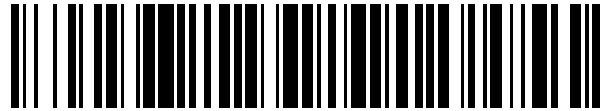


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 241**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/28** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2009 E 09745710 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **23.02.2011 EP 2285785**

54 Título: **Derivados del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico y su uso como bloqueadores del canal del sodio epitelial para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

**13.05.2008 EP 08156060**

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

**23.01.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL;  
HOWSHAM, CATHERINE y  
HUNT, THOMAS ANTHONY**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 394 241 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**

Derivados del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico y su uso como bloqueadores del canal de sodio epitelial para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

Esta invención se relaciona con los compuestos orgánicos, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

5 J H Li, et al: "Stereoselective blockade of amphibian epithelial sodium channels by amiloride analogs", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, US, vol. 267, no. 3, 1 December 1993, pages 1081-1084, revela los derivados del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico y su uso como bloqueadores del canal de sodio epitelial.

10 T Russ, et al: "Preparation and diuretic properties of novel amiloride analogs", Archiv der Pharmazie Dec 1992, vol. 325, no. 12, December 1992, pages 761-767, revela los derivados del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico y su uso como bloqueadores del canal de sodio epitelial.

WO 2006/023573, describe los bloqueadores del canal de sodio amida alifática y éster pirazinoilguanidina.

WO2005/025496, describe el bloqueador del canal de sodio pirazinoilguanidina alifática.

En una modalidad de la invención, se provee un compuesto de Fórmula I, seleccionado de:

15 ((S)-2-amino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-amino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-amino-3-ciclohexil-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-amino-3-metil-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-amino-4-metil-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

20 ((S)-2-amino-hexil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-amino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-amino-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-amino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-amino-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

25 ((R)-2-amino-3-metil-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-guanidino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-guanidino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-guanidino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-3-ciclohexil-2-guanidinopropil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

30 {(S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((R)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

[(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}- guanidino)-pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

((S)-2-{N'-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

{{(S)-2-[N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino]-pentil}-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,

{{(R)-2-[N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino]-pentil}-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico, y

las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Se debe entender que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra modalidad para describir las modalidades adicionales de la presente invención. Adicionalmente, se pretende que cualquiera de los elementos de una modalidad sea combinable con cualquiera y todos los otros elementos a partir de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales. Se entiende por los expertos en la técnica que las combinaciones de sustituyentes donde no sea posible, no son un aspecto de la presente invención.

10 Un segundo aspecto de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias o hidratación de la mucosa.

- 15 Una modalidad de la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones de las vías respiratorias, carcinoma pulmonar, xerostomía y queratoconjuntivitis sicca.

- 20 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", o variaciones, tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 25 Los compuestos específicos de fórmula (I) especialmente preferidos, son aquellos descritos a continuación en los Ejemplos.

- Los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I, incluyen aquellos de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácidos hidroxil alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido (+) alcanfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico o ácido p-tolueno sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, mediante procedimientos conocidos formadores de sal. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son generalmente hidratos.

- Los compuestos de fórmula I que contienen ácido, por ejemplo carboxilo, grupos, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; tales sales apropiadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxietil) pirrolidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanol-amina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, mediante procedimientos conocidos formadores de sal. Los compuestos de fórmula I que contienen ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización, pueden ser sustituidos isotópicamente por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona o d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de fórmula I, en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal, se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula I, se pueden recuperar de las mezclas de reacción y purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales sustituidos asimétricamente según el caso, por ejemplo activos ópticamente.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto, existen en formas isoméricas individuales activas ópticamente o como mezclas de estos, por ejemplo como mezclas racémicas. En casos donde los centros asimétricos adicionales existen, la presente invención también abarca tanto isómeros individuales activos ópticamente así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de estos.

La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver unas de las otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o; mediante síntesis asimétrica o estereoespecífica. Dado que los compuestos de la invención tienen la intención de ser utilizadas en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que preferiblemente cada uno se provee en la forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% pura (los % están en una base de peso a peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrada por lo general en la naturaleza. Ejemplos de isótopos apropiados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno por ejemplo  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro por ejemplo  $^{36}\text{Cl}$ , flúor por ejemplo  $^{18}\text{F}$ , yodo por ejemplo  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno por ejemplo  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno por ejemplo  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , y azufre por ejemplo  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido del sustrato y/o del fármaco. Los isótopos radioactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios Topografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por lo general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante los procesos análogos a los descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no-marcado utilizado previamente.

Algunos de los compuestos de Fórmula I, pueden existir en diferentes formas tautoméricas. El tautomerismo es bien conocido por los expertos en la técnica y el experto apreciará fácilmente que los grupos son capaces de tautomerizar para formar las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

### Síntesis

Por lo general, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, se pueden sintetizar mediante las rutas descritas en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I), en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional entendida por los expertos en la técnica. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula (I), se pueden recuperar de mezclas de reacción y purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como estereoisómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales sustituidos asimétricamente según el caso, por ejemplo, activos ópticamente.

Actividad farmacológica

En relación con su bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), los compuestos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que responden al bloqueo del canal de sodio epitelial, particularmente las condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa.

Las enfermedades tratables mediante el bloqueo del canal de sodio epitelial, incluyen enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluidos a través de las membranas epiteliales. Por ejemplo, el volumen del líquido de la superficie de las vías respiratorias es un regulador clave de aclaramiento mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de fluido en el lado de la mucosa del epitelio de las vías respiratorias promoviendo así la eliminación del moco y previniendo la acumulación del moco y esputo en los tejidos respiratorios (incluyendo las vías respiratorias pulmonares). Tales enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, infecciones de las vías respiratorias (aguda y crónica; viral y bacteriana) y carcinoma pulmonar. Las enfermedades tratables mediante el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades diferentes de las enfermedades respiratorias que se asocian con regulación anormal del fluido a través de un epitelio, involucrando quizás la fisiología anormal de los líquidos de la superficie protectora sobre su superficie, por ejemplo, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Adicionalmente, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón podría ser utilizado para promover la diuresis y con ello inducir un efecto hipotensor.

El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

El asma incluye ambos asma intrínseca (no-alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquial, enfermedades inducidas por el ejercicio tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los potenciales efectos secundarios de tales fármacos.

El bloqueador del canal de sodio epitelial se puede mezclar con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar de forma separada, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica.

Por consiguiente, la invención incluye como otro aspecto una combinación del bloqueador del canal de sodio epitelial con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrán, manitol, Xilitol) + modificadores de la función de CFTR, tanto del tipo salvaje como mutantes (correctores + potenciadores), por ejemplo, aquellos descritos en WO 2007/021982, WO 2006/099256, WO 2006/127588, WO 2004/080972, WO 2005/026137, WO 2005/035514, WO 2005/075435, WO 2004/111014, WO 2006/101740, WO 2004/110352, WO 2005/120497 y US 2005/0176761, una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, antitusiva, antibiótico o ADNasa, dicho bloqueador del canal de sodio epitelial y dicha sustancia farmacéutica en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas.

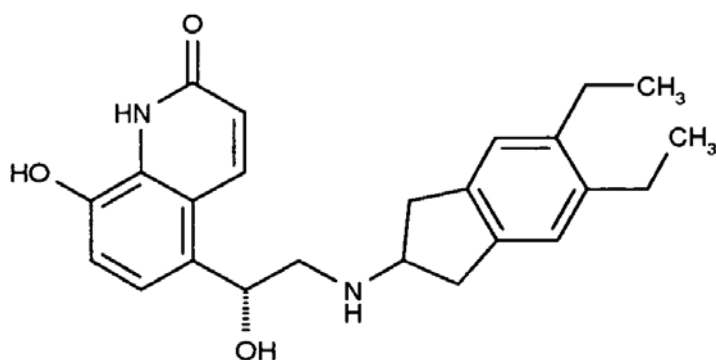
Los antibióticos apropiados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).

Las sustancias farmacéuticas ADNasa apropiadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de desoxiribonucleasa recombinante humana I (DNasa rh), que escinde selectivamente el ADN. Dornasa alfa se utiliza para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de bloqueadores del canal de sodio epitelial con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimioquinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas del CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas Takeda, tales como *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-aminio cloruro (TAK-770); y antagonistas del CCR-5 descritos en USP 6,166,037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos anti-inflamatorios apropiados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida o mometasona furoato, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor de glucocorticoides no-esteroidales, tales como aquellos descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO

04/26248; antagonistas del LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos revelados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO98/18796, WO99/16766, WO01/13953, WO03/104204, WO03/104205, WO03/39544, WO04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor de adenosina A2B tales como aquellos descritos en WO 02/42298; y agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol y las sales de estos farmacéuticamente aceptables, y los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula (I) de WO 0075114, documento que se incorpora en este por referencia, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de estos, en especial un compuesto de fórmula:



correspondiente al indacaterol y las sales de estos farmacéuticamente aceptables, así como los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también los compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, WO04/39766, WO04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

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

Los fármacos duales anti-inflamatorios y broncodilatadores apropiados incluyen antagonistas muscarínicos/agonistas del adrenoceptor beta-2 duales tales como aquellos revelados en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacéuticas antihistamínicas apropiadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y terfenadina, así como aquellos revelados en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

De acuerdo con lo anterior, la invención también provee como otro aspecto los compuestos para utilizar en el tratamiento de una afección sensible al bloqueo del canal de sodio epitelial, por ejemplo, enfermedades asociadas con la regulación de volúmenes de fluidos a través de las membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que comprende la administración de un compuesto, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite, particularmente un sujeto humano,.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible para bloquear el canal de sodio epitelial, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística y COPD.

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; por vía tópica a la piel; o por vía rectal. En otro aspecto, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador para esta farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el oficio galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco. Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más agentes tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un diámetro de partícula hasta 10 micrones, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tales como lactosa, de la distribución del tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente, tal como etanol o propileno glicol y un estabilizador, que puede ser un agente tensoactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

- 25 (a) un compuesto en forma inhalable, por ejemplo, en una composición de aerosol u otra atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable, que comprende un compuesto en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico, que comprende un compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- 30 (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto en forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de fórmula (I) empleados en la práctica de la presente invención, variarán por supuesto dependiendo de, por ejemplo, la condición particular para ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para la administración por inhalación son del orden de 0.005-10 mg, mientras que para la administración oral apropiada, las dosis diarias son del orden de 0.05-100 mg.

### 35 Ensayo y Uso Farmacéutico

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en lo sucesivo denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como producto farmacéutico, en particular, los compuestos tienen buena actividad bloqueadora de ENaC y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Cultivo celular

- 40 Las células Epiteliales Bronquiales Humanas (HBECs) (Cambrex) se cultivaron bajo condiciones de interfase aire-líquido para proporcionar un fenotipo mucociliar bien diferenciado.

Las HBECs se cultivaron utilizando una modificación del método descrito por Gray and colleagues (Gray et al., 1996). Las células se sembraron en matraces T-162 plásticos y se cultivaron en medio de cultivo de células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex) suplementado con extracto pituitario bovino (52 µg/mL), hidrocortisona (0.5 µg/mL), factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0.5 ng/mL), epinefrina (0.5 µg/mL), transferrina (10 µg/mL), insulina (5 µg/mL), ácido retinoico (0.1 µg/mL), triyodotironina (6.5 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL) y anfotericina B (50 ng/mL). El medio se cambió cada 48 horas hasta que las células eran 90% confluentes. A continuación, las células se transfirieron y sembraron (8.25 x 10<sup>5</sup> células/inserto) en insertos de policarbonato Snapwell (Costar) en medio de diferenciación que contiene el 50% de DMEM en BEGM con los mismos suplementos anteriores, pero sin triyodotironina y una concentración final del ácido retinoico de 50 nM (ácido retinoico todo-trans). Las células se mantuvieron sumergidas durante los primeros 7 días en cultivo, después de lo cual fueron expuestas a una interfase aire-apical durante el resto del periodo de cultivo. En este momento, el medio se cambió a medio DMEM:F12 que contiene 2% v/v de UltrosereG para el resto del cultivo. La anfotericina B se retiró

de todos los medios 3 alimentados, antes de utilizar en las Cámaras de Ussing. Las células fueron utilizadas entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfase aire-apical. En todas las etapas del cultivo, las células se mantuvieron a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora de aire.

#### Mediciones de corriente de cortocircuito (ISC)

5 Los insertos Snapwell se montaron en Cámaras de Difusión Vertical (Costar) y se bañaron con solución de Ringer gaseado continuamente (5% de CO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub>; pH 7.4) mantenidos a 37°C; que contienen (en mM): NaCl 120, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3.3, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.8, CaCl<sub>2</sub> 1.2, MgCl<sub>2</sub> 1.2, y glucosa 10. La osmolaridad de la solución fue entre 280 y 300 mOsmol/kg de H<sub>2</sub>O para todas las soluciones de sal fisiológica utilizadas. Las células se fijaron a un voltaje de 0 mV (modelo EVC4000; WPI). RT se midió por la aplicación de un pulso de 1- o 2-mV a intervalos de 30-s y calculando  
10 RT por la ley de Ohm. Los datos fueron registrados utilizando una estación de trabajo PowerLab (ADInstruments).

Los compuestos de prueba se prepararon como una solución stock de 10 mM en DMSO (95%). Las diluciones en serie de 3 veces, se prepararon recientemente en un vehículo apropiado (H<sub>2</sub>O destilada o solución de Ringer). La concentración inicial se adicionó a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 mL, resultando en una concentración final 1x el volumen de 5 µL de la cámara de Ussing. Las adiciones posteriores del compuesto fueron  
15 adicionadas en un volumen de 3.3 µL de la solución stock diluidas en serie 1000x. En la terminación del experimento concentración-respuesta, se adicionó amilorida (10 µM) en la cámara apical para permitir que se determine la corriente sensible de la amilorida total. Un control de amilorida IC<sub>50</sub> se estableció en el inicio de cada experimento.

Los resultados se expresan como el % medio de inhibición de la ISC amilorida-sensible. Las curvas de respuesta-concentración se representaron gráficamente y los valores de IC<sub>50</sub> generados utilizando GraphPad Prism 3.02. Los insertos de las células por lo general se realizaron por duplicado y la IC<sub>50</sub> calculada en los datos del % medio de  
20 inhibición.

Los compuestos de los Ejemplos, a continuación en este documento, en general tienen los valores de IC<sub>50</sub> en las mediciones de los datos descritos anteriormente por debajo de 10 mM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 4, 24, 26, 29, 31 y 32 tienen los valores de IC<sub>50</sub> de 0.29, 0.045, 0.060, 0.005, 0.049 y 0.006 mM, respectivamente.

25 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

#### EJEMPLOS

Los compuestos del ejemplo de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula Ia, que se muestran a continuación en la Tabla 1. El método de preparación se describe a continuación. Los compuestos 1 a 3, 9 a 12, 18, 19, 21 y 27 son Ejemplos Referencia.

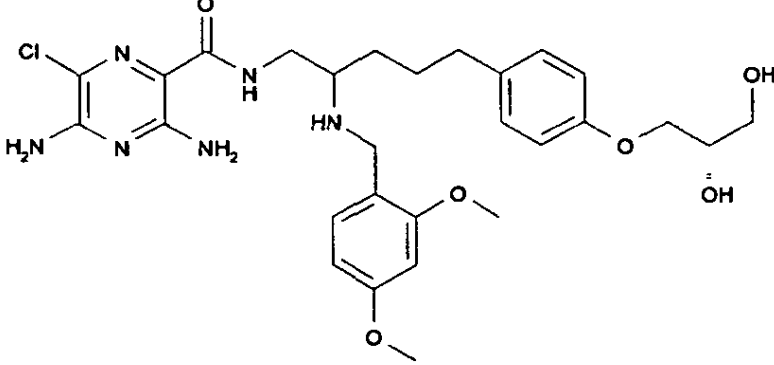
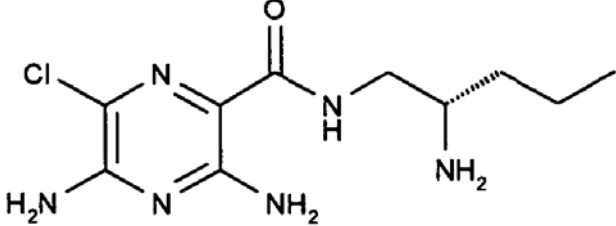
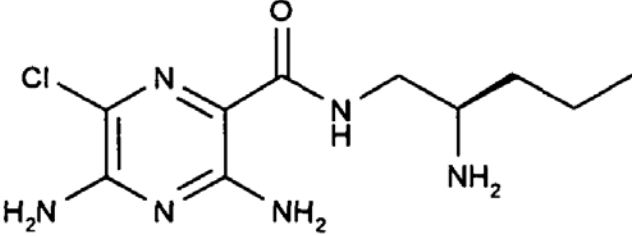
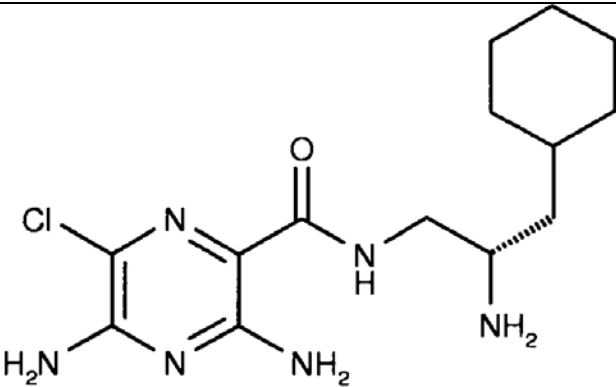
30

TABLA 1

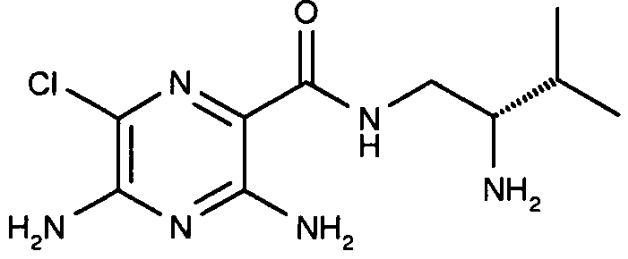
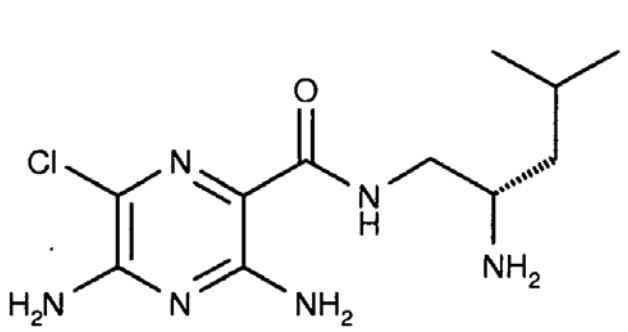
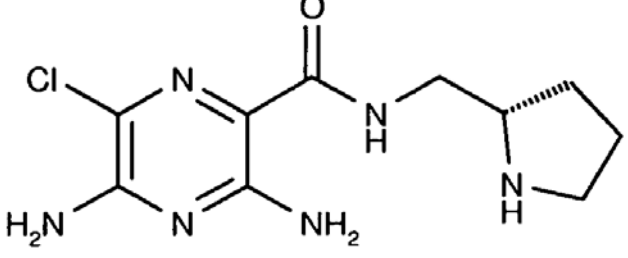
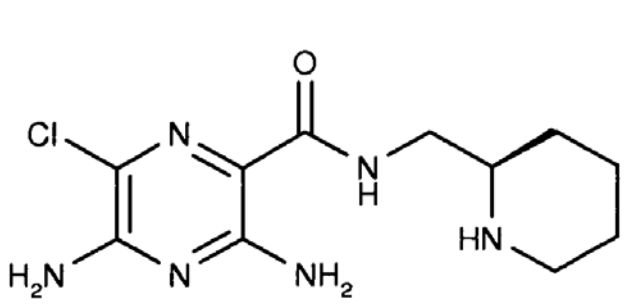
Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
1		299
2		379



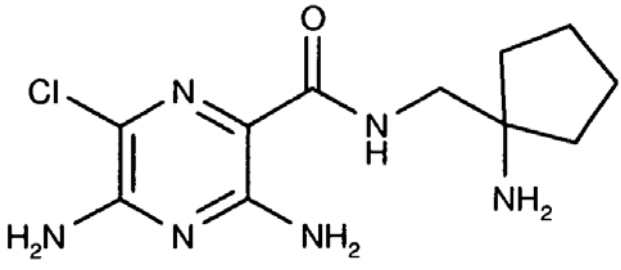
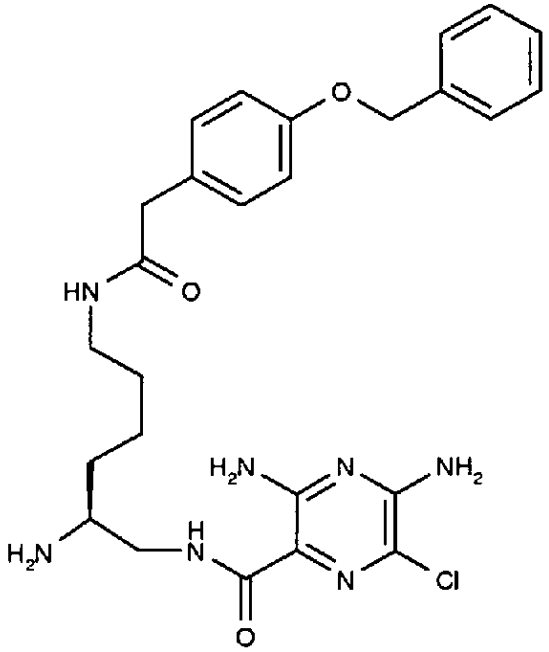
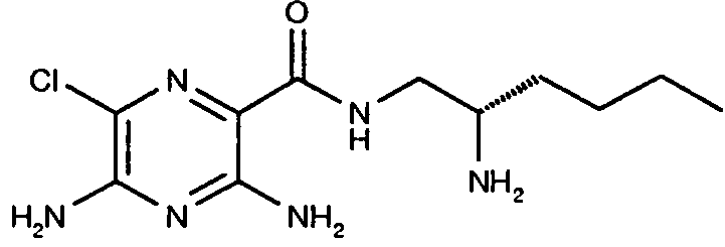
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
3		589
4		273
5		273
6		327

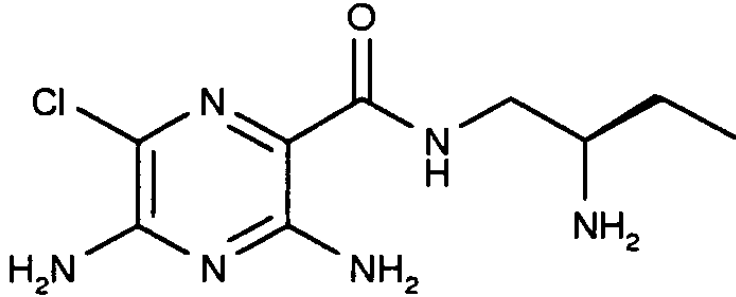
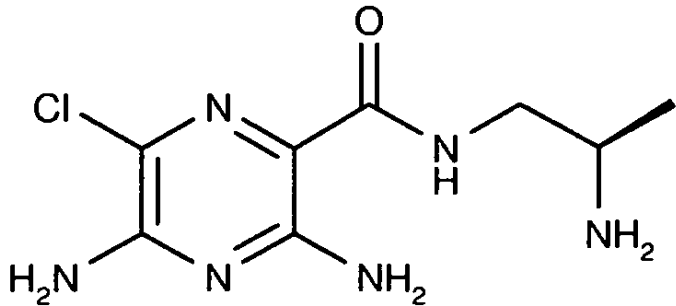
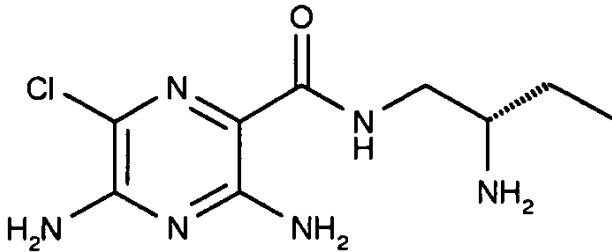
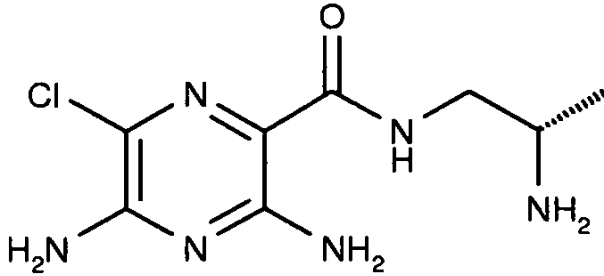
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
7	 <chem>CC(C)CNC(=O)c1nc(Cl)c(N)c(N)n1</chem>	273
8	 <chem>CC(C)CCNC(=O)c1nc(Cl)c(N)c(N)n1</chem>	287
9	 <chem>C1CCNC1CNC(=O)c1nc(Cl)c(N)c(N)n1</chem>	271
10	 <chem>C1CCNCC1CNC(=O)c1nc(Cl)c(N)c(N)n1</chem>	285

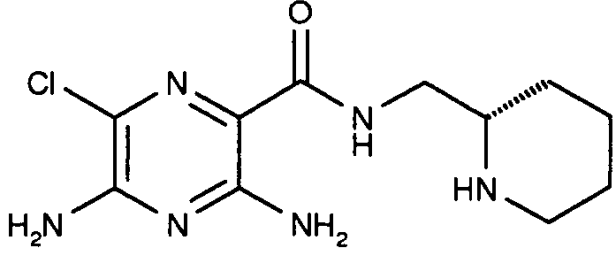
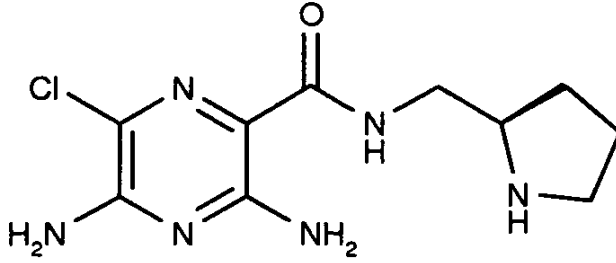
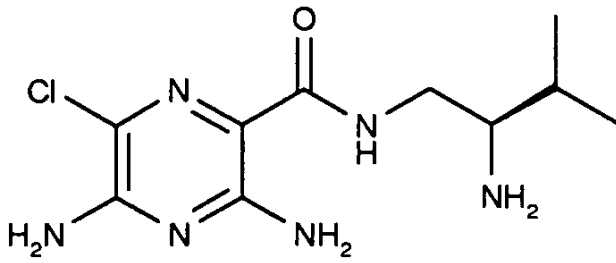
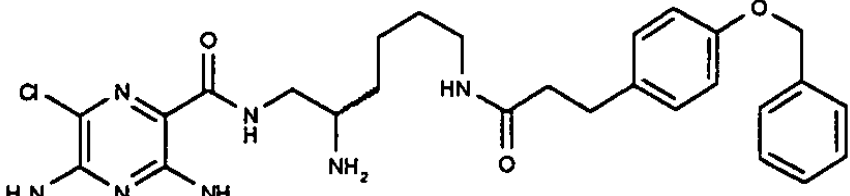
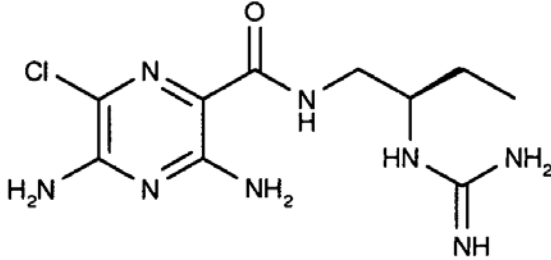
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
11		285
12		526
13		287

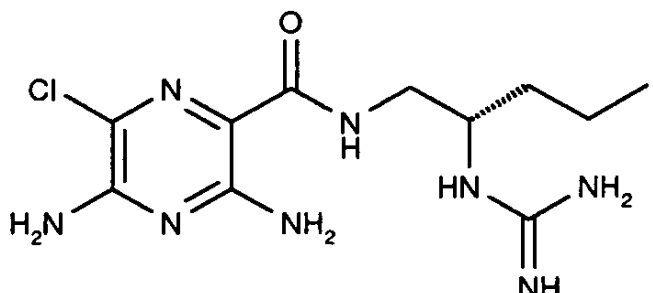
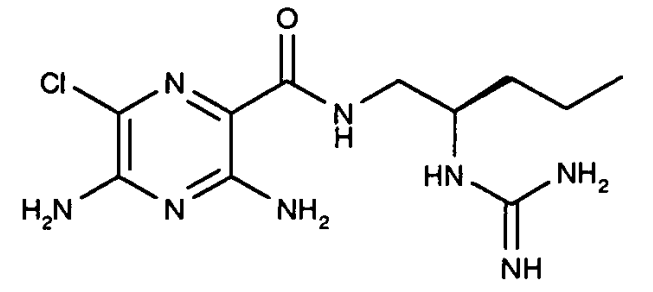
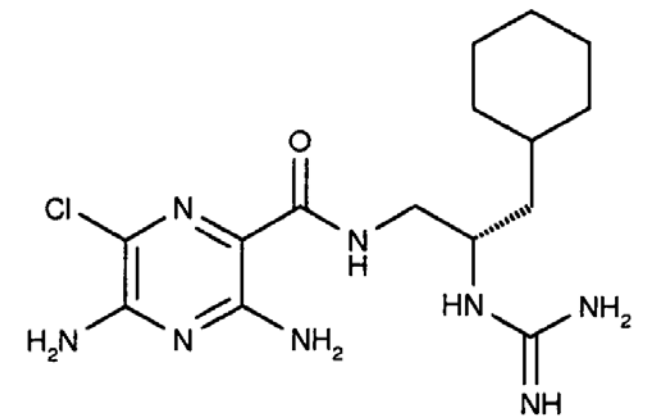
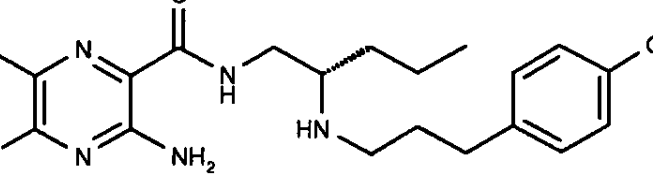
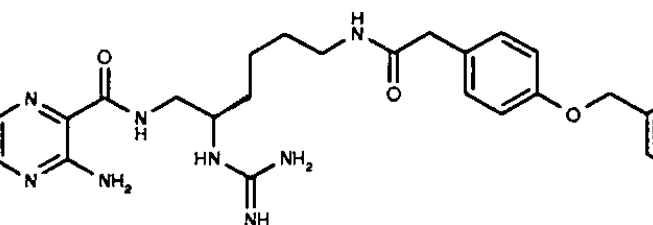
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
14	 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative of a 2-amino-4-chloro-6-aminopyrimidin-5(1H)-one. The pyrimidine ring has a chlorine atom at position 4, amino groups at positions 2 and 6, and a carbonyl group at position 5. The carbonyl is linked to a chiral amine chain: -NH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, where the methyl group is on a wedge.</p>	259
15	 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative of a 2-amino-4-chloro-6-aminopyrimidin-5(1H)-one. The pyrimidine ring has a chlorine atom at position 4, amino groups at positions 2 and 6, and a carbonyl group at position 5. The carbonyl is linked to a chiral amine chain: -NH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, where the methyl group is on a dash.</p>	245
16	 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative of a 2-amino-4-chloro-6-aminopyrimidin-5(1H)-one. The pyrimidine ring has a chlorine atom at position 4, amino groups at positions 2 and 6, and a carbonyl group at position 5. The carbonyl is linked to a chiral amine chain: -NH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, where the methyl group is on a wedge.</p>	259
17	 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative of a 2-amino-4-chloro-6-aminopyrimidin-5(1H)-one. The pyrimidine ring has a chlorine atom at position 4, amino groups at positions 2 and 6, and a carbonyl group at position 5. The carbonyl is linked to a chiral amine chain: -NH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, where the methyl group is on a dash.</p>	245

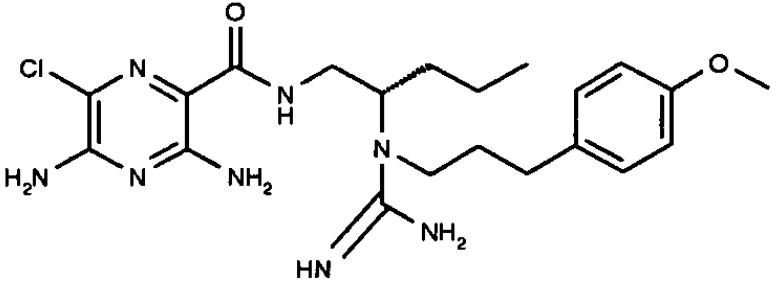
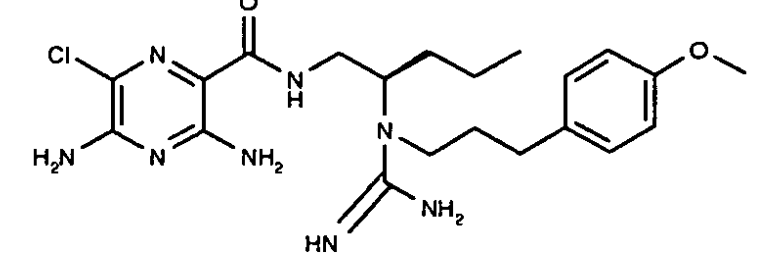
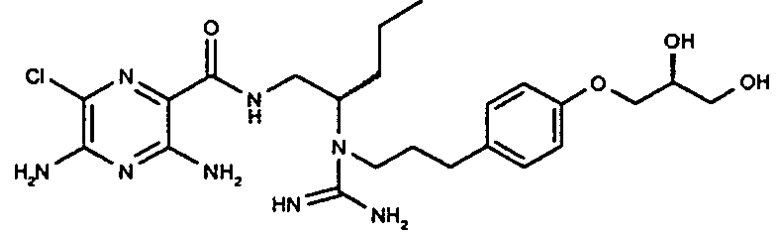
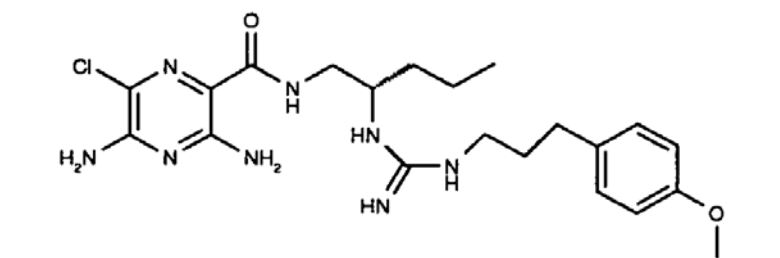
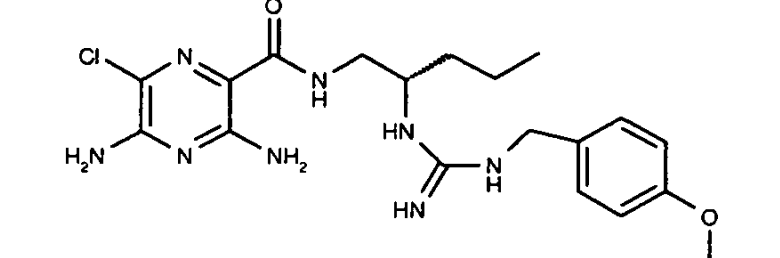
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
18		285
19		271
20		273
21		540
22		301

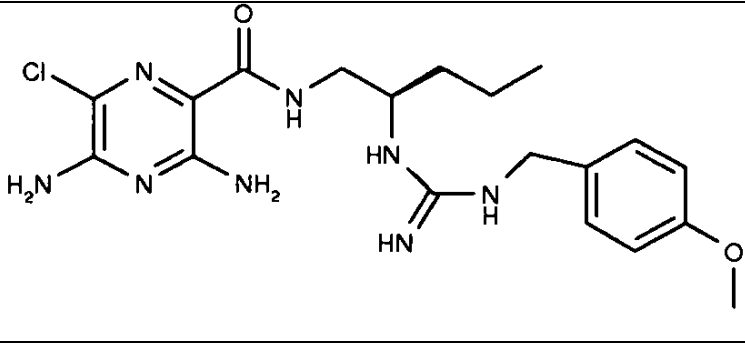
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
23		315
24		315
25		369
26		421
27		568

(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
28		463
29		463
30		523
31		463.2
32		435.2

(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] <sup>+</sup>
33		435.3

Haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las modalidades preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

- 5 Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las modalidades preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomería. Como la estructura química dentro de esta especificación puede solo representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las modalidades preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

- 10 Se entiende que la invención no se limita a las modalidades publicadas en este documento como ilustración, pero abarcan todas las formas de estos, que entran dentro del alcance de la divulgación anterior.

Condiciones Generales:

Los espectros de masa se realizan en sistemas de LCMS utilizando ionización por electrospray. Estos son combinaciones Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer o Waters Acquity UPLC con SQD Mass Spectrometer. [M+H]<sup>+</sup> se refiere a los pesos moleculares mono-isotópicos.

- 15 Los diferentes materiales iniciales, intermedios, y compuestos de las modalidades preferidas se pueden aislar y purificar, cuando sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin una purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante conocidos procedimientos formadores de sal.
- 20 Además, se han utilizado diferentes materiales y reactivos comerciales disponibles. Tales reactivos y materiales incluyen: Isolute™ (disponible de Biotage) y Celite® (disponible de Aldrich) y se pueden obtener fácilmente de los proveedores indicados.

Para los siguientes ejemplos, así como a lo largo de la aplicación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

- 25 Abreviaturas:

RT temperatura ambiente

DMF dimetil-formamida

THF tetrahidrofurano

MeOH metanol

- 30 DCM diclorometano

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol



	LCMS	espectroscopía de masas-cromatografía líquida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
5	DMSO	dimetil sulfóxido
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
	CDI	1,1'-carbonil-diimidazol
10	DEAD	dietilazodicarboxilato
	PS	polímero-soportado
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	dppf	(difenilfosfeno)ferroceno

Preparación de los compuestos finales

#### 15 **Ejemplo 1**

##### **((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

20 A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (0.20 g, 1.06 mmol) y HATU (0.404 g, 1.06 mmol) en DMF (5 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (0.466 mL, 4.25 mmol) seguido por (R)-(+)-2-aminometil-1-etilpirrolidina (0.136 g, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción se agita a RT, durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el producto crudo se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% acetoneitrilo en agua con 0.1% de TFA), para proporcionar el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 299. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 3.81 (1H, dd), 3.75-3.66 (2H, m), 3.62-3.54 (2H, m), 3.21-3.12 (2H, m), 2.29-1.94 (4H, m), 1.41 (3H, t).

#### **Ejemplo 2**

##### **[2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-pentil]-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

25 A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (0.21 g, 1.09 mmol) y HATU (0.42 g, 1.09 mmol) en DMF (10 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (0.48 mL, 4.40 mmol) seguido por la amida del ácido 2-(ter-butoximetil-amino)- 5-(4-metoxi-fenil)-pentanoico (Intermedio A) (0.35 g, 1.09 mmol) y la mezcla se agita a RT durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se tritura con agua (2 x 15 mL) y el sólido resultante se recogió en MeOH (20 mL) y la suspensión se calienta a reflujo durante 0.5 h.  
30 después de este tiempo las impurezas sólidas se retiran por filtración. Al filtrado se le adiciona DCM (10 mL) y TFA (2 mL) y la reacción se agita a RT durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetoneitrilo en agua con 0.1% de TFA), para proporcionar el compuesto base como una mezcla racémica. [M+H]<sup>+</sup> 379. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7.12 (2H, d), 6.82 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.47-3.37 (2H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 2.64 (2H, t),  
35 1.81-1.52 (4H, m).

#### **Ejemplo 3**

##### **[5-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-2-(2,4-dimetoxibencilamino)- pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

Etapa 1: 2-(2,4-Dimetoxi-bencilamino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo:

5 A una solución del 2-amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo (Intermedio B) (480 mg, 1.6 mmol) en DCM (13 mL) se le adiciona 2,4-dimetoxibenzaldehído (319 mg, 1.92 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (529 mg, 2.49 mmol) y la reacción se agita a RT, durante 15 h., después de este tiempo, se adiciona solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y la reacción se agita a RT durante 0.5 h. Se adiciona DCM (20 mL) y las capas se separan. La fase orgánica se lava con salmuera (20 mL), a continuación se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se retira *in vacuo*. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:iso-hexano 2:3) proporciona el compuesto base como un aceite incoloro.

Etapa 2: N\*2\*-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina:

10 A una solución del 2-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo (513 mg, 1.12 mmol) en éter dietílico (15 mL) con argón, se le adiciona lentamente hidruro de litio y aluminio (2.25 mL de una solución 1.0 M en éter dietílico, 2.25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a RT durante 3 h, luego se deja en reposo a RT, durante la noche. Con mucho cuidado, se adiciona agua (0.1 mL), seguido por hidróxido de sodio (0.2 mL de una solución acuosa al 15%) y otra porción de agua (0.1 mL). La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico (5 mL) y luego se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto base, como un aceite de color amarillo pálido que se utiliza sin una purificación adicional. [M+H]<sup>+</sup> 459.

Etapa 3: {2-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-5-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico:

20 A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (161 mg, 0.86 mmol) y HATU (325 mg, 0.86 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona N-metilmorfolina (0.38 mL, 3.42 mmol) seguido por N\*2\*-(2,4-dimetoxibencil)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentano-1,2-diamina (391 mg, 0.86 mmol) y la mezcla se agita a RT, durante la noche. El solvente se retira *in vacuo*. Al residuo crudo se le adiciona agua (10 mL), que luego se decantó para dejar un sólido de color naranja, el cual se lava con éter dietílico (10 mL) y se seca *in vacuo* a 50 °C para proporcionar el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 629.

Etapa 4: [5-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-2-(2,4-dimetoxibencilamino)- pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico:

30 A una solución de la {2-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (391 mg, 0.62 mmol) en DCM (3 mL) se le adiciona TFA (3 mL) y la reacción se agita a RT, durante 72 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se diluye con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). Las capas se separan y la fase acuosa se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso y luego se extrae con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos de EtOAc se combinan y secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y el solvente se retira *in vacuo*. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, MeOH:DCM, 1:9) proporciona el compuesto base como un sólido incoloro como una mezcla de diastereoisómeros. [M+H]<sup>+</sup> 589. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (1H, br), 7.05 y 7.04 (1H, 2 x d), 6.98 y 6.97 (2H, 2 x d), 6.73 y 6.71 (2H 2 x d), 6.36 y 6.35 (1H, 2 x d), 6.34 y 6.30 (1H, 2 x s), 5.15 (2H, br), 4.08-3.59 (8H, m), 3.71 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.50-3.41 (2H, m) 2.55 y 2.49 (2H, 2 x t), 1.80-1.29 (4H, m).

#### Ejemplo 4

**((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

Etapa 1: ter-butil éster del ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil]-carbámico:

40 A una mezcla de ftalamida (1.43 g, 9.72 mmol), ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-butil)-carbámico (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2007/0032433 página 232) (1.97 g, 9.69 mmol) y trifetilfosfina (2.55 g, 9.72 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C se le adiciona DEAD (1.6 mL, 10.2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a RT, durante la noche. La mezcla de reacción se absorbe sobre SiO<sub>2</sub> y la purificación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/iso-hexano, gradiente de 0-15% de EtOAc) proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. [M+H]<sup>+</sup> 233.

Etapa 2: Ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-butil)-carbámico:

50 Una mezcla del ter-butil éster del ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-butil]-carbámico (2.80 g, 8.42 mmol) y monohidrato de hidrazina (3.0 mL, 60.0 mmol) en EtOH (50 mL) y DCM (75 mL) se agita a RT, durante 48 h. El sólido precipitado se recolecta por filtración y se lava con DCM, para proporcionar el producto crudo como un sólido de color blanco que se utiliza sin una purificación adicional.

Etapa 3: Ter-butil éster del ácido ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butil)-carbámico:

Una mezcla del ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-butyl)-carbámico (1.70 g, 8.40 mmol), ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (1.59 g, 8.43 mmol), N-metilmorfolina (3.8 mL, 34.5 mmol) y HATU (3.2 g, 8.42 mmol) en DMF anhidra (50 mL) se agita a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (alúmina básica, MeOH:DCM), para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo. [M+H]<sup>+</sup> 333.

Etapa 4: ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico:

A una solución del ter-butil éster del ácido ((S)-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-butyl)-carbámico (1.30 g, 3.49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le adiciona HCl (50 mL de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agita a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el sólido de color amarillo obtenido se tritura con éter dietílico; la capa de éter dietílico se decanta y el producto se disuelve en un volumen mínimo de MeOH y se precipita mediante la adición de éter dietílico. El solvente se decanta y el sólido resultante se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 233. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (1H, t), 7.89 (2H, br), 7.07 (4H, br), 3.42-3.38 (2H, m), 3.27-3.18 (1H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t).

#### Ejemplo 5

##### **((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la etapa 1 con el ter-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetil-butyl)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO1998/050029 página 638). [M+H]<sup>+</sup> 233.

#### Ejemplo 6

##### **((S)-2-amino-3-ciclohexil-propil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)-carbámico en la etapa 3 con el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-2-ciclohexil-etil)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2007/070201 página 177). [M+H]<sup>+</sup> 327.

#### Ejemplo 7

##### **((S)-2-amino-3-metil-butyl)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)-carbámico en la etapa 1 con el *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-L-valinol. [M+H]<sup>+</sup> 273.

#### Ejemplo 8

##### **((S)-2-amino-4-metil-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)-carbámico en la etapa 3 con el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-3-metil-butyl)-carbámico. [M+H]<sup>+</sup> 287.

#### Ejemplo 9

##### **((S)-1-pirrolidin-2-il-metil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)-carbámico en la etapa 3 con la (S)-2-aminometil-1-N-Boc-pirrolidina. [M+H]<sup>+</sup> 271.

#### 40 Ejemplo 10

##### **((R)-1-piperidin-2-il-metil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)-carbámico en la etapa 3 con la (R)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina.  $[M+H]^+$  285.

#### Ejemplo 11

##### (1-amino-ciclopentilmetil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico

- 5 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)-carbámico en la Etapa 3 con el ter-butil éster del ácido (1-aminometil-ciclopentil)-carbámico.  $[M+H]^+$  285.

#### Ejemplo 12

- 10 **{{(S)-2-amino-6-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]- hexil}-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

Etapa 1: ter-butil éster del ácido ((S)-5-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]-1-[[3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]-metil]-pentil)-carbámico:

- 15 A una solución del ácido 4-benciloxi-fenil- acético (39 mg, 0.16 mmol) y HATU (61 mg, 0.16 mmol) en DMF (3 mL), se le adiciona N-metilmorfolina (64 mg, 0.64 mmol) seguido por una solución de ter-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-[[3,5-diamino-6-cloropirazina- 2-carbonil)-amino]-metil]-pentil)-carbámico (Intermedio C) (64 mg, 0.16 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla resultante se agita a RT durante 17 h. El solvente se retira *in vacuo* para proporcionar el compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.  $[M+H]^+$  626.

Etapa 2: {{(S)-2-amino-6[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]- hexil}-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico:

- 20 Una solución del ter-butil éster del ácido ((S)-5-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]-1-[[3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carbonil)-amino]- metil]-pentil)-carbámico (0.1 g, 0.16 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL) se agita a RT durante 6 h. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo resultante se disuelve en DMSO y se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrilo en agua → 0.1% de TFA), para proporcionar el compuesto base.  $[M+H]^+$  526.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (1H, t), 8.05 (1H, t), 7.94 (4H, br), 7.42 (2H, d), 7.37 (2H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.16 (2H, d), 7.04 (2H, br), 6.92 (2H, d), 5.05 (2H, s), 3.38 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.18 (1H, m), 3.02 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.38 (4H, m).

#### Ejemplo 13

##### ((S)-2-amino-hexil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico

- 30 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la Etapa 1 con el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-pentil)-carbámico.  $[M+H]^+$  287. El ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-pentil)-carbámico, se prepara mediante un procedimiento análogo al del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino- pent-4-enoico (Intermedio A, Etapa 1), reemplazando la alil glicina con el (S)-(+)-2-amino-1-hexanol.

#### Ejemplo 14

- 35 **((R)-2-amino-butil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la etapa 1 con el ter-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetil-propil)-carbámico.  $[M+H]^+$  259.

#### Ejemplo 15

- 40 **((R)-2-amino-propil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la etapa 1, con el ter-butil éster del ácido ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico.  $[M+H]^+$  + 245.

**Ejemplo 16****((S)-2-amino-butil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

5 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la etapa 1 con el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-propil)- carbámico.  $[M+H]^+$  259.

**Ejemplo 17****((S)-2-amino-propil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

10 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la etapa 1, con el ter-butil éster del ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)- carbámico.  $[M+H]^+$  245.

**Ejemplo 18****((S)-1-piperidin-2-ilmetil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)- carbámico en la etapa 3, con la (S)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina.  $[M+H]^+$  285.

**Ejemplo 19****((R)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometilbutil)- carbámico en la etapa 3 con la (R)-2-aminometil-1-N-Boc-pirrolidina.  $[M+H]^+$  271.

**Ejemplo 20****((R)-2-amino-3-metil-butil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

20 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, reemplazando el ter-butil éster del ácido ((S)-1-hidroximetilbutil)- carbámico en la etapa 1, con el ter-butil éster del ácido ((R)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-carbámico.  $[M+H]^+$  273.

**Ejemplo 21****{{(S)-2-amino-6-[3-(4-benciloxi-fenil)-propionilamino]- hexil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

25 El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, reemplazando el ácido 4-benciloxi-fenil acético en la etapa 1, con el ácido 3-(4-benciloxifenil) propionico.  $[M+H]^+$  540.

**Ejemplo 22****((R)-2-guanidino-butil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

30 Una solución de N,N'-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamidina (211 mg, 0.68 mmol), ((R)-2-amino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina- 2- carboxílico (Ejemplo 14) (200 mg, 0.68 mmol) y trietilamina (0.20 ml, 1.43 mmol) en DMF (10 ml) se agita a RT, durante 2 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se lava con agua, solución sat. de NaCl acuosa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra *in vacuo*. El material crudo se disuelve en DCM (30 mL) y se trata con exceso de TFA y se agita a RT, durante 4 días. Los solventes se retiran *in vacuo* y el residuo se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua → 0.1% de TFA) para proporcionar el compuesto base.  $[M+H]^+$  301. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.37 (3H, br), 7.06 (2H, br), 6.81 (2H, br), 3.52-3.42 (1H, m), 3.40-3.31 (1H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 1.64-1.53 (1H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 0.89 (3H, t).

35  
40

**Ejemplo 23****((S)-2-guanidino-pentil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, reemplazando la ((R)-2-amino-butyl)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2- carboxílico (Ejemplo 14), con la ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 4).  $[M+H]^+$  315.

**Ejemplo 24****((R)-2-guanidino-pentil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, reemplazando la ((R)-2-amino-butyl)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2- carboxílico (Ejemplo 14), con la ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 5).  $[M+H]^+$  315.

**Ejemplo 25****((S)-3-ciclohexil-2-guanidino-propil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, reemplazando la ((R)-2-amino-butyl)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2- carboxílico (Ejemplo 14), con la ((S)-2-amino-3-ciclohexilpropil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 6).  $[M+H]^+$  369.

**Ejemplo 26****((S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

Una solución de ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 4) (400 mg, 1.467 mmol), 3-(4-metoxifenil)propionaldehído (181 mg, 1.103 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (467 mg, 2.205 mmol) en DCM (150 mL) se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se deja enfriar, y se adicionan solución de NaOH 1N (50 mL) y DCM (50 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución sat. de NaCl acuosa, se secan ( $MgSO_4$ ), y se concentran *in vacuo* para proporcionar un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía de columna instantánea ( $SiO_2$ , MeOH:DCM, gradiente 2-10% + 0.1% de TEA) proporciona el compuesto base.  $[M+H]^+$  421.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (2H, br), 8.23 (1H, t), 7.25 (4H, br), 7.11 (2H, d), 6.84 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.55-3.45 (2H, m), 3.25-3.15 (1H, m), 3.03-2.92 (2H, m), 2.58 (2H, t), 1.85-1.73 (2H, m), 1.65-1.27 (4H, m), 0.89 (3H, t).

**Ejemplo 27****((S)-6-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]-2-guanidino-hexil)- amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, reemplazando la ((R)-2-amino-butyl)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2- carboxílico (Ejemplo 14), con la ((S)-2-amino-6-[2-(4-benciloxi-fenil)-acetilamino]-hexil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 22).  $[M+H]^+$  568.

**Ejemplo 28****((S)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico**

A una solución de N,N'-Di-Boc-tiourea (342 mg, 1.237 mmol) en DCM anhidra (50 mL), se le adiciona ((S)-2-[3-(4-metoxifenil)-propilamino]-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (Ejemplo 27) (347 mg, 0.824 mmol) y CDI soportado en un polímero (1.74 g, 2.473 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante 6 h. La resina se retira por filtración y se lava con DCM (20 mL). A los filtrados combinados se les adiciona Trisamina soportada en un polímero (602 mg, 1.65 mmol) y la reacción se agita a RT, durante 1 h. La filtración eliminó la resina, que se lava con DCM (10 mL). Los filtrados combinados se concentran *in vacuo* y se purifican por cromatografía de columna instantánea ( $SiO_2$ , 2% de MeOH en DCM) para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disuelve en DCM (200 mL) y se adiciona una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL), y la

solución se agita a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y la purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA) proporciona el compuesto base.  $[M+H]^+$  463.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (1H, br), 7.44 (4H, br), 7.34-6.88 (4H, br), 7.11 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.10-4.30 (3H, br), 3.92 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.49-3.48 (1H, m), 3.42-3.3.14 (3H, m), 2.55-2.48 (2H, m), 1.80-1.61 (2H, m), 1.51-1.48 (2H, m), 1.27-1.1.15 (2H, m), 0.84 (3H, t).

### Ejemplo 29

((R)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)-amida trifluoroacetato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 29, reemplazando la {(S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Ejemplo 27) con la {(R)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Intermedio D).  $[M+H]^+$  463.

### Ejemplo 30

**[(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil]-guanidino}-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

Etapa 1: 3-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propionaldehido:

Al 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol (Intermedio B, Etapa 2) (1.18 g, 4.42 mmol) en DCM (150 mL) se le adiciona peryodinano de Dess-Martin (1.88 g, 4.42 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT, durante 3 h, luego se trata con solución de NaOH 1N (50 mL) y se agita a RT, durante 1 h. La capa orgánica se separa, se seca ( $MgSO_4$ ), se filtra y se concentra *in vacuo* para proporcionar un aceite claro. La purificación por cromatografía de columna instantánea ( $SiO_2$ , EtOAc:iso-hexano, gradiente 17-25%) proporciona el compuesto base.  $[M+H]^+$  265.

Etapa 2: [(S)-2-[3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propilamino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico:

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, reemplazando el 3-(4-metoxifenil) propionaldehido con 3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propionaldehido.  $[M+H]^+$  521.

Etapa 3: [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil]-guanidino}-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico:

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 29, reemplazando la {(S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Ejemplo 27) con la [(S)-2-[3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propilamino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico.  $[M+H]^+$  523.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (1H, t), 7.36 (2H, br), 7.34 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.05 (2H, br), 6.84 (2H, d), 5.78 (3H, br), 3.97-3.91 (2H, m), 3.83-3.74 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.35-3.10 (3H, m), 2.51 (2H, t), 1.81-1.58 (2H, m), 1.51-1.48 (2H, m), 1.25-1.10 (2H, m), 0.85 (3H, t).

### Ejemplo 31

**[(S)-2-(N'-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino)-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

Etapa 1: (S,E)-ter-butil 1-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-il)-7-(3-(4-metoxifenil)propil)-10,10-dimetil-1,8-dioxo-4-propil-9-oxa-2,5,7-triazaundecan-6-ilidenocarbamato:

A una solución en agitación de ((S)-2-aminopentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico (Ejemplo 4) (0.2 g, 0.73 mmol) en DMF (3 mL) se le adiciona trietilamina (0.22 mL, 1.54 mmol) seguido por ter-butil éster del ácido {(Z)-ter-butoxicarbonilimino]-pirazol-1-il-metil]-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-carbámico (Intermedio E) y la solución resultante de color amarillo intenso se agita a RT, durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con agua (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lava con agua (50 mL), se seca ( $MgSO_4$ ), y el solvente se retiró *in vacuo* para proporcionar un aceite de color amarillo. La cromatografía ( $SiO_2$ , EtOAc:iso-hexano, gradiente 0-100%) proporciona (S,E)-terbutil 1-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-il)-7-(3-(4-metoxifenil)propil)-10,10-dimetil-1,8-dioxo-4-propil-9-oxa-2,5,7-triazaundecan-6-ilidenocarbamato como un aceite incoloro.  $[M+H]^+$  663.

Etapa 2: [(S)-2-[N'-(3-(4-metoxifenil)-propil)-guanidino]-pentilamida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico:

5 Una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (5 mL), se le adiciona a una solución de (S,E)-ter-butil 1-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-il)-7-(3-(4-metoxifenil) propil)-10, 10-dimetil-1,8-dioxo-4-propil-9-oxa-2,5,7-triazaundecan-6-ilidenocarbamato (0.14 g, 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la solución resultante de color amarillo se agita a RT, durante la noche.

10 Se le adiciona éter dietílico (20 mL) y una goma de color naranja precipita de la solución. El solvente se decanta completamente, y la goma se lava con éter dietílico (2 x 15 mL), y se seca *in vacuo* a 40 °C. El sólido se disuelve en una mezcla 1:1 de NaOH 2N y EtOAc. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y el solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar un aceite de color amarillo. Se adiciona Et<sub>2</sub>O (10 mL) y el solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar una espuma de color amarillo que se seca *in vacuo* a 40 °C, durante 15 horas para proporcionar el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 463. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.10 (2H, d), 7.00 (2H, br s), 6.82 (2H, d), 3.71 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.45-3.1.0 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.54 (2H, m), 1.72 (2H, t), 1.50-1.20 (4H, m), 0.85 (3H, t).

### Ejemplo 32

15 **[(S)-2-[N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino]-pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 32, reemplazando el ter-butil éster del ácido {[Z]-ter-butoxicarbonilimino]-pirazol-1-il-metil}-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-carbámico (Intermedio E) en la etapa 1 con el ter-butil éster del ácido {[E]-ter-butoxicarbonilimino]-pirazol-1-il-metil}-[4-metoxi-bencil]-carbámico (Intermedio F). [M+H]<sup>+</sup> 435.

### 20 Ejemplo 33

**[(R)-2-(N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino)-pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico**

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 33, reemplazando la [(S)-2-amino-pentil]-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Ejemplo 4) en la etapa 1 con la [(R)-2-amino-pentil]-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico (Ejemplo 5). [M+H]<sup>+</sup> 435.

25 Preparación de los Compuestos Intermedios:

Intermedio A

Amida del ácido 2-(ter-butoximetil-amino)-5-(4-metoxi-fenil)-pentanoico:

Etapa 1: ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-pent-4-enoico:

30 Una suspensión de alil glicina (5.0 g, 43.4 mmol) en DCM seco (60 mL) se trata con trietilamina (9 mL, 69.4 mmol) y se enfría a 0 °C. A esta mezcla se le adiciona una solución fría de di-ter-butil dicarbonato (12.3 g, 56.7 mmol) en DCM seco (30 mL) y la mezcla resultante se deja calentar a RT y se agita durante 3 días. La mezcla se lava dos veces con HCl 2M (ac.) y la porción orgánica se separa, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un aceite de color verde claro, que se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

35 Etapa 2: metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-pent-4-enoico:

40 El ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-pent-4-enoico (9.3 g, 43.3 mmol) en acetona (70 mL), se trata con carbonato de potasio sólido (11.9 g, 86.6 mmol) seguido por metil yoduro (5.4 mL, 86.6 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 h y luego se deja enfriar a RT. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo se disuelve en EtOAc, se lava con agua, solución saturada de bicarbonato, salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra *in vacuo*. El residuo crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, iso-hexano:EtOAc 7:3) para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: Metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-5-(4-metoxi-fenil)-pentanoico:

45 A una mezcla fría (0°C) que comprende el metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-pent-4-enoico (4.0 g, 17.46 mmol) en THF seco (60 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se le adiciona 9-BBN (70 ml, de una solución 0.5 M en THF, 35.0 mmol). La reacción se agita a RT, durante 2 h. A esta mezcla se le adiciona DMF desgasificada (50 mL) seguido por una solución acuosa de fosfato de potasio (12 mL de una solución 3M acuosa, 36 mmol). Se



adiciona 4-yodoanisol (4.3 g, 18.5 mmol) seguido inmediatamente por PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.63 g, 0.86 mmol) y la mezcla se agita a RT, durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se lava con solución saturada de bicarbonato, agua (x3), salmuera, y luego se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra *in vacuo*. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, iso-hexano:EtOAc, 9:1) proporciona el compuesto base como un aceite de color marrón claro.

Etapa 4: ter-butil éster del ácido [1-carbamoi-4-(4-metoxi-fenil)-butil]-carbámico:

Una solución del metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-5-(4-metoxi-fenil)-pentanoico (5.6 g, 16.6 mmol) en MeOH (100 mL) se trata con solución de amoníaco acuoso (100 mL de una solución al 28% en agua, 28 mmol) y se agita a RT, durante la noche. El solvente orgánico se retira *in vacuo* y la porción acuosa restante se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y luego se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo.

Etapa 5: ter-butil éster del ácido [1-aminometil-4-(4-metoxi-fenil)-butil]-carbámico:

Una solución de ter-butil éster del ácido [1-carbamoi-4-(4-metoxi-fenil)-butil]-carbámico (0.5 g, 1.48 mmol) en THF (15 mL) se trata gota a gota con complejo THF-borano 1M (4.47 mL, 4.47 mmol) y luego se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a RT, se adiciona MeOH (20 mL) y la mezcla se calienta otra vez a reflujo durante 2 h. El solvente se retira *in vacuo* y el aceite resultante se disuelve en DCM (10 mL) y se filtra a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro. [M+H]<sup>+</sup> 308.

Intermedio B

2-Amino-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-pentanonitrilo

Etapa 1: (S)-3-[4-(3-Hidroxi-propil)-fenoxil]-propano-1,2-diol:

Al 3-(4-hidroxi-fenil)-1-propanol (10.0 g, 66.0 mmol) y carbonato de potasio (13.5 g, 100 mmol) en acetona (200 mL) se le adiciona (S)-glicidil (6.5 mL, 100 mmol). La mezcla se calienta a reflujo, durante 18 h. Después de enfriar a RT el solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa además se extrae dos veces con EtOAc y las porciones orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, luego se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran *in vacuo*. El residuo crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:iso-hexano, 1:1), para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco.

Etapa 2: (S)-3-[4-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol:

Al (S)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxil]-propano-1,2-diol (11.5 g, 50.9 mmol) en DMF seca (150 mL), se le adiciona piridinio p-toluenosulfonato (1.28 g, 5.0 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (31 mL, 250 mmol). La mezcla se agita a RT, durante 18 h y luego el solvente se retira *in vacuo*. El residuo se disuelve en EtOAc (150 mL) y se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:iso-hexano, gradiente 20% a 50% de EtOAc) para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro.

Etapa 3: Ácido metanosulfónico 3-[4-((R)-2,2-dimetil[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propilester:

Al (3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propan-1-ol (12.2 g, 46 mmol) en éter dietílico seco (150 mL), se le adiciona trietilamina (12.8 mL, 92 mmol). La mezcla se enfría a 0°C y se trata gota a gota con metanosulfonil cloruro (5.3 mL, 69 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a RT y luego se continúa la agitación durante 3 h. La mezcla resultante se lava con agua (2 x 100 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera a continuación se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco.

Etapa 4: (R)-4-[4-(3-Bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano:

El ácido metanosulfónico 3-[4-((R)-2,2-dimetil [1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]-propilester (11.8 g, 34.2 mmol) en acetona (200 mL) se trata con bromuro de litio (8.9 g, 100 mmol) y luego se calienta a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se disuelve en EtOAc (150 mL), se lava con agua (2 x 50 mL), salmuera, a continuación se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra *in vacuo* para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, iso-hexano:EtOAc, 4:1), proporciona el compuesto base como un aceite incoloro que solidifica en reposo.

Etapa 5: 2-(Benzidrilideno-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]pentanonitrilo:

Una solución de N-(difenílmetileno) aminoacetónitrilo (5.14 g, 23.4 mmol) en DCM (12 mL) se trata con (R)-4-[4-(3-bromo-propil)-fenoximetil]-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano (8.1 g, 24 mmol) en DCM (12 mL) y se enfría a 0 °C. Se le adiciona NaOH acuoso (20 mL de una solución acuosa al 48%) seguido por cloruro de benciltrietilamonio (530 mg, 2.4 mmol) y la mezcla resultante se deja calentar a RT. Después de agitar vigorosamente durante 4 h, la mezcla se diluye con DCM (100 mL) y la porción acuosa se retira. La capa orgánica se lava con agua (2 x 50 mL), salmuera, luego se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>, isohexano: éter dietílico), para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo como una mezcla de diastereoisómeros.

10 Etapa 6: 2-Amino-S-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxil-fenil]-pentanonitrilo:

A una solución del 2-(benzidrilideno-amino)-5-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-fenil]pentanonitrilo (7.2 g, 15.5 mmol) en THF (50 mL) se le adiciona HCl acuoso (5 mL de una solución 2 M). La solución se calienta a 40 °C durante 4 h y luego se deja enfriar a RT. El pH se ajusta entre 9-10, utilizando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y el solvente orgánico se retira *in vacuo*. El residuo crudo se disuelve en EtOAc (100 mL) y se lava con agua, salmuera, luego se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se purifica por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, iso-hexano:EtOAc con 1% de trietilamina), para producir el compuesto base como un aceite incoloro que solidifica en reposo, como una mezcla de diastereoisómeros. [M+H]<sup>+</sup> 305.

## Intermedio C

Ter-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico

20 Etapa 1: ter-butil éster del ácido ((S)-5-benciloxicarbonilamino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico:

A una solución del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico (386 mg, 2.05 mmol) y HATU (781 mg, 2.05 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona N-metil morfolina (831 mg, 8.22 mmol) seguido por ter-butil éster del ácido ((S)-1-aminometil-5- benciloxicarbonilamino-pentil)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en W01997/01204 página 20) (750 mg, 2.05 mmol). La solución resultante se agita a RT, durante 18 h y a continuación se concentra *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se disuelve en MeOH (1.0 mL) y se deja en reposo a RT, después de lo cual se forma un precipitado de color crema que se recolecta por filtración y se seca bajo vacío para producir el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 536.

30 Etapa 2: ter-butil éster del ácido ((S)-5-amino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)-pentil)-carbámico:

Una suspensión de ter-butil éster del ácido ((S)-5-benciloxicarbonilamino-1-((3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino)-metil)- pentil)-carbámico (680 mg, 1.27 mmol) en EtOH (20 mL) bajo una atmósfera inerte de N<sub>2</sub> se trata con paladio sobre carbón activado (10%). La mezcla de reacción luego se coloca bajo una presión positiva de hidrógeno y se agita a RT. Después de 3 h, la mezcla se purga con N<sub>2</sub> y el catalizador se retira por filtración a través de Celite® (material filtro). El filtrado se concentra *in vacuo* y el aceite incoloro resultante se disuelve en MeOH (10 mL) y se deja en reposo a RT durante la noche. El precipitado de color crema que se forma, se retira por filtración y la solución se concentra *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrilo en agua con 0.1% de NH<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto base. [M+H]<sup>+</sup> 402.

## 40 Intermedio D

((R)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, reemplazando el ((S)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina- 2- carboxílico (Ejemplo 4) con la ((R)-2-amino-pentil)-amida clorhidrato del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina 2- carboxílico (Ejemplo 5). [M+H]<sup>+</sup> 421.

## 45 Intermedio E

Ter-butil éster del ácido (((Z)-ter-butoxicarbonilimino)-pirazol-1-il-metil)-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-carbámico

Se adiciona PS-trifenilfosfina (6.40 g, 12.03 mmol) a una solución de 3-(4-metoxifenil)-1-propanol (1.00 g, 6.02 mmol) en DCM(300 mL), seguido por N,N'-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamida (1.87 g, 6.02 mmol). La mezcla de

5 reacción se enfría a 4 °C, y se adiciona en porciones di-ter-butyl azodicarboxilato (1.39 g, 6.02 mmol). La reacción se agita durante 5 minutos a 4°C, y luego se deja calentar a RT. La suspensión de color amarillo resultante se agita a RT durante la noche. La reacción se filtra para retirar la PS-trifenilfosfina, que se aclara con MeOH (20 mL). Los filtrados combinados se concentran *in vacuo* para proporcionar un aceite incoloro. Se adiciona iso-hexano (50 mL), y un sólido de color crema fina precipita de la solución, que se retira por filtración. El filtrado se concentra *in vacuo*, y el sólido de color blanco resultante se lava con iso-hexano (50 mL). El iso-hexano se concentra *in vacuo*, y el aceite resultante de color amarillo pálido se purifica por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc en iso-hexano, 0%-25%) para proporcionar el compuesto base crudo como un aceite incoloro. El aceite se utiliza en otras reacciones sin otra purificación. [M+H]<sup>+</sup> 459.

10 Intermedio F

Ter-butyl éster del ácido {[ (E)-ter-butoxicarbonilimino]-pirazol-1-il-metil}-(4-metoxi-bencil)-carbámico

El compuesto base se prepara mediante un procedimiento análogo al del Intermedio E, reemplazando el 3-(4-metoxifenil)-1-propanol con el alcohol 4-metoxibencilo. [M+H]<sup>+</sup> 431.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado de:

- ((S)-2-amino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- 5 ((R)-2-amino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-3-ciclohexil-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-3-metil-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-4-metil-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-hexil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- 10 ((R)-2-amino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((R)-2-amino-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-amino-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((R)-2-amino-3-metil-butil)-amida del 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- 15 ((R)-2-guanidino-butil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-guanidino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((R)-2-guanidino-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-3-ciclohexil-2-guanidino-propil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- 20 ((S)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((R)-2-{N-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-propil}- guanidino)-pentil]-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- ((S)-2-{N'-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-guanidino}-pentil)- amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- 25 {(S)-2-[N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico,
- {(R)-2-[N'-(4-metoxi-bencil)-guanidino]-pentil)-amida del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazina-2- carboxílico, y

Las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, para utilizar como un producto farmacéutico.

30 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.

4. El uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada de fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones de las vías respiratorias, carcinoma pulmonar, xerostomía, y queratoconjuntivitis sicca.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva.