentrina, arofilina, cilomilast, tofomilast, oglemilast, tolafentrina, piclamilast, ibudilast, apremilast, 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis (hidroximetilo)-1-naftalenilo]-2-piridinilo]-4-(3-piridinilo)-1(2H)-ftalazinona (T2585), N-(3,5-dicloro-4-piridinilo)-1-[(4-fluorofenilo)metilo]-5-hidroxi-a-oxo-1H-indol-3-acetamida (AWD-12-281, 4-[[2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo]-2-feniletilo]piridina (CDP-840), 2-[4-[[[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-3-piridinilo]carbonilo]amino]metilo]-3-fluorofenoxi]-(2R)-propanoico (CP-671305), N-(4,6-dimetilo-2-pirimidinilo)-4-[4,5,6,7-tetrahidro-2-(4-metoxi-3-metilfenilo)-5-(1-piperazinilo-4-metilo)-1H-indol-1-ilo]-bencenosulfonamida, (2E)-2-butenodioato (YM-393059), 9-[(2-fluorofenilo)metilo]-N-metilo-2-(trifluorometilo)-9H-purina-6-amina (NCS-613), N-(2,5-dicloro-3-piridinilo)-8-metoxi-5-quinolincarboxamida (D-4418), N-[(3R)-9-amino-3,4,6,7-tetrahidro-4-oxo-1-fenilpirrolo [3,2,1-][1,4]benzodiazepina-3-ilo]-3H-purina-6-amina (PD-168787), 3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo]metilo]-N-etilo-8-(1-metiletilo)hidrocloruro-3H-purina-6-amina (V-11294A), N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinilo)-8-metoxi-2-(trifluorometilo)-5-quinolincarboxamida (Sch351591), 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo]-3-[(3-metilfenilo)metilo]-(3S, 5S)-2-piperidinona (HT-0712), 5-(2-((1R, 4R)-4-amino-1-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo)ciclohexilo)etino)pirimidina-2-amina, cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi fenilo)ciclohexano-1-ol], y 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis (hidroximetilo)-1-naftalenilo]-1-(2-metoxietilo)-2(1H)-piridinona (T-440), y cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

Los antagonistas e inhibidores de síntesis de leucotrienos incluyen zafirlukast, montelukast sodio, zileuton, y pranlukast.

Los agentes anticolinérgicos para la formulación o uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a antagonistas del receptor muscarínico, en particular incluyendo los antagonistas y antagonistas de los receptores M₃. Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladona, como atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina, y las diversas formas, incluyendo sales de las mismas (por ejemplo, atropina anhidra, sulfato de atropina, óxido de atropina o HCl, nitrato de metilatropina, hidrobromuro de homatropina, bromuro de homatropina de metilo, bromhidrato de hiosciamina, sulfato de hiosciamina, hidrobromuro de escopolamina, bromuro de metilo de escopolamina), o cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

Anticolinérgicos adicionales para la formulación y utilización en combinación con metantelina, bromuro de

propantelina, bromuro de metilo de anisotropina o Valpin 50, bromuro de acildinio, glicopirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo, metilsulfato de hexociclo, HCl ciclopentolato, tropicamida, trihexifenidilo CCl, pirenzepina, telenzepina, y metoctramina, o cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

5 Anticolinérgicos preferidos para la formulación y su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen ipratropio (bromuro), oxitropio (bromuro) y tiotropio (bromuro), o cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

10 Los ejemplos de β -agonistas para la formulación y su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a salmeterol, R-salmeterol, y las sales de xinafoato de los mismos, albuterol o R-albuterol (base libre o sulfato), levalbuterol, salbutamol, formoterol (fumarato), fenoterol, procaterol, pirbuterol, metaprterenol, terbutalina y sales de los mismos, y cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

15 Los agonistas del receptor P2Y₂ para la formulación y su uso en combinación con los compuestos de la invención se pueden emplear en una cantidad eficaz para estimular cloruro y la secreción de agua por las superficies de las vías respiratorias, particularmente superficies de las vías respiratorias nasales. Los agonistas del receptor P2Y₂ adecuados se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las columnas 9-10 de la Patente de EE.UU. N° 6264975, y también la Patente de EE.UU. N°s 5656256 y 5292498.

20 Agonistas P2Y₂ que pueden ser administrados por los métodos de esta invención incluyen agonistas P2Y₂ de los receptores, tales como ATP, UTP, UTP-gamma-S y agonistas de dinucleótidos P2Y₂ de los receptores (por ejemplo Denufosol o diquafosol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agonista P2Y₂ de los receptores se incluye típicamente en una cantidad eficaz para estimular cloruro y la secreción de agua por las superficies de las vías respiratorias, particularmente superficies de las vías respiratorias nasales. Agonistas P2Y₂ adecuados del receptor se describen en, pero no se limitan a, la Patente de EE.UU. N° 6264975, Patente de EE.UU. N° 5656256, la Patente de EE.UU. N° 5292498, la Patente de EE.UU. N° 6348589, la Patente de EE.UU. N° 6818629, la Patente de EE.UU. N° 6977246, la Patente de EE.UU. N° 7.223.744, Patente de EE.UU. N°7,531,525 y Sol. de Pat de EE.UU. 2009/0306009 cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia.

30 Las terapias de combinación y formulaciones del presente documento pueden incluir agonistas de adenosina 2b (A2b), también, incluyendo BAY 60-6583, NECA (N-etilcarboxamidoadenosina), (S)-PHPNECA, LUF-5835 y LUF-5845. Agonistas A2b que pueden ser usados se describen por Volpini et al, Journal of Medicinal Chemistry 45 (15): 3271-9 (2002); Volpini et al, Current Pharmaceutical Design 8 (26): 2285-98 (2002); Baraldi et al, Journal of Medicinal Chemistry 47 (6): Cacciari et al, 1434-1447 (2004); Mini Reviews in Medicinal Chemistry 5 (12): 1053-1060 (Dic 2005); Baraldi et al, Current Medicinal Chemistry 13 (28): 3467-82 (2006); Beukers et al, Medicinal Research Reviews 26 (5): 667-98 (septiembre de 2006); Elzein et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2): 302-6 (enero de 2006); Carotti, et al, Journal of Medicinal Chemistry 49 (1): 282-99 (enero de 2006); Tabrizi et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (5): 2419-30 (marzo de 2008); y Stefanachi, et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (6): 2852-69 (marzo de 2008).

45 Ejemplos de otros bloqueadores de los receptores ENAC para formulación y uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a la amilorida y sus derivados tales como aquellos compuestos descritos en la patente de Estados Unidos N° 6858615, y la Publicación PCT N°s. WO2003/070182, WO2004/073629, WO2005/018644, WO2006/022935, WO2007/018640, y WO2007/146869, todas a las Parion Sciences, Inc.

50 Pequeños bloqueadores de moléculas ENaC son capaces de prevenir directamente el transporte de sodio a través del poro del canal ENaC. El bloqueador ENaC que se puede administrar en las combinaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amilorida, benzamilo, fenamilo, y análogos de amilorida como se ejemplifica en la Patente de EE.UU. N° 6858614, la Patente de EE.UU. N° 6858615, la Patente de EE.UU. N° 6903105, la Patente de EE.UU. N° 6995160, la Patente de EE.UU. N° 7026325, la Patente de EE.UU. N° 7030117, la Patente de EE.UU. N° 7064129, la Patente de EE.UU. N° 7186833, la Patente de EE.UU. N° 7189719, la Patente de EE.UU. N° 7192958, la Patente de EE.UU. N° 7192959, la Patente de EE.UU. N° 7241766, la Patente de EE.UU. N° 7247636, la Patente de EE.UU. N° 7.247.637, la Patente de EE.UU. N° 7.317.013, la Patente de EE.UU. N° 7332496, la Patente de EE.UU. N° 7345044, la Patente de EE.UU. N° 7368447, la Patente de EE.UU. N° 7368450, la Patente de EE.UU. N° 7368451, la Patente de EE.UU. N° 7375107, la Patente de EE.UU. N° 7399766, la Patente de EE.UU. N° 7410968, la Patente de EE.UU. N° 7820678, la Patente de EE.UU. N° 7842697, la Patente de EE.UU. N° 7868010, la Patente de EE.UU. N° 7875619.

60 Proteólisis de ENaC está bien descrita para aumentar el transporte de sodio a través de ENaC. El inhibidor de proteasa bloquean la actividad de las proteasas de las vías respiratorias endógenas, que evita la escisión ENaC y activación. La proteasa que escinde ENaC incluye furina, meprina, matriptasa, tripsina, proteasas de canal asociado (CAP), y elastasas neutrófilas. Los inhibidores de proteasa que pueden inhibir la actividad proteolítica de estas proteasas que se pueden administrar en las combinaciones en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,

65

camostat, prostatina, furina, aprotinina, leupeptina, e inhibidores de tripsina.

Las combinaciones en este documento pueden incluir uno o más ácidos nucleicos adecuados (o ácido polinucleico), incluyendo pero no limitado a oligonucleótido antisentido, ARNsi, ARNmi, ARNmi mimic, antagomir, ribozima, aptámero, y los ácidos nucleicos de oligonucleótidos. Véase, por ejemplo, solicitud de Patente de EE.UU. N° 20100316628. En tales ácidos nucleicos generales, puede ser de 17 o 19 nucleótidos de longitud, hasta 23, 25 o 27 nucleótidos de longitud, o más. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 7.517.865 y las Solicitudes de Patente de Estados Unidos N° 20100215588; 20100316628; 20110008366; y 20110104255. En general, los ARNsi son de 17 o 19 nucleótidos de longitud, hasta 23, 25 o 27 nucleótidos de longitud, o más.

Los compuestos moduladores de actividad CFTR se pueden administrar en las combinaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en la US 2009/0246137 A1, US 2009/0253736 A1, US 2010/0227888 A1, la patente número 7645789, US 2009/0246820 A1, US 2009/0221597 A1, US 2010/0184739 A1, US 2010/0130547 A1, US 2010/0168094 A1 y la patente de la publicación: 7553855; US 7772259 B2, US 7405233 B2, US 2009/0203752, US 7499570.

El moco o agentes modificadores de mucina útiles en las combinaciones y métodos de la presente invención incluyen agentes reductores, tensioactivos y detergentes, expectorantes y agentes de desoxirribonucleasa.

Proteínas de mucina se organizan en polímeros de alto peso molecular a través de la formación de enlaces covalentes (disulfuro) y enlaces no covalentes. La interrupción de los enlaces covalentes con agentes reductores es un método bien establecido para reducir las propiedades viscoelásticas del moco *in vitro* y se prevé para reducir al mínimo la adherencia del moco y mejorar el aclaramiento *in vivo*. Los agentes reductores son bien conocidos para disminuir la viscosidad del moco *in vitro* y se usan comúnmente como una ayuda para el procesamiento de muestras de esputo⁸. Ejemplos de agentes reductores incluyen moléculas que contienen sulfuro o fosfinas capaces de reducir enlaces de proteína di-sulfuro incluyendo, pero no limitado a, N-acetilo cisteína, N-acistelino, carbocisteína, glutatión, ditiotreitól, las proteínas que contienen tioredoxina, y tris (2 carboxietilo) fosfina.

N-acetilo cisteína (NAC) está aprobado para su uso en conjunción con la fisioterapia torácica para aflojar la mucosidad de las vías respiratorias viscosas o espesadas {12}. Los estudios clínicos que evaluaron los efectos de NAC oral o inhalado en FQ y la EPOC han informado de mejoras en las propiedades reológicas de moco y las tendencias hacia la mejora de la función pulmonar y la disminución de las exacerbaciones pulmonares⁹. Sin embargo, la preponderancia de los datos clínicos sugieren que la NAC es un agente terapéutico marginalmente eficaz para el tratamiento de obstrucción de moco de vías respiratorias cuando se administra por vía oral o por inhalación. Una reciente revisión Cochrane de la literatura clínica existente sobre el uso de la NAC no encontró ninguna evidencia para apoyar la eficacia de la NAC para FQ¹⁰. El beneficio clínico marginal de NAC refleja:

NAC es un agente reductor ineficiente relativo que es sólo parcialmente activo en la superficie de las vías respiratorias. Se requieren muy altas concentraciones de NAC (200 mM o 3,26%) para reducir totalmente MUC5B, una importante mucina de las vías respiratorias de formación de gel, *in vitro*. Además, en el ambiente de pH de la superficie de las vías respiratorias (medido en el intervalo de pH 6,0 a 7,2 en las vías respiratorias de FQ y EPOC)¹¹, NAC existe sólo parcialmente en su estado reactivo como un tiolato negativamente cargado. Por lo tanto, en la clínica, NAC se administra a concentraciones muy altas. Sin embargo, se predice que los dispositivos de aerosol actual no serán capaces de lograr concentraciones terapéuticas de incluso una solución Mucomyst al 20% en las superficies de las vías respiratorias distales dentro de los dominios de tiempo relativamente cortos (7,5 - 15 minutos) típicamente utilizados.

En estudios no clínicos, NAC etiquetado con ¹⁴C, se administra por inhalación, exhibe una eliminación rápida de los pulmones con una vida media que oscila de 6 a 36 minutos¹².

NAC se administra como una solución de inhalación hipertónica altamente concentrada (20% o 1,22 molar) y se ha reportado que causa broncoconstricción y tos. En muchos casos, se recomienda que la NAC se administre con un broncodilatador de mejorar la tolerancia de este agente.

Por lo tanto, agentes reductores tales como NAC no están bien adaptados para la administración en bolo de aerosol. Sin embargo, se anticipa que la administración de agentes reductores por infusión de aerosol pulmonar aumentaría la eficacia, al tiempo que permite una disminución en la concentración de agente reductor en la solución de inhalación (predicha para aumentar la tolerabilidad).

Los agentes tensioactivos y detergentes son agentes que se muestran para reducir la viscoelasticidad de moco, mejorando aclarabilidad de moco. Ejemplos de tensioactivos incluyen dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), PF, ácido palmítico, palmitoilo-oleoilo-fosfatidilglicerol, proteínas asociadas de tensioactivas (por ejemplo, SP-A, B, o C), o pueden ser derivados de animales (por ejemplo, lavado de pulmón de vaca o de ternero o extraído de pulmón de

cerdo picado) o combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 7897577; 5876970; 5614216; 5100806; y 4312860. Los ejemplos de productos tensioactivos incluyen Exosurf® Neonatal (palmitato de colfoscerilo), Pumactant® (DPPC y fosfatidilglicerol de huevo), tensioactivo KL-4, Venticute® (lusulftida, tensioactivo rSP-C), Alveofact® (bovactant), Curosurf® (poractant alfa), Infasurf® (calfactant), Newfacten® (tensioactivo bovino modificado), Surface®, Natsurf™ (alcohol tensioactivo no iónico etoxilado) y Survanta® (beractant). Los ejemplos de detergentes incluyen, pero no se limitan a Tween-80 y Triton-X 100.

Cualquier expectorante adecuado se puede utilizar, incluyendo pero no limitado a la guaifenesina (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7345051). Cualquier desoxirribonucleasa adecuada puede ser utilizada, incluyendo, pero no limitado a alfadornasa. (Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7482024). Ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen inhibidores de NFkB, PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), p38-MAP quinasa y Rho quinasa.

Agentes antiinfecciosos para la formulación y su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen antivirales y antibióticos. Los ejemplos de antivirales adecuados incluyen Tamiflu® (osaltamivir) y Relenza® (zanamivir). Ejemplos de antibióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a aztreonam (arginina o lisina), fosfomicina, y aminoglucósidos tales como tobramicina, o cualquier combinación o subconjunto de los mismos. Agentes antiinfecciosos adicionales que pueden usarse en este documento incluyen los aminoglucósidos, daptomicina, fluoroquinolonas, cetólidos, carbapenems, cefalosporinas, eritromicina, linezolda, penicilinas, azitromicina, clindamicina, oxazolidinonas, tetraciclinas, y vancomicina.

Los ejemplos de antibióticos de carbapenam útiles son impenam, panipenam, meropenam, biapenam, MK-826 (L-749.345), DA-1131, ER-35786, lenapenam, S-4661, CS-834 (profármaco de R-95867), KR-21056 (profármaco de KR-21012), L-084 (profármaco de LJC 11036) y ceftolozano (CXA-101).

Los antihistamínicos (es decir, antagonistas del receptor H1) para la formulación y el uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a: etanolaminas tales como HCl de difenhidramina, maleato de carbinoxamina, doxilamina, fumarato de clemastina, HCl de difenilhidramina y dimenhidrinato; etilendiaminas, tales como maleato de pirilamina (metpiramina), HCl de tripeleennamina, citrato de tripelenamina, y antazolina; alquilaminas tales como feniramina, clorofeniramina, bromofeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina y acrivastina; piridinas tales como metapirileno, piperazinas, tales como hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina y HCl de cetirizina; piperidinas tales como astemisol, HCl de levocabastina, loratadina, descarboetoxiloratadina, terfenadina, y HCl de fexofenadina; tri- y tetracíclicos tales como prometazina, trimeprazina clorprometazina y azatadina; y HCl de azelastina, o cualquier combinación o subconjunto de los mismos.

Ejemplos de otras clases de agentes terapéuticos adecuados para uso en las combinaciones y métodos de la presente invención incluyen antivirales tales como ribavirina, agentes antifúngicos tales como anfotericina, intraconazol y voriconazol, medicamentos anti-rechazo, tales como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, broncodilatadores incluyendo pero no limitado a los agentes anticolinérgicos como Atrovent, ARNSi, vectores de terapia génica, aptámeros, antagonistas del receptor de endotelina, alfa-1-antitripsina y prostacilinas.

En los métodos descritos anteriormente de tratamiento y usos, un compuesto de la invención puede emplearse solo, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos. Típicamente, cualquier agente terapéuticamente activo que tiene un efecto terapéutico en la enfermedad o condición a ser tratada con el compuesto de la invención se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente terapéuticamente activo en particular es compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Agentes terapéuticamente activos típicos que son adecuados para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes descritos anteriormente.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más osmolitos, particularmente solución salina hipertónica o manitol.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento y se utiliza como se describe anteriormente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y al menos otro agente terapéuticamente activo. Los compuestos de la invención y al menos un agente terapéuticamente activo adicional se pueden emplear en combinación de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada. La administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos puede ser por administración concomitante en 1) una composición farmacéutica unitaria, tales como las composiciones descritas anteriormente, o 2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada una uno o más de los ingredientes de componentes activos. Los componentes de la combinación pueden administrarse por separado de una manera secuencial en que el compuesto de la invención se administra primero y el otro agente terapéuticamente activo se administra segundo o viceversa.

En las realizaciones en las que el compuesto de la invención se administra en combinación con uno o más osmolitos, la administración de cada componente es preferiblemente concomitante, y puede ser en una composición

unitaria o composiciones separadas. En una realización, el compuesto de la invención y uno o más osmolitos se administran concomitantemente por lavado transbroncoscópico. En otra realización, el compuesto de la invención y uno o más osmolitos se administran concomitantemente por inhalación.

5 Cuando se utiliza un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéuticamente activo, la dosis de cada compuesto puede diferir de la existente cuando se utiliza el compuesto de la invención solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente determinadas por un experto ordinario en la técnica. La dosis apropiada del compuesto de la invención, el otro agente terapéuticamente activo y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y el criterio del médico asistente, clínico o veterinario.

10 **Procedimientos experimentales** La presente invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención y a los intermedios sintéticos útiles en tales procesos, como se describe en detalle a continuación.

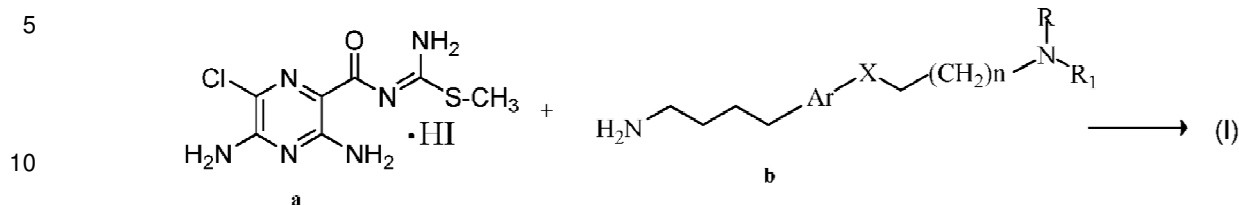
15 Ciertas abreviaturas y acrónimos son utilizados en la descripción de los procesos de síntesis y los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos se entendería por un experto en la técnica, la siguiente tabla contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

	Abreviatura	significado
	AcOH	ácido acético
20	AIBN	azobisisobutirolnitrilo
	DIAD	diisopropilo azidocarboxilato
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
25	DMF	dimetilformamida
	Et	etilo
	EtOAc o EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	ESI	ionización por electropulverización
30	HATU	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iPrOH	alcohol isopropílico
	i.t. o IT	intratraqueal
	Me	metilo
35	AcOH	ácido acético
	MeOH	metanol
	m/z o m/e	relación masa a carga
	MH ⁺	masa plus 1
	MH ⁻	masa menos 1
40	MIC	concentración mínima inhibitoria
	MS o ms	espectro de masas
	ta o t.a.	temperatura ambiente
	R _f	factor de retardo
	t-Bu	terc-butilo
45	THF	tetrahidrofurano
	TLC o tic	cromatografía en capa fina
	δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano
	Cbz	benciloxicarbonilo, es decir, -(CO)O-bencilo
	AUC	área bajo la curva o pico
50	MTBE	metilo éter butílico terciario
	t _R	tiempo de retención
	GC-MS	cromatografía de gases-espectrometría de masas
	% en peso	porcentaje en peso
	h	horas
55	min	minutos
	MHz	megahertz
	TFA	ácido trifluoroacético
	UV	ultravioleta
	Boc	terc-butiloxicarbonilo
60	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	AcOH	ácido acético
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina o base de Hünig
	Ph ₃ P	trifenilfosfina

65 Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar usando técnicas conocidas en la técnica. Un

procedimiento sintético representativo se ilustra en el Esquema 1 a continuación.

Esquema I



Estos procedimientos se describen en, por ejemplo, E.J. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (cap 3) en amilorida y sus análogos, pp. 25-36. Otros procesos para la preparación de análogos de amilorida se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 3.318.813, a Cragoe, en particular en los métodos A, B, C, y D de la patente '813. Todavía otros procesos que pueden ser adaptados para la preparación de los compuestos de la invención se describen en la Publicación PCT N^{os} WO2003/07182, WO2005/108644, WO2005/022935, US 7064129, US 6858615, US 6903105, WO 2004/073629, WO 2007/146869 y WO 2007/018640, todas ellas cedidas a Parion Sciences, Inc.

Preparación de N'-3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamido tioato (**2**) se puede ver en el documento WO 2009/074575.

En general, los compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula 2 con una amina de fórmula 3. Más específicamente, los compuestos de Fórmula 2 se tratan con la amina de fórmula 3 en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, o tetrahidrofurano, y una base tal como trietilamina (TEA), o diisopropiltilo-amina (DIPEA), con calentamiento a temperatura elevada, por ejemplo, 70°C. La purificación adicional, la resolución de estereoisómeros, cristalización y/o preparación de formas sálicas pueden llevarse a cabo usando técnicas convencionales.

Como será evidente para los expertos en la técnica, en ciertos casos, la partida o compuestos intermedios en la síntesis pueden poseer otros grupos funcionales que proporcionan sitios reactivos alternativos. Interferencia con tales grupos funcionales puede evitarse mediante la utilización de grupos protectores apropiados, tales como amina o grupos protectores de alcohol, y en su caso, priorizan adecuadamente las etapas de síntesis. Los grupos protectores adecuados serán evidentes para los expertos en la técnica. Métodos son bien conocidos en la técnica para instalar y retirar tales grupos protectores y tales técnicas convencionales pueden ser empleadas en los procesos de la presente invención también.

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento para propósitos de ilustración solamente y no limitan el alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones.

Material y métodos. Todos los reactivos y disolventes se compraron de Aldrich Chemical Corp. Chem-Impex International Inc. y TCI chemical industry Co. Ltd. Espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 400 (¹H RMN a 400 MHz y ¹³C RMN a 100 MHz) o un Bruker AC 300 (¹H RMN a 300 MHz y ¹³C RMN a 75 MHz). Los espectros de protón fueron referenciados a tetrametilsilano como un estándar interno y los espectros de carbono se denominan CDCl₃, CD₃OD, o DMSO-*d*₆ (adquirido de Aldrich o Cambridge Isotope Laboratories, a menos que se especifique lo contrario). La cromatografía ultrarrápida se realizó en un sistema Combiflash (Combiflash Rf, Teledyne Isco) cargado con columna de gel de sílice (Redi Sep. Rf, Teledyne Isco) o columna de fase inversa (columna C18 de oro de alto rendimiento). Espectros de masas ESI se obtuvieron en un espectrómetro Shimadzu EV masa LCMS-2010. Análisis HPLC se obtuvieron usando una columna Waters XTerra MS C18 5 µm 4,6x150 mm columna analítica detectada a 220 nm (a menos que se especifique lo contrario) en un sistema Shimadzu Prominencia HPLC. El siguiente programa de tiempo que se utilizó con una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto:

Tiempo (min)	Porcentaje A (H ₂ O con 0,05% TFA)	Porcentaje B (CH ₃ CN con 0,05% TFA)
2,50	90	10
20,00	10	90
30,00	10	90
32,50	90	10

Los análisis UPLC se obtuvieron usando un Waters ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 µm 2,1x100mm columna analítica detectada a 220 nm (a menos que se especifique lo contrario) en un sistema Shimadzu Prominencia UFLC. El siguiente programa de tiempo se utilizó con una velocidad de flujo de 0,3 ml por minuto:

5

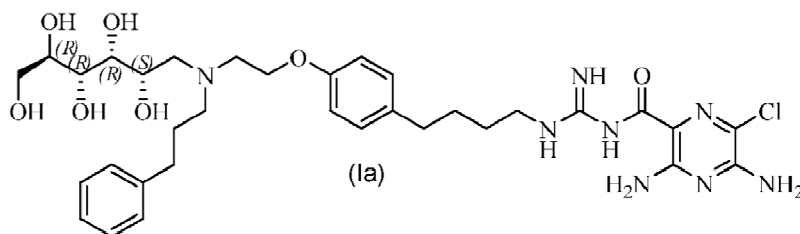
Tiempo (min)	Porcentaje A (H ₂ O con 0,05% NH ₄ COOH y 0,1% HCOOH)	Porcentaje B (CH ₃ CN/agua 80:20% con 0,05% NH ₄ COOH y 0,1% HCOOH)
1.00	90	10
4.00	30	70
5.00	30	70
5.50	90	10
6.50	90	10

15

También se proporciona en el presente documento (Esquema 1) es un método para la preparación del compuesto (1a), 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoílo)pirazina-2-carboxamida, como se define aquí antes,

20

25



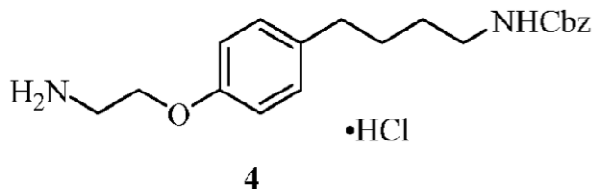
30

que comprende las etapas de:

35

(i) tratar un compuesto de fórmula 4:

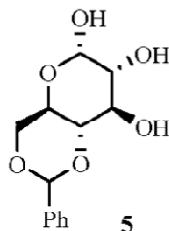
40



45

con un azúcar protegido, (4aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-2-fenilhexahidropirano [3,2-d] [1,3] dioxina-6,7,8-triol, de fórmula 5:

50



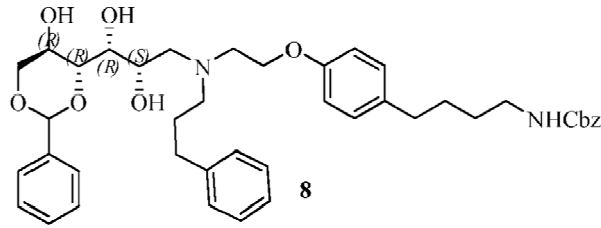
55

en presencia de un agente reductor, seguido de un tratamiento de 3-fenilpropanal para formar el compuesto 9, bencilo 4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenilo-1,3-dioxan-4-ilo)propilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilcarbamato;

60

65

5

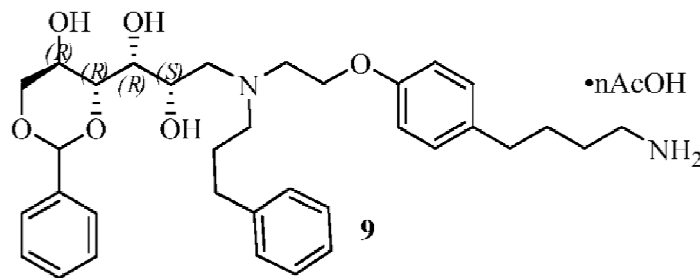


10

15

(ii) sometiendo el compuesto 8 a hidrogenación catalítica para formar el compuesto 9, (1R, 2S)-3-((2-(4-(4-aminobutyl)phenoxy)ethyl)(3-phenylpropyl)amino)-1-((4R,5R)-5-hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)propano-1,2-diol; y

20

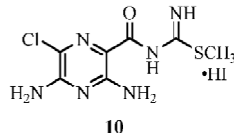


25

30

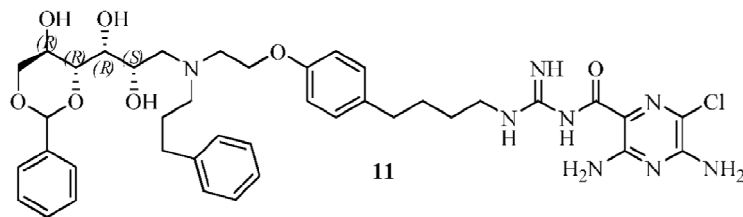
(iii) el compuesto de condensación 9 con el compuesto 10, metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidato, en presencia de base para formar 11, 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenilo-1,3-dioxan-4-ilo)propilo)(hexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida; y

35



40

45



50

(iv) hidrolizar el compuesto 11 en presencia de ácido para formar el compuesto (Ia).

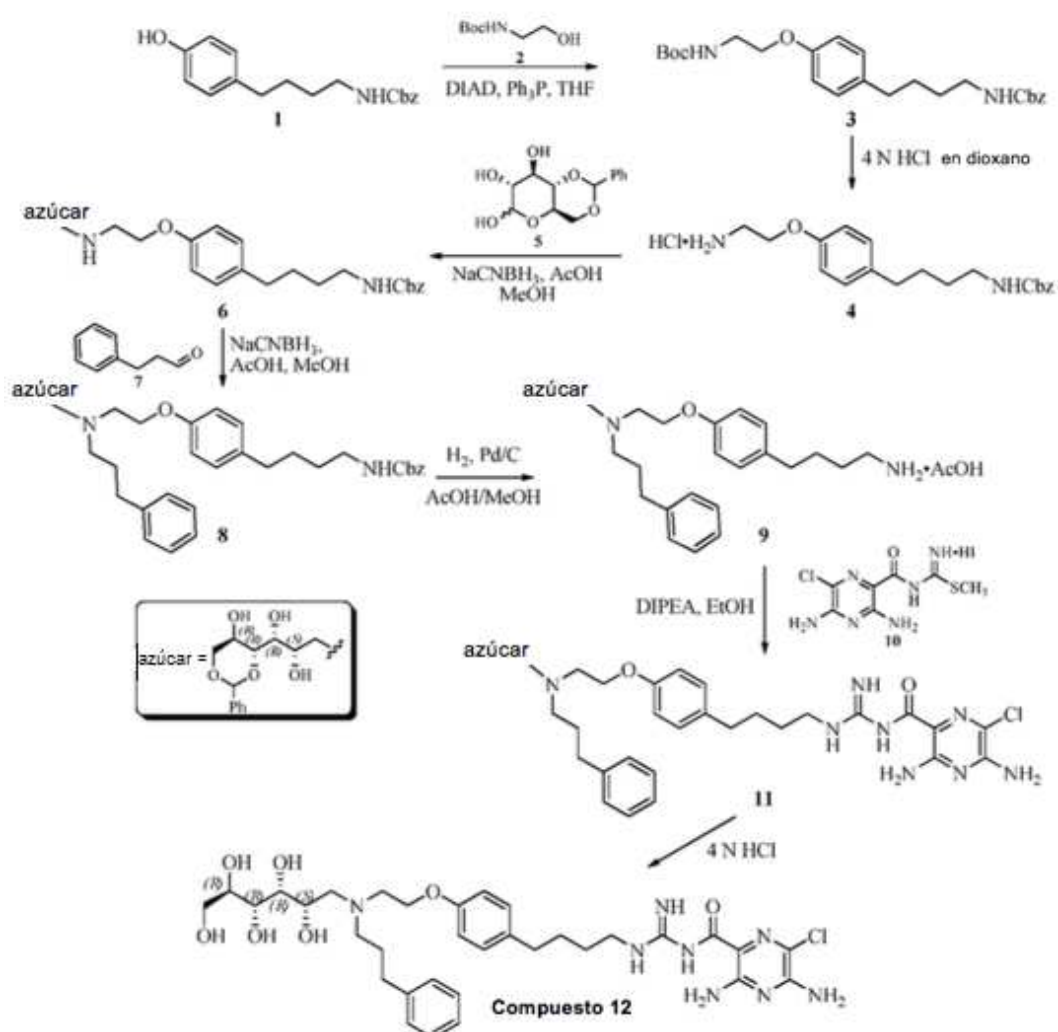
55

1. Preparación de la sal de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4, 5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 12)

60

65

Esquema 1



Preparación del Compuesto 3

Una solución de 4-(4-hidroxifenilo)butilcarbamato (1, 1,00 g, 3,34 mmol) en DCM seco (15 ml) se cargó con *N*-Boc-etanolamina (2, 640 mg, 4,0 mmol), PH₃P (870 mg, 3,34 mmol), y DIAD (670 mg, 3,34 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 85:15 hexanos/EA) para proporcionar el compuesto deseado 3 (950 mg, 66%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,10 (s, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Preparación de Compuesto 4

Compuesto 3 (950 mg, 2,14 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se suspende en MTBE (5 ml) y se agitó durante 0,5 h. El sólido se separó por filtración para dar sal de ácido clorhídrico 4 (720 mg, 96%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃O D): δ 7,33-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,59-1,49 (m, 4H).

Preparación del compuesto 6;

Una solución de sal de ácido clorhídrico **4** (1,50 g, 4,38 mmol) y triol **5** (1,17 g, 4,38 mmol) en MeOH (100 ml) y AcOH (2,10 g, 35,04 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (469 mg, 7,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Triol adicional **5** se añadió (585 mg, 21,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (5,0 ml), se destiló azeotrópicamente con MeOH y se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto **6** (950 mg, 31%) como un sólido de color blanquecino. C₃₃H₄₂N₂O₈ [M+H]⁺ 595.

Preparación del compuesto 8;

Una solución del compuesto **6** (1,20 g, 2,01 mmol) y el aldehído **7** (400 mg, 3,02 mmol) en MeOH (100 ml) y AcOH se agitó (200 mg, 3,02 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (180 mg, 3,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (5,0 ml), se destiló azeotrópicamente con MeOH y se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto **8** (950 mg, 31%) como un aceite incoloro. C₄₂H₅₂N₂O₈ [M+H]⁺ 713.

Preparación del compuesto 9;

Una suspensión de carbamato **8** (1,95 g, 2,73 mmol) y 10% Pd/C (200 mg) en EtOH/AcOH (5: 1, 120 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar la sal acético **9** (1,1 g, 73%) como un aceite incoloro. C₃₄H₄₆N₂O₆ [M+H]⁺ 579.

Preparación del compuesto 11;

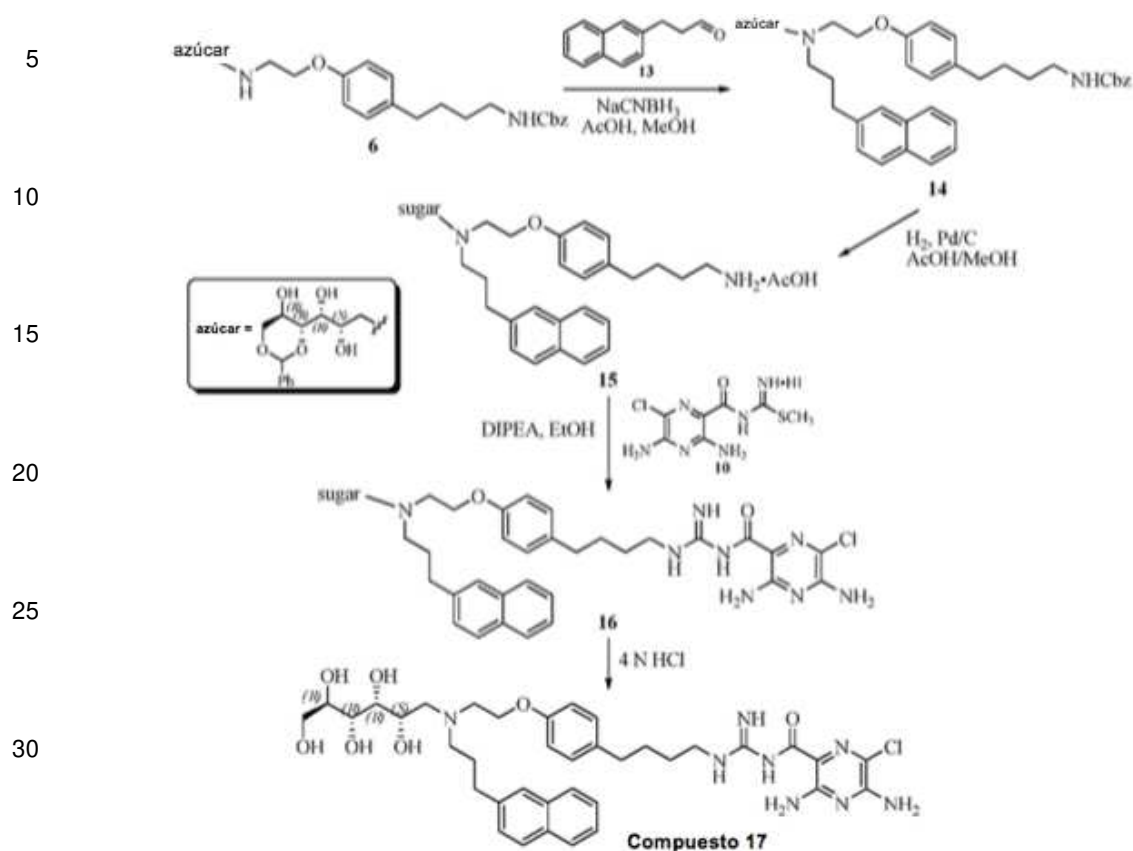
Una solución de sal de ácido acético **9** (1,00 g, 1,73 mmol) y metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidato sal de ácido yodhídrico (**10**, 720 mg, 2,76 mmol) en EtOH (15 ml) se cargó con DIPEA (1,78 g, 13,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80: 18: 2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) para proporcionar carboxamida **11** (620 mg, 47%) como un sólido amarillo. C₄₀H₅₁ClN₈O₇ [M+H]⁺ 792.

Preparación de la sal de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5, 6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 12):

Se añadió HCl acuoso de 4 N (10 ml) a carboxamida **11** (520 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa y se liofilizó para dar sal de ácido clorhídrico **12** (230 mg, 50%) como un sólido higroscópico blanco mate. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,19-7,05 (m, 7H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,18-4,16 (m, 3H), 3,76-3,57 (m, 7H), 3,37-3,24 (m, 6H), 2,61-2,57 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H).

2. La preparación de clorhidrato de sal de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((3-(naftaleno-2-ilo)propilo)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 17)

Esquema 2

**Preparación del compuesto 14;**

40 Una solución del compuesto 6 (1,20 g, 2,02 mmol) y el aldehído **13** (550 mg, 3,03 mmol) en MeOH (50 ml) y AcOH (360 mg, 6,06 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. NaCNBH₃ se añadió (200 mg, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (5,0 ml), se destiló azeotrópicamente con MeOH y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **14** (850 mg, 57%) como un aceite incoloro. C₄₆H₅₄N₂O₈ [M+H]⁺ 764.

Preparación del compuesto 15;

50 Una suspensión de carbamato **14** (850 mg, 1,11 mmol) y 10% Pd/C (85 mg) en EtOH/AcOH (25 ml/5 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar la sal acética **15** (510 mg, 73%) como un sólido de color blanquecino. C₃₈H₄₈N₂O₆ [M+H]⁺ 630.

Preparación del compuesto 16;

55 Una solución de sal de ácido acético **15** (510 mg, 0,81 mmol) y metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidato sal de ácido yodhídrico (**10**, 330 mg, 1,29 mmol) en EtOH (5 ml) se cargó con DIPEA (830 mg, 6,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9: 1 CH₂Cl₂/MeOH, 80: 18: 2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) para proporcionar carboxamida **16** (280 mg, 42%) como un sólido amarillo. C₄₄H₅₃ClN₈O₇ [M+H]⁺ 843.

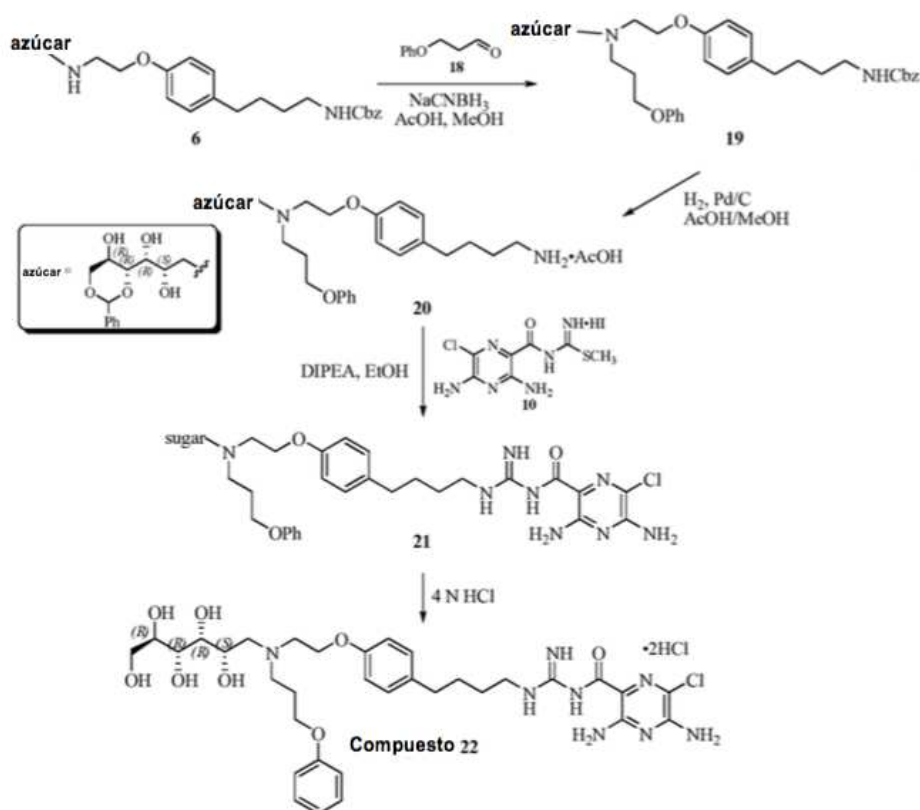
Preparación de sal de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((3-(naftaleno-2-ilo)propilo)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 17)

65

Se añadió HCl acuoso de 4 N (5 ml) a carboxamida **16** (230 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa y se liofilizó para dar sal de ácido clorhídrico **17** (50 mg, 23%) como un sólido blancuzco higroscópico. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,81-7,66 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,54 (br, s, 1 H), 4,25-4,15 (m, 3H), 3,84-3,61 (m, 7H), 3,51-3,42 (m, 3H), 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 4H).

3. Preparación de clorhidrato de sal de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5, 6-pentahidroxihexilo)(3-fenoxipropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamimidoilo)pirazina-2-carboxamida (compuesto 22)

Esquema 3



Preparación del compuesto 19;

Una solución del compuesto **6** (1,50 g, 2,52 mmol) y el aldehído **18** (560 mg, 3,78 mmol) en MeOH (150 ml) y AcOH (1,20 mg, 20,16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (400 mg, 6,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con solución saturada de Na_2CO_3 (5,0 ml), se destiló azeotrópicamente con MeOH y se purificó por columna cromatografía para proporcionar el compuesto **19** (1,30 g, 72%) como un aceite incoloro. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 730.

Preparación del compuesto 20;

Una suspensión de carbamato **19** (1,30 g, 1,78 mmol) y Pd al 10%/C (390 mg) en EtOH/AcOH (5: 1, 25 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante la noche a temperatura ambiente. la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH . El filtrado se concentró a vacío para proporcionar la sal acética **20** (900 mg, 90%) como un aceite incoloro. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 595.

Preparación del compuesto 21;

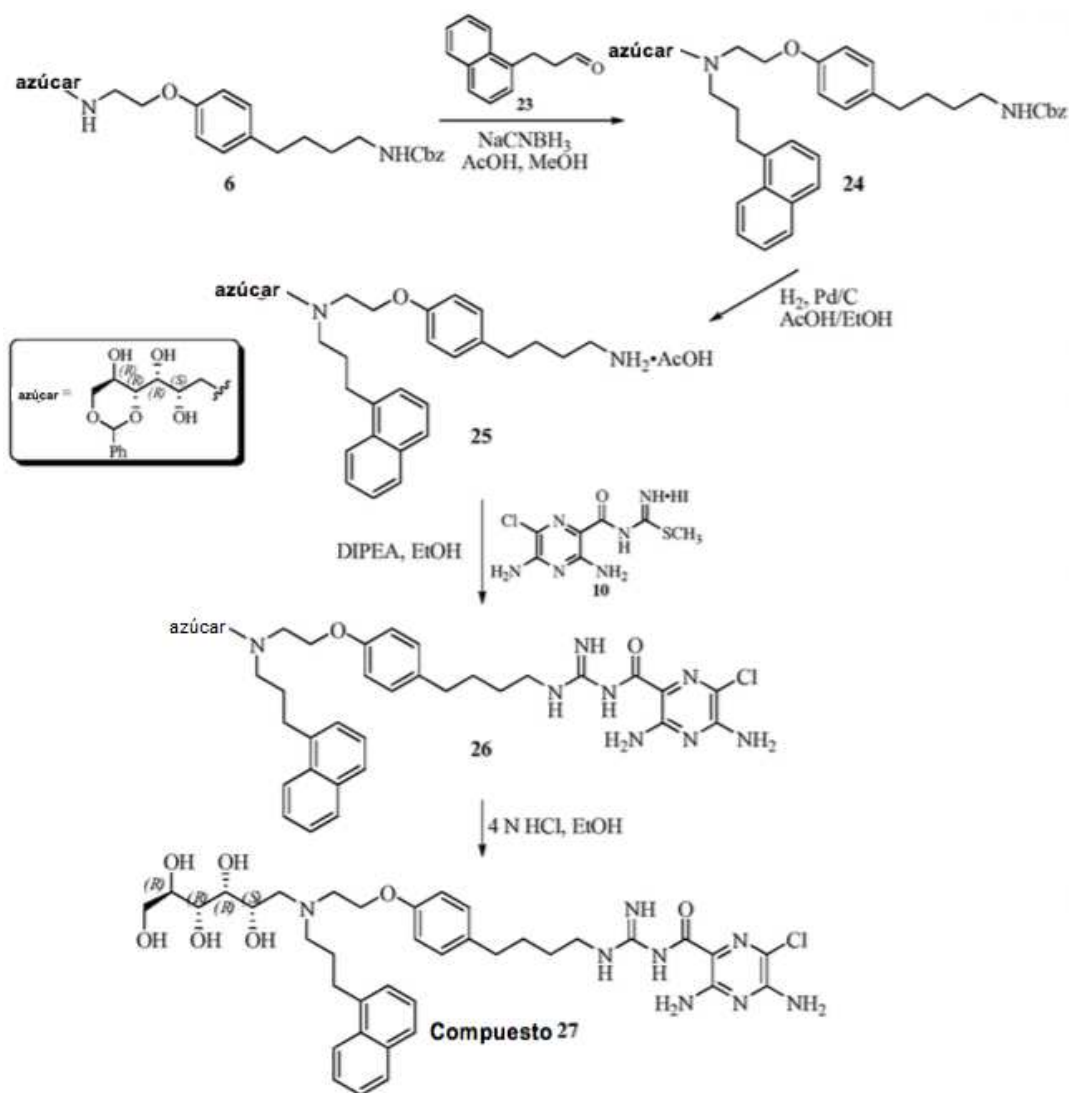
Una solución de sal de ácido acético **20** (900 mg, 1,51 mmol) y metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidato sal de ácido yodhídrico (**9**, 620 mg, 2,41 mmol) en EtOH (25 ml) se cargó con DIPEA (1,56 g, 12,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9: 1 CH₂Cl₂/MeOH, 80: 18: 2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) para proporcionar carboxamida **21** (830 mg, 69%) como un sólido amarillo. C₄₀H₅₁ClN₈O₈ [M+H]⁺ 808.

Preparación de clorhidrato de sal de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-2,3, 4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenoxipropilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida

(**compuesto 22**) HCl acuoso de 4 N (10 ml) se añadió a carboxamida **10** (830 mg, 1,02 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa y se liofilizó para dar sal de ácido clorhídrico **11** (300 mg, 41%) como un sólido higroscópico de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,25-7,11 (m, 4H), 6,91-6,88 (m, 5H), 4,34-4,09 (m, 5H), 3,85-3,44 (m, 11 H), 2,63 (br, s, 2H), 2,27 (br s, 2H), 1,70 (br s, 4H).

4. Preparación del clorhidrato de sal de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((3-naftaleno-1-ilo)propilo)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 27).

Esquema 4



Preparación del Compuesto 24;

Una solución de **6** (1,00 g, 1,68 mmol) y el aldehído **23** (340 mg, 1,85 mmol) en metanol (50 ml) se cargó con ácido acético (200 mg, 3,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (185 mg, 2,52 mmol) y la solución se agitó durante 16 h. Adicional **23** (123 mg, 0,672 mmol), AcOH (121 mg, 2,01 mmol), y NaCNBH₃ se añadieron (98 mg, 1,34 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con NaHCO₃ saturado, azeotropado con metanol y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el Compuesto **24** (720 mg, 57%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05-7,95 (m, 1 H), 7,84-7,82 (m, 1 H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,41-7,24 (m, 14H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,46 (s, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,23 a 4,20 (m, 1 H), 4,06-3,92 (m, 5H), 3,78-3,75 (m, 1 H), 3,58 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 3,21-3,00 (m, 10H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H).

Preparación del Compuesto 25;

Una suspensión de **24** (720 mg, 0,94 mmol) y Pd al 10%/C (300 mg) en EtOH/AcOH (10 ml/0,5 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío y se lavó con MTBE para dar sal acético**25** (636 mg, 90%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10-7,98 (m, 1 H), 7,90-7,82 (m, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,47-7,25 (m, 9H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,42 (s, 1 H), 4,25 a 4,20 (m, 1 H), 4,09-3,92 (m, 5H), 3,78-3,75 (m, 1 H), 3,57 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 3,14-2,86 (m, 10H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 4H).

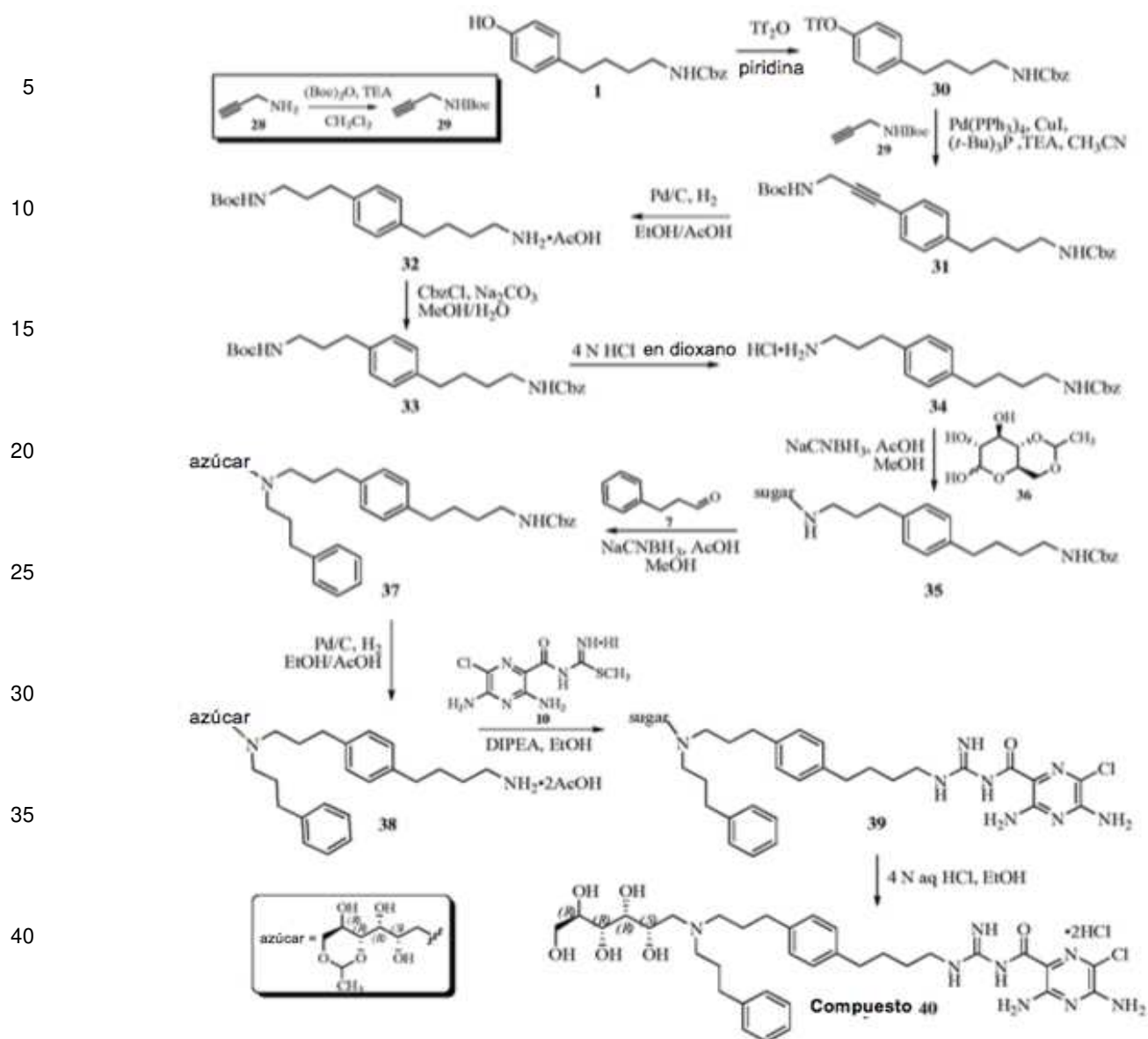
Preparación del Compuesto 26;

Una solución de sal acético **25** (632 mg, 0,844 mmol) y metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidatoato (**10**, 525 mg, 1,35 mmol) en EtOH (5,0 ml) se cargó con DIPEA (800 mg, 6,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50: 10: 1 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) para proporcionar la guanidina **26** (511 mg, 71%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10-7,95 (m, 1 H), 7,80-7,79 (m, 1 H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,43-7,24 (m, 9H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,45 (s, 1 H), 4,25-4,18 (m, 1 H), 3,99-3,91 (m, 5H), 3,77-3,73 (m, 1 H), 3,56 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,02-2,57 (m, 10H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H).

Preparación del clorhidrato de sal de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-((3-naftaleno-1-ilo)propilo)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 27).

HCl en agua de 4 N (8,0 ml) y etanol (3,0 ml) se cargó con **26** (460 mg, 0,546 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se recristalizó con EtOH para proporcionar el Compuesto **27** (415 mg, 92%) como un sólido amarillo higroscópico. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,70-7,60 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,09-6,92 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,13-4,4 (m, 4H), 3,77-3,56 (m, 6H), 3,49-3,15 (m, 6H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H).

Esquema 5. La preparación de la sal de clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)propilo)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 35):



Preparación del Compuesto 29;

Una solución de la amina **28** (10,0 g, 0,181 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se cargó con trietilamina (24,0 g, 0,237 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (43,5 g, 0,199 mmol) gota a gota a la solución en agitación. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar el Compuesto **29** (25,0 g, 90%) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,82-4,72 (br s, 1 H), 3,92-3,91 (m, 2H), 2,21 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 1,67 (s, 1 H), 1,45 (s, 9H).

Preparación del compuesto 30;

Una solución de **1** (20,0 g, 66,9 mmol) en piridina (150 ml) se cargó con anhídrido trifluorometanosulfónico (28,3 g, 100 mmol) a 0°C , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (300 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **30** (25,0 g, 86%) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,32 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,09 (br s, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,64-1,53 (m, 4H).

Preparación del compuesto 31;

Una solución de **30** (25,0 g, 58,8 mmol) en CH₃CN anhidro (300 ml) se cargó con TEA (23,4 g, 232 mmol), 10% (*t*-Bu)₃ P en hexanos (2,34 g, 11,5 mmol), **29** (11,6 g, 75,3 mmol), y CuI (555 mg, 2,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 3 min y Pd (PPh₃)₄ (6,70 g, 5,79 mmol) se añadió rápidamente en una porción. Después de desgasificar con argón durante 5 min, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:20 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **31** (12,0 g, 49%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): TM 7,35-7,30 (m, 7H), 7,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Preparación de Compuesto 32;

Una suspensión de **31** (12,0 g, 27,5 mmol) y 10% de Pd/C (6,00 g) en MeOH/AcOH (100 ml/5,0 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío y se lavó con MTBE/hexanos para proporcionar sal acética **32** (13,0 g, bruto) como un sólido de color blanquecino. El bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 33;

Una solución agitada de crudo **32** (12,0 g, bruto) en MeOH (200 ml)/agua (100 ml) se cargó con NaHCO₃ saturado (9,88 g, 117 mmol) y CbzCl (6,69 g, 39,3 mmol) a 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente, y la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (500 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa capa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto **33** (3,50 g, 30% en dos etapas) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): TM 7,35-7,32 (m, 5H), 7,07 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Preparación del Compuesto 34;

Una solución de **33** (3,00 g, 6,81 mmol) se cargó con HCl 4 N en dioxano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se lavó con MTBE para dar el compuesto **34** (2,20 g, 86%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): TM 7,33-7,32 (m, 5H), 7,11 (s, 4H), 5,05 (s, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H).

Preparación de Compuestos 35 y 37;

Una solución de **34** (700 mg, 1,69 mmol) y triol **36** (520 mg, 2,52 mmol) en metanol (50 ml) se cargó con ácido acético (304 mg, 5,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (320 mg, 5,09 mmol) y la solución se agitó durante 16 h. Adicional **36** (1,0 equiv), AcOH (2,0 equiv) y NaCNBH₃ se añadieron (2,0 equiv) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Adicional **36** (1,0 equiv), AcOH (2,0 equiv) y NaCNBH₃ (2,0 equiv) se añadió de nuevo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 X 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto **35** (Bruto, 750 mg) como un sólido blanco. Una solución de **35** (Bruto, 650 mg, 1,22 mmol) en metanol (50 ml) se cargó con **7** (328 mg, 2,45 mmol), AcOH (219 mg, 3,66 mmol), y NaCNBH₃ (263 mg, 3,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 X 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18 Gold) para proporcionar el compuesto **37** (220 mg, 23% en dos etapas) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): TM 7,35-7,29 (m, 7H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,72 (br s, 1 H), 4,68-4,65 (m, 1 H), 4,16-4,12 (m, 1 H), 3,95-3,94 (m, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,75-3,73 (m, 1 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,39 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 8H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H).

Preparación del Compuesto 38; Una suspensión de **37** (220 mg, 0,339 mmol) y 10% Pd/C (100 mg) en EtOH (10 ml)/AcOH (0,5 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación (1 atm) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío y se lavó con MTBE/hexanos para proporcionar sal acética **38** (200 mg, 92%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): TM 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,9-7,3 (m, 4H), 4,60-4,56 (m, 1 H), 4,14-4,10 (m, 1 H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,67 (br s, 1 H), 3,37 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,24-3,21 (m, 1 H), 2,80-2,50 (m, 12H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H).

Preparación del Compuesto 39;

Una solución de sal acética **38** (200 mg, 0,315 mmol) y metilo 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilcarbamidato (**10**, 203 mg, 0,521 mmol) en EtOH (10 ml) se cargó con DIPEA (360 mg, 2,77 mmol) a temperatura ambiente. la mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 80:18: 2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) para proporcionar la guanidina **39** (95,0 mg, 42%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,21 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 7,9-7,7 (m, 4H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,5-4,1 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1 H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1 H), 2,74 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 2,58-2,53 (m, 11 H), 1,79-1,66 (m, 8H), 1,21 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H).

Preparación de sal de clorhidrato 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)(3-fenilpropilo)amino)propilo)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 35):

4 N HCl en agua (0,8 ml) y etanol (0,2 ml) se cargó con **39** (95,0 mg, 0,130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C en un tubo sellado durante 16 h. Después de la concentración, el residuo se disolvió en HCl 1 N (1,0 ml) y se calentó a 40°C en un tubo sellado durante 16 h. Este procedimiento se repitió una vez más. El disolvente se retiró y la mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de oro). El producto puro se liofilizó para dar el compuesto **40** (32,0 mg, 32%) como un sólido amarillo higroscópico. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,24-7,20 (m, 4H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,01 (br s, 1 H), 3,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 3,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1 H), 3,53-3,50 (m, 1 H), 3,28 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 3,9-3,4 (m, 4H), 2,62 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 6H).

Ensayo 1. Medición *in vitro* de actividad de bloqueo de canal de sodio y reversibilidad

Un ensayo usado para evaluar el mecanismo de acción y/o potencia de los compuestos de la presente invención implica la determinación de la inhibición de drogas luminal de las corrientes de sodio epiteliales de las vías respiratorias medidas bajo corriente de cortocircuito (I_{sc}) usando las vías respiratorias de monocapas epiteliales montadas en cámaras Ussing. Las células se obtuvieron a partir de vías respiratorias recién extirpadas humanas, caninas, de oveja o de roedores. Este ensayo se describe en detalle en Hirsh, A.J., Zhang, J., Zamurs, A., et al. Propiedades farmacológicas de N-(3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonilo)-N'-4-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenilo]butilguanidina metanosulfonato (552-02), un nuevo bloqueador de canal de sodio epitelial con eficacia clínica potencial para la enfermedad de pulmón con FQ. J. Pharmacol. Exp. Ther 2008; 325 (1): 77-88.

La inhibición de movimiento de sodio transcelular a través de ENaC se midió usando monocapas de células epiteliales bronquiales polarizadas montadas en una cámara de Ussing modificada. Cultivos primarios de canino o células epiteliales bronquiales humanas cultivadas usando una interfaz de aire-líquido se probaron bajo condiciones de fijación de voltaje. La corriente de cortocircuito (I_{sc}) se midió como un índice de transporte de sodio transepitelial para evaluar la potencia.

El compuesto (**1a**) de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexilo((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)amino)etoxi)fenilo)butilo)carbamidato)pirazina-2-carboxamida era un potente inhibidor del transporte de sodio transcelular y fue de aproximadamente 60 veces más activo que la amilorida en células epiteliales bronquiales caninas (CBE), y aproximadamente 160 veces en las células epiteliales bronquiales humanas (HBE)(Figura 1). En CBE **Compuesto (1a)** tenía una CI_{50} de 13,2 \pm 8,0 nM y en HBE **Compuesto (1a)** tenía un CI_{50} de 2,4 \pm 1,8 nM (Tabla 1).

Tabla 1. Inhibición de corriente de corto circuito por Compuesto (1a) en células epiteliales bronquiales caninas (CI_{50} nM)

Compuesto	(CI_{50} nM)
Amilorida	781,5 \pm 331 (40)
Compuesto 12	6,6 \pm 7* (4)
Compuesto 40	11,8 \pm 8,2* (6)
Compuesto 17	5,6 \pm 9* (5)
Compuesto 27	5,9 \pm 4,8* (6)

Los valores representan la media \pm DE (n) * Indica significación ($p < 0,05$) de amilorida

La recuperación de la corriente de cortocircuito (I_{sc}) de bloqueo máximo se utilizó como una medición indirecta de tasa de drogas. El porcentaje de recuperación de I_{sc} después de bloque completo, determinado después de tres lavados de superficie apical y calculado por la fórmula: (I_{sc}) recuperado/tratamiento previo (I_{sc}) x 100, fue significativamente (22 veces) menos reversible que la amilorida en CBE y 9,5 veces menos en HBE (Tabla 2), indicando que el **Compuesto (1a)** produce un bloque más largo, más duradero en ENaC.

Tabla 2. Reversibilidad de Compuesto (1a) en corriente de corto circuito en células epiteliales bronquiales caninas y células epiteliales bronquiales humanas (% de recuperación)

Compuesto	Reversibilidad (%)
Amilorida	90±27,2 (40)
Compuesto 12	5,1±5,3* (4)
Compuesto 40	3±6* (4)
Compuesto 17	5,2±8,5* (4)
Compuesto 27	7,1±5,9* (6)

Los valores representan la media ± DE (n) * Indica significación ($p < 0,05$) de amilorida

Ensayo 2. Estudios de aclaramiento mucociliar (MCC) en ovejas

El modelo animal que se ha utilizado con más frecuencia para medir los cambios en MCC es el modelo de oveja. El efecto de compuestos para mejorar el aclaramiento mucociliar (MCC) se puede medir utilizando un modelo descrito *in vivo* por Sabater et al., Journal of Applied Physiology, 1999, pp. 2191-2196, que se incorpora aquí por referencia.

En estos estudios, ovejas adultas fueron restringidas e intubadas nasalmente con un tubo endotraqueal. Artículos de prueba en aerosol se administraron durante 10-15 minutos a ovejas. ^{99m}Tc-coloide de azufre radiomarcado (TSC, 3,1 mg/ml; conteniendo aproximadamente 20 mCi) se administró a continuación, a una hora especificada cuatro u ocho horas después de artículo de prueba. El aerosol radiomarcado se administró a través del tubo endotraqueal durante unos 5 minutos. Las ovejas se extubarón, y los recuentos radiactivos totales en el pulmón se midieron cada 5 minutos durante un periodo de observación de 1 hora. La tasa de aclaramiento radiomarcador desde el pulmón es representativa de la tasa de MCC en el animal. La ventaja de este sistema es que simula estrechamente el entorno de pulmón humano. El modelo también permite la recogida de información simultánea PK/PD a través de plasma y muestreo de orina durante el período de prueba. Hay también varias técnicas para medir las concentraciones de fármaco en la superficie de las vías respiratorias durante las mediciones de MCC. Éstas incluyen la recogida de condensados de aire espirado o un método de papel de filtro para obtener ASL a través de broncoscopia.

Ensayo 3. Hidratación de vías respiratorias y bloqueo de canal de sodio (modelo *in vitro*)

Parion Sciences ha desarrollado modelos experimentales para evaluar la hidratación de las vías respiratorias en cultivos celulares (Hirsh, A.J., Sabater, J.R., Zamurs, A., et al. valuation of second generation amiloride analogs as therapy for CF lung disease. J. Pharmacol Exp. Ther. 2004; 311 (3): 929-38. Hirsh, AJ, Zhang, J., Zamurs, A., et al Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxy propoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for CF lung disease. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008; 325 (1): 77-88).

Las células primarias CBE se siembran en membranas porosas recubiertas con colágeno mantenidas a una interfase aire-líquido para evaluar el mantenimiento del volumen de líquido de la superficie con el tiempo. Al comienzo del experimento, cada inserto snapwell de 12 mm se retiró de la placa que contiene medios de cultivo de interfaz de aire-líquido, se secó con papel secante, se pesó, y 50 µL de vehículo (0,1% DMSO), o bloqueador de ENaC (10 µM en 0,1% de DMSO) aplicado a la superficie apical y se registró la masa. Los insertos se volvieron inmediatamente a una placa transwell (500 µL, Krebs Ringer Bicarbonate (KRB), pH 7,4 en la cámara inferior) y se colocaron en un 37°C, 5% de CO₂ incubadora. Para reducir artefacto debido a un gradiente osmótico de hidratos de carbono apical sobre la pérdida de agua, la glucosa no se incluyó en el tampón apical. El compuesto (1 a) se ensayó y se comparó con vehículo, y la masa de ASL se controló en serie desde 0-8 o 24 h. La masa de líquido de la superficie se convirtió en volumen en µL. Los datos se presentan como % de volumen inicial (100% = 50 µL).

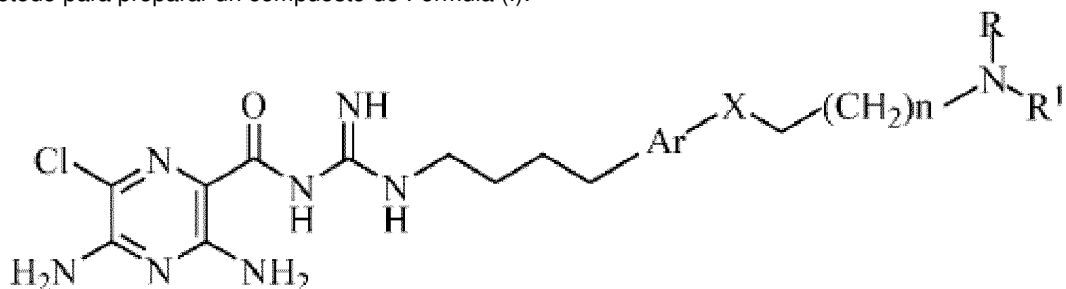
La duración de la inhibición del transporte de sodio se determinó indirectamente mediante la medición del tampón retenido después de añadirse un volumen de 50 µl de tampón experimental a la superficie apical de las células de CBE. Sólo 12,5±12,1% de vehículo (tampón) se mantuvo en la superficie después de 8 horas y un pequeño aumento en la retención de líquido de la superficie fue visto con 10 µM de amilorida en el vehículo (25±19,2% después de 8 horas). En comparación, el **compuesto (1a)** aumentó significativamente la retención de

líquido de la superficie apical, el mantenimiento de $88,3 \pm 13\%$ de la superficie del líquido de más de 8 horas.

5 Para ensayar el **Compuesto (Ia)** adicional, la duración de la incubación se aumentó de ocho a 24 horas. Amilorida no se ensayó más de 24 horas ya que la mayor parte del efecto desapareció después de ocho horas. Después de 24 horas, sólo el 11% del tampón de vehículo se mantuvo mientras que el **Compuesto (Ia)** mantiene $62,7 \pm 8,4\%$ de líquido de la superficie de más de 24 horas, una pérdida de sólo el 26% con respecto a la medida de 8 horas, lo que sugiere que el **Compuesto (Ia)** exhibe un efecto duradero en la retención de líquido. El Compuesto (IIa) mantiene $74,2 \pm 5,2\%$ de líquido de la superficie de más de 24 horas, el compuesto (In) mantiene $73,5 \pm 2,5\%$ de líquido de la superficie de más de 24 horas, y el Compuesto (Im) mantiene $73,2 \pm 3,2\%$ de líquido de la superficie de
10 más de 24 horas.

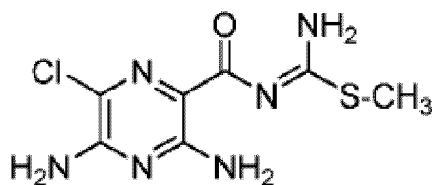
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I):



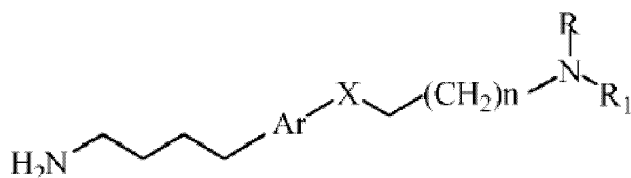
(I),

o una sal del mismo, el método comprendiendo tratar un compuesto de fórmula (2):



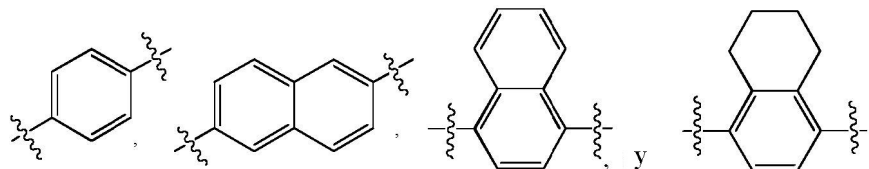
(2),

con un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo, en donde:

Ar es un resto seleccionado del grupo de:



X se selecciona de -CH₂ -, -O-, o -S-;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R es un grupo alquilo polihidroxilado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; y

R¹ se selecciona de -(CH₂)_q-Y o -(CH₂)_q-O-Y;

q es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es un anillo de fenilo, naftilo, o piridilo, con cada anillo de fenilo, naftilo, o piridilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el compuesto de fórmula (2) está en forma de una sal HI.

65

2. El método de la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el solvente es DMF, metanol, etanol o tetrahidrofurano.

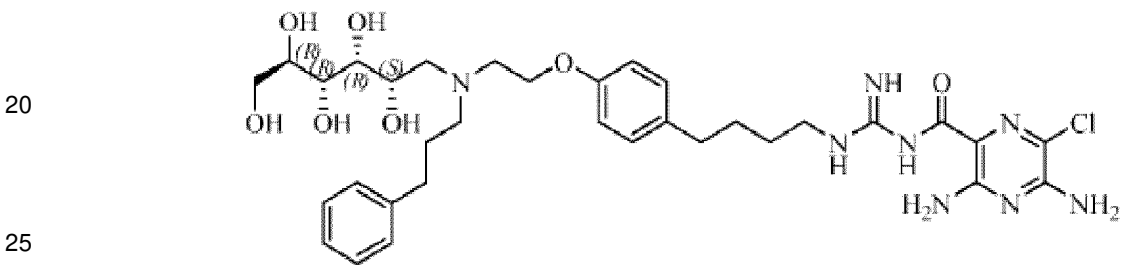
5 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la base es trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA).

10 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la reacción se calienta a una temperatura elevada.

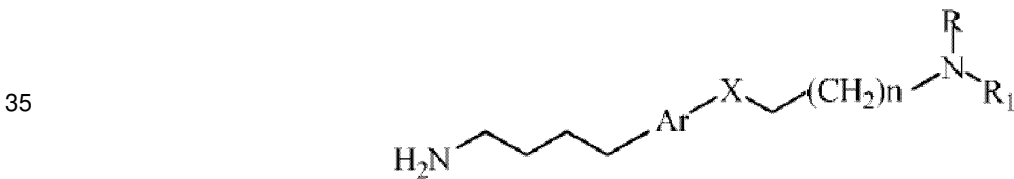
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además la purificación, resolución de estereoisómeros, cristalización y/o preparación de formas de sal.

15 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de Fórmula (I) es de la fórmula:

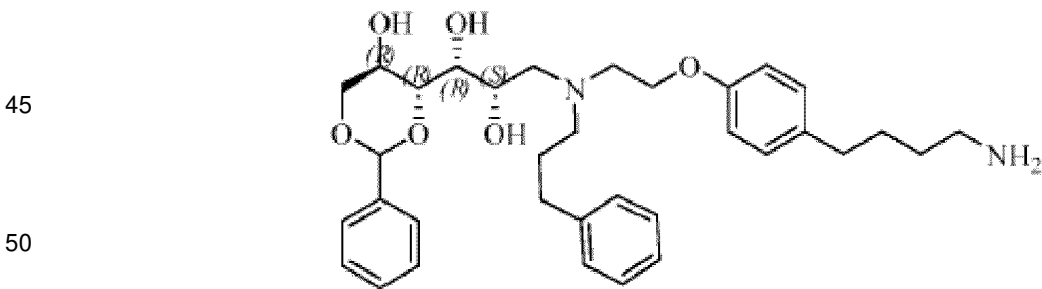


o una sal del mismo.

30 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de la fórmula:



40 es un compuesto de la fórmula:



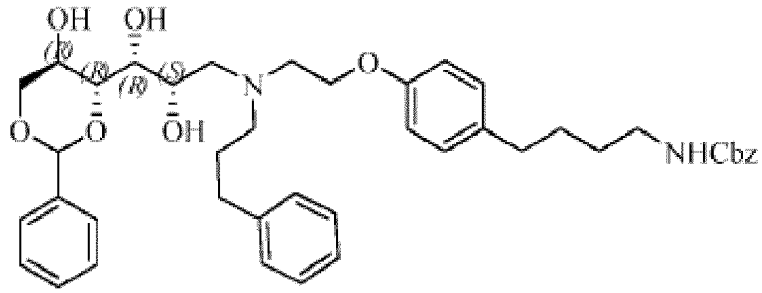
o una sal del mismo

55 10. El método de la reivindicación 9 que comprende además un paso de someter un compuesto de fórmula:

60

65

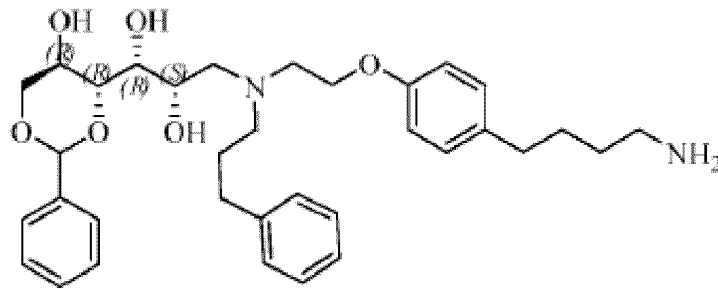
5



10

o una sal del mismo, a hidrogenación catalítica, para formar un compuesto de fórmula:

15



20

25

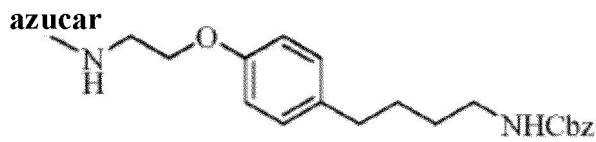
o una sal del mismo.

30

11. El método de la reivindicación 10, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de H₂, Pd/C, AcOH, y MeOH.

12. El método de la reivindicación 10 u 11 que comprende además tratar un compuesto de fórmula:

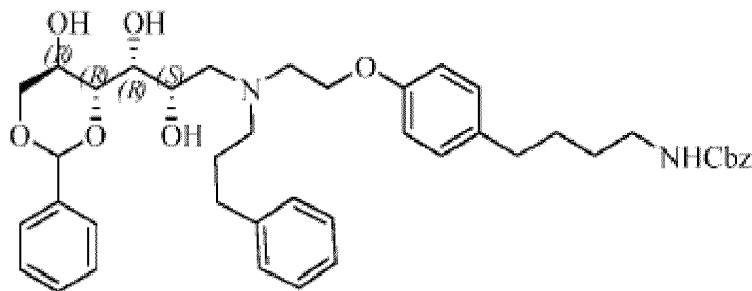
35



40

o una sal del mismo, con 3-fenilpropanal, para formar un compuesto de la fórmula:

45

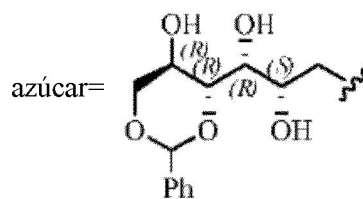


50

55

o una sal del mismo, en donde:

60



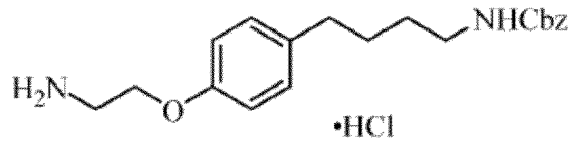
65

13. El método de la reivindicación 12, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de NaCNBH₃, AcOH y

MeOH.

14. El método de la reivindicación 12 o 13, que comprende además tratar un compuesto de fórmula:

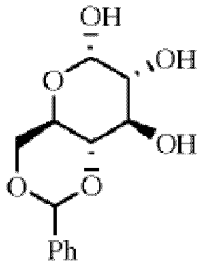
5



10

con un azúcar de fórmula:

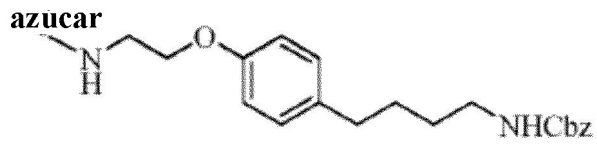
15



20

o una sal del mismo, para formar un compuesto de la fórmula:

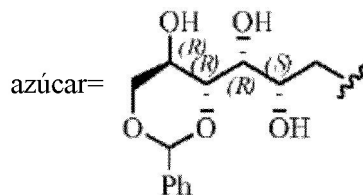
25



30

o una sal del mismo, en donde:

35



40

15. El método de la reivindicación 14, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de NaCNBH₃, AcOH, y MeOH.

45