



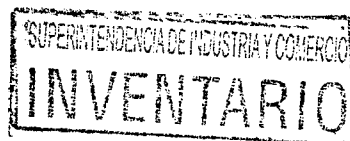
2P  
PCT

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

09-125992

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION



TITULO: COMPUESTOS ORGANICOS

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 06 Noviembre de 2009

P2009/000183

Tblh  
to. 09-12-2009

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA



No. 09-125992- -00000-0000

Fecha: 2009-11-06 15:58:31  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE  
Eve: 378 FASENACIONAL  
Folios: 161

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000183

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)  
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/055497

Fecha Mayo 5, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/135557

Fecha Noviembre 13, 2008

6

### Título (54) COMPUESTOS ORGANICOS

**Clasificación Internacional (51)** C07D 401/14, A61K 31/497, A61P 11/00, A61P 29/00

### Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Mayo 7, 2007

(31) Número de  
Solicitud

07107654.1

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha 5 Noviembre de 2009

10

**ANEXOS**☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-066.177

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración Regla 4.1(xiv). del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

## LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/055497

1. **Robin Alec FAIRHURST,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

2. **Rebecca BUTLER,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

3. **Paul OAKLEY,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

4. **Stephen Paul COLLINGWOOD,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

5. **Nichola SMITH,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

6. **Emily STANLEY,**  
Novartis Horsham Research Centre,  
Wimblehurst road,  
Horsham Sussex RH12 5AB  
Gran Bretaña  
Nacionalidad: Británica

7. **María Inés RODRIGUEZ PEREZ,**  
Fichtlirain 68,  
CH-4105 Biel-Benken  
Suiza  
Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,152

FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125992-00000-0000

Fecha: 2009-11-06 15:58:31  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 161

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130895365 | 04/11/2009 | 2,531,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

  
Traductor Ofi  
JORGE E. SIERRA/  
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que <sup>las</sup> anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1993

  
Certificación:

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346*



Traductor Ofi  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1993

**Power of Attorney**

**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

  
Arthur Caronice

  
Pascal Traub

9

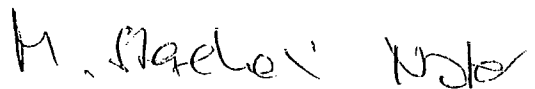
**Attestation**

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 20. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

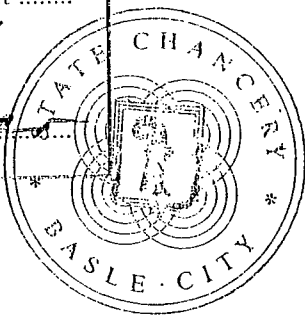
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal /stamp:

10. Signaturé:

Heidi Fischer



Sheet No. ....

**Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT**

*The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP08/055497,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Robin Alec FAIRHURST, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 15.05.2008  
Rebecca BUTLER, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 22.05.2008  
Paul OAKLEY, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 22.05.2008  
Stephen Paul COLLINGWOOD, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 22.05.2008  
Nichola SMITH, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 22.05.2008  
Emily STANLEY, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, dated 22.05.2008  
Maria Ines RODRIGUEZ PEREZ, Fichtlirain 68, 4105 Biel-Benken,  
Switzerland, dated 21.04.2008

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2008/135557 A1**

## (51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex  
RH12 5AB (GB). **RODRIGUEZ PEREZ, Maria Ines**  
[CH/CH]; Fichtlirain 68, CH-4105 Biel-Benken (CH).

## (21) International Application Number:

PCT/EP2008/055497

(74) Agent: **VÖGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma Ag,  
Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 5 May 2008 (05.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

## (30) Priority Data:

07107654.1 7 May 2007 (07.05.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

## (72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FAIRHURST, Robin Alec** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BUTLER, Rebecca** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **OAKLEY, Paul** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **COLLINGWOOD, Stephen Paul** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SMITH, Nichola** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **STANLEY, Emily** [GB/GB]; Novartis Horsham

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

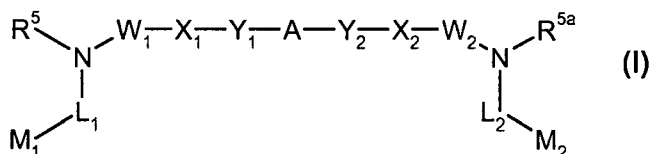
## Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

## Published:

— with international search report

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

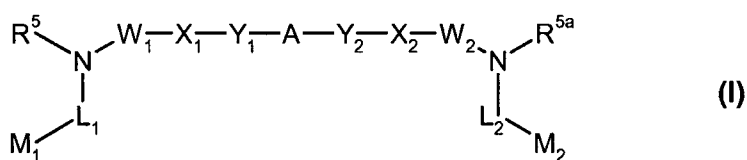
(57) Abstract: A compound of formula (I), or tautomers, or stereoisomers, or solvates, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $A$ ,  $R$  and  $R^{5a}$  are as defined herein for the treatment of conditions treatable by the blockade of an epithelial sodium channel, particularly conditions benefiting from mucosal hydration.

B

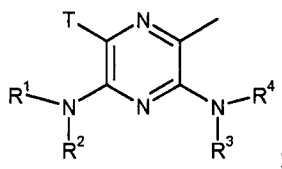
ORGANIC COMPOUNDS

This invention relates to organic compounds, their preparation and use as pharmaceuticals.

In one aspect, the present invention provides compounds of formula (I):



or tautomers, or stereoisomers, or solvates, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

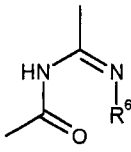


$\text{M}_1$  and  $\text{M}_2$  are independently

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$  are independently selected from H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl-carboxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -haloalkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$ -carbocyclic group,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkylcarbonyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkoxycarbonyl, a  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, a 4- to 14-membered heterocyclic group, a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl substituted by a 4- to 14-membered heterocyclic group, and a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl substituted by a  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, or

$\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  with the nitrogen atom to which they are attached form a  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{14}$ -membered heterocyclic group optionally substituted by  $\text{R}^{14}$ , or

$\text{R}^3$  and  $\text{R}^4$  with the nitrogen atom to which they are attached form a  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{14}$ -membered heterocyclic group optionally substituted by  $\text{R}^{14}$ ;

$\text{L}_1$  and  $\text{L}_2$  are independently selected from:  and  ;

$\text{R}^6$ ,  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^{5a}$  are independently selected from H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl-carboxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl-alkoxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -haloalkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$ -carbocyclic group,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkylcarbonyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkoxycarbonyl, nitro, cyano, a  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, a 4- to 14-membered heterocyclic group, a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl substituted by a 4- to

14

14-membered heterocyclic group, and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group;

W<sub>1</sub> and W<sub>2</sub> are independently selected from C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene;

X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are independently selected from a 4- to 14-membered heterocyclic group;

Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> are independently -C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene-; or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylamino;

A is selected from a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, -CONR<sup>11a</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11a</sup>CO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkenylene)-CO-, - (C=O), -CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CO NR<sup>11a</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)- NR<sup>11a</sup>CO-, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

Z is selected from C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

T is selected from H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, nitro, cyano, a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, a and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group;

wherein each C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group and each 4- to 14-membered heterocyclic group or 5- to 14-membered heterocyclic group, unless otherwise specified is independently optionally substituted by one or more groups selected from OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by hydroxyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene) CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkoxy, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkyl, SH, S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-carbocyclic group) where the carbocyclic group is optionally substituted by halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11</sup>-(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-R<sup>15</sup>, cyano, oxo, carboxy, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, amino(hydroxy)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl, where R<sup>15</sup> is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, R<sup>16</sup> is a 4- to 14-membered heterocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-3 to 14-membered heterocyclic group, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl,

S

and wherein each alkylene group, unless otherwise specified, is optionally substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl-carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxycarbonyl, nitro, cyano, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>;

each R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, are independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-aromatic carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group optionally substituted by -COOH or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, or R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, together with the nitrogen they are attached, form a 5- to 14-membered heterocyclic group optionally substituted by CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, (C=O)-4- to 14-membered heterocyclic group or a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, when R<sup>11</sup> or R<sup>12</sup> are C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl they may be optionally mono- or di-substituted by C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-aromatic carbocyclic group, 5- to 14-membered heterocyclic group, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylamino optionally substituted by OH or a di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino optionally substituted by OH;

R<sup>11a</sup> is selected from H and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl; and

R<sup>14</sup> is selected from H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, OH, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-aralkyl, and O-C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-aralkyl.

### **Definitions**

Terms used in the specification have the following meanings:

"Optionally substituted" means the group referred to can be substituted at one or more positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter.

"Halo" or "halogen", as used herein, may be fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-8 carbon atoms.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy", as used herein, denotes straight chain or branched alkoxy having 1-8 carbon atoms.

The term "alkylene" denotes a straight chain or branched saturated hydrocarbon chain.

The term "alkenylene" denotes a straight chain or branched partially unsaturated hydrocarbon chain containing one or more carbon-carbon double bonds.

6

"Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl" and "amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy" denote amino attached by a nitrogen atom to C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, e.g., NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, or to C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, e.g., NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylamino" and "di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino" denote C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, as hereinbefore defined, attached by a carbon atom to an amino group. The C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl groups in di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino may be the same or different.

"Amino-(hydroxy)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl" denotes amino attached by a nitrogen atom to C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl and hydroxy attached by an oxygen atom to the same C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl.

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonyl" and "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxycarbonyl", as used herein, denote C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, respectively, as hereinbefore defined, attached by a carbon atom to a carbonyl group.

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylcarbonyl", as used herein, denotes C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkyl, as hereinbefore defined, attached by a carbon atom to a carbonyl group.

"C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Aralkyl", as used herein, denotes alkyl, e.g., C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, as hereinbefore defined, substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aromatic carbocyclic group, as herein defined.

"C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-Carbocyclic group", as used herein, denotes a carbocyclic group having 3- to 15-ring carbon atoms that is saturated or partially saturated, such as a C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkyl. Examples of C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic groups include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl or a bicyclic group, such as bicyclooctyl, bicyclononyl including indanyl and indenyl and bicyclodecyl.

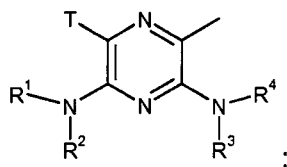
"C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-Aromatic carbocyclic group", as used herein, denotes an aromatic group having 6- to 15-ring carbon atoms. Examples of C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-aromatic carbocyclic groups include, but are not limited to, phenyl, phenylene, benzenetriyl, naphthyl, naphthylene, naphthalenetriyl or anthrylene.

"4- to 8-Membered heterocyclic group", "3- to 14-membered heterocyclic group", "4- to 14-membered heterocyclic group" and "5- to 14-membered heterocyclic group", refers, respectively, to 4- to 8-membered, 3- to 14-membered, 4- to 14-membered and 5- to 14-membered heterocyclic rings containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, which may be saturated, partially saturated or unsaturated (aromatic). Examples of such heterocyclic groups include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, triazole, isotriazole, tetrazole, thiadiazole,

isothiazole, oxadiazole, pyridine, piperidine, pyrazine, oxazole, isoxazole, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidinone, morpholine, triazine, oxazine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,4-oxathiane, indazole, quinoline, indazole, indole or thiazole.

Another embodiment of the invention provides compounds of formula (I), or tautomers, or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein



$M_1$  and  $M_2$  are

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a}$  and  $R^6$  are H;

$L_1$  and  $L_2$  are independently selected from:

and

$W_1$  and  $W_2$  are independently selected from  $C_0$ - $C_8$ -alkylene;

$X_1$  and  $X_2$  are independently selected from a 4- to 14-membered heterocyclic group;

$Y_1$  and  $Y_2$  are independently  $-C_0$ - $C_8$ -alkylene- or  $C_1$ - $C_8$ -alkylamino-;

A is selected from a  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group,  $-\text{CONR}^{11a}$ -( $C_1$ - $C_8$ -alkylene)- $\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})$ ,  $-\text{CO}-(C_1-C_8\text{-alkylene})-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-(C_1-C_8\text{-alkenylene})-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-(C_0-C_8\text{-alkylene})-\text{Z}-(C_0-C_8\text{-alkylene})-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO NR}^{11a}-(C_0-C_8\text{-alkylene})-\text{Z}-(C_0-C_8\text{-alkylene})-\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ ,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

Z is selected from  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

T is selected from H, halogen,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl,  $C_1$ - $C_8$ -haloalkyl,  $C_1$ - $C_8$ -haloalkoxy,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocyclic group, nitro, cyano, a  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, a and a  $C_1$ - $C_8$ -alkyl substituted by a  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group;

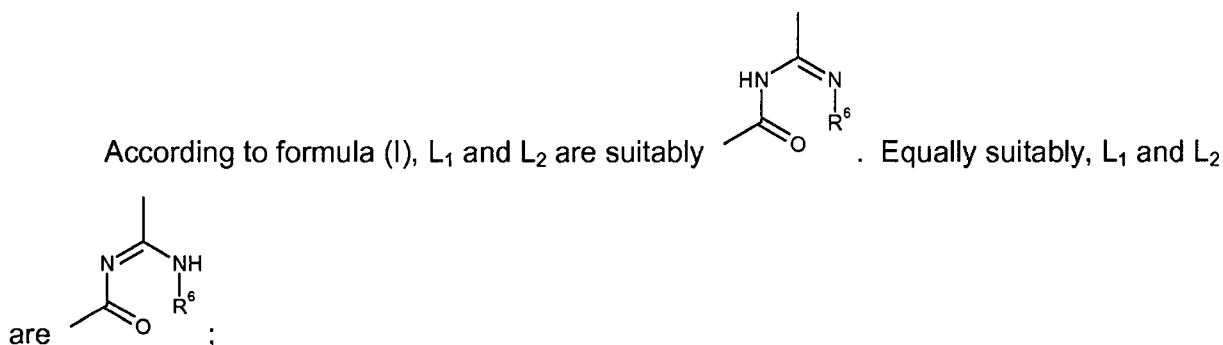
wherein each  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group and each 4- to 14-membered heterocyclic group, unless otherwise specified is independently optionally substituted by one or more groups selected from OH,  $C_1$ - $C_8$ -alkoxy,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl, halogen,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hydroxy $C_1$ - $C_8$ -alkoxy, optionally substituted by hydroxyl,  $(C_0-C_4\text{-alkylene}) \text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $(C_0-C_4\text{-alkylene}) \text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{O}-(C_1-C_4\text{-alkylene})-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ ,  $-\text{O}-(C_1-C_4\text{-alkylene})-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $C_7$ - $C_{10}$ -aralkoxy,  $C_7$ - $C_{10}$ -aralkyl, SH,

S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene) SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-carbocyclic group) where the carbocyclic group is optionally substituted by halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11</sup>C(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-R<sup>15</sup>, cyano, oxo, carboxy, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, amino(hydroxy)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl, where R<sup>15</sup> is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, R<sup>16</sup> is a 3- to 14-membered heterocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-3- to 14-membered heterocyclic group, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl;

each R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, are independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-aromatic carbocyclic group, or R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, together with the nitrogen they are attached, form a 4- to 8-membered heterocyclic group optionally substituted by CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, (C=O)-4- to 8-membered heterocyclic group or a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-membered aromatic carbocyclic group, when R<sup>11</sup> or R<sup>12</sup> are C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl they may be optionally mono- or di-substituted by C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aromatic carbocyclic group, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-membered heterocyclic group, or a di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino optionally substituted by OH; and

R<sup>11a</sup> is selected from H and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl.

In compounds of formula (I), the following meanings are preferred independently, collectively or in any combination:



According to formula (I), R<sup>1</sup> is suitably H.

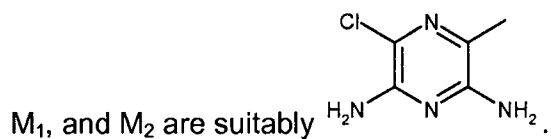
According to formula (I), R<sup>2</sup> is suitably H.

According to formula (I), R<sup>3</sup> is suitably H.

- 7 -

9

According to formula (I), R<sup>4</sup> is suitably H.



According to formula (I), W<sub>1</sub> and W<sub>2</sub> are suitably C<sub>0</sub> alkylene.

According to formula (I), X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are suitably piperidine.

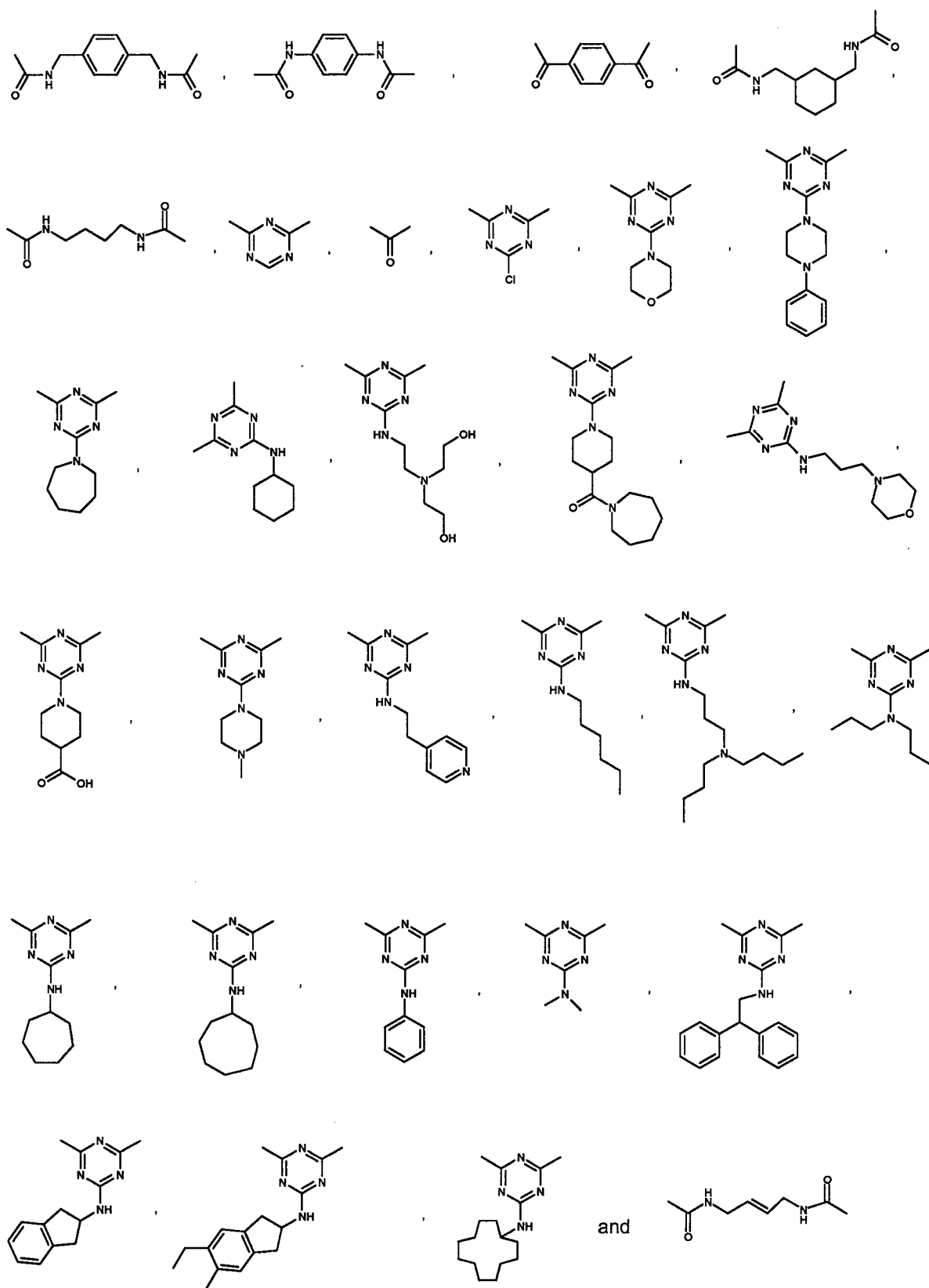
According to formula (I), Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> are suitably C<sub>0</sub> alkylene.

According to formula (I), suitably R<sup>5</sup> and R<sup>5a</sup> are H.

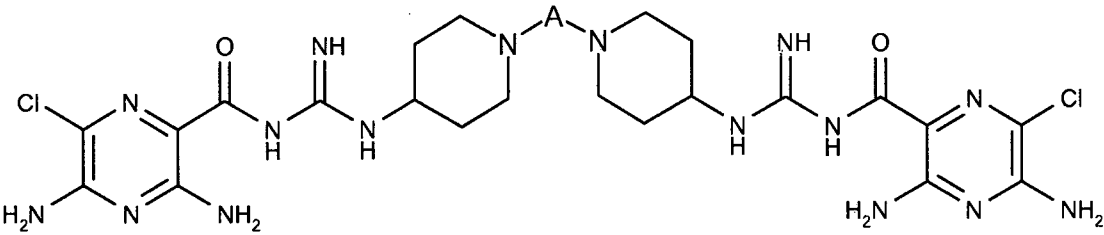
According to formula (I), R<sup>6</sup> is suitably H.

A is suitably selected from a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NHCO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkenylene)-CO-, -(C=O), -CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CONH-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-

NHCO-, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group, e.g.,

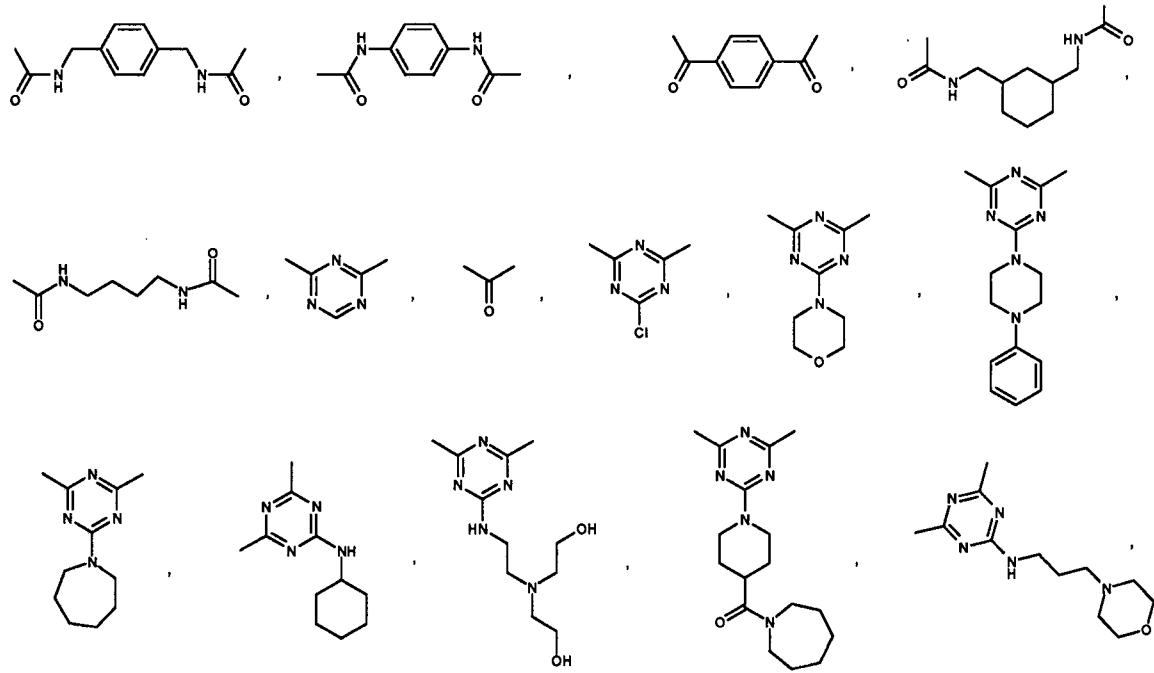


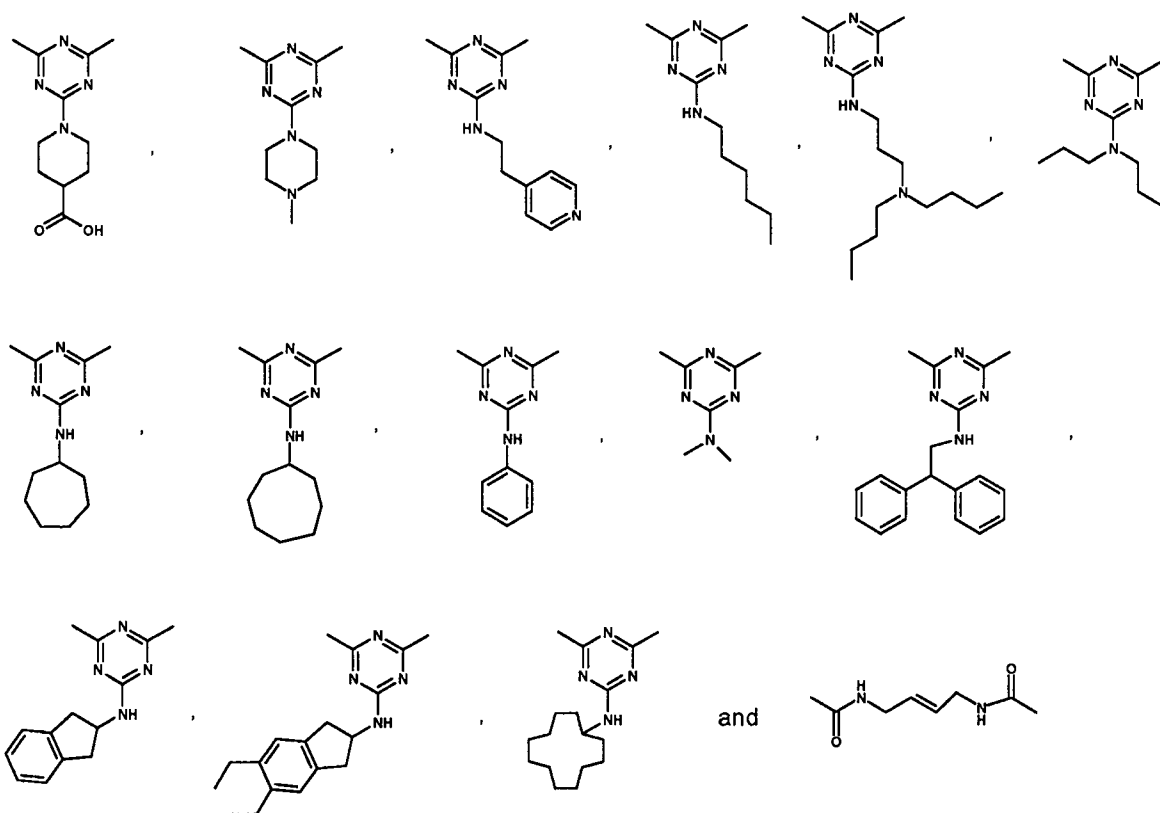
Another aspect of the present invention provides compounds of formula (Ia):



(Ia)

or tautomers, or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof,  
wherein A is selected from:





In another embodiment, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease or mucosal hydration.

A preferred embodiment of the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or allergic condition selected from cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis.

It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention. Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments. It is understood by those skilled in the art that combinations of substituents where not possible are not an aspect of the present invention.



Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations, such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

Especially preferred specific compounds of formula (I) are those described hereinafter in the Examples.

The compounds represented by formula (I) may be capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound of formula (I) include those of inorganic acids, e.g., hydrohalic acids, such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid or hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, e.g., aliphatic monocarboxylic acids, such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid and butyric acid; aliphatic hydroxy acids, such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid; dicarboxylic acids, such as maleic acid or succinic acid; aromatic carboxylic acids, such as benzoic acid, *p*-chlorobenzoic acid, diphenylacetic acid, para-biphenyl benzoic acid or triphenylacetic acid; aromatic hydroxy acids, such as *o*-hydroxybenzoic acid, *p*-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid; cinnamic acids, such as 3-(2-naphthalenyl)propenoic acid, para-methoxy cinnamic acid or para-methyl cinnamic acid; and sulfonic acids, such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. These salts may be prepared from compounds of formula (I) by known salt-forming procedures.

Compounds of formula (I) which may contain acidic, e.g., carboxyl, groups, are also capable of forming salts with bases, in particular, pharmaceutically acceptable bases, such as those well-known in the art; suitable such salts include metal salts, particularly alkali metal or alkaline earth metal salts, such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts; or salts with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases, such as ethanolamines, benzylamines or pyridine. These salts may be prepared from compounds of formula (I) by known salt-forming procedures.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallisation may be isotopically substituted e.g. D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetone or d<sub>6</sub>-DMSO.

Compounds of formula I in free form may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

Some compounds of the invention contain at least one asymmetric carbon atom and thus they exist in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic mixtures. In cases where additional asymmetric centres exist the present invention also embraces both individual optically active isomers as well as mixtures, e.g. diastereomeric mixtures, thereof.

The invention includes all such forms, in particular the pure isomeric forms. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or; by stereospecific or asymmetric syntheses. Since the compounds of the invention are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1 %, more suitably at least 5% and preferably from 10 to 59% of a compound of the invention.

The invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen e.g.  $^2\text{H}$  and  $^3\text{H}$ , carbon e.g.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{14}\text{C}$ , chlorine e.g.  $^{36}\text{Cl}$ , fluorine e.g.  $^{18}\text{F}$ , iodine e.g.  $^{123}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$ , nitrogen e.g.  $^{13}\text{N}$  and  $^{15}\text{N}$ , oxygen e.g.  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  and  $^{18}\text{O}$ , and sulfur e.g.  $^{35}\text{S}$ .

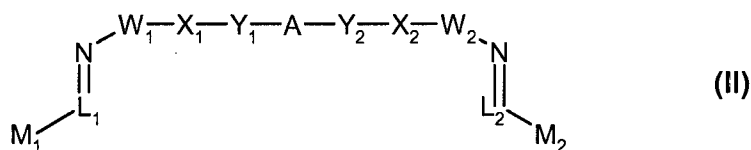
Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium ( $^3\text{H}$ ) and carbon-14 ( $^{14}\text{C}$ ) are particularly useful for this purpose in

view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium ( $^2\text{H}$ ) may afford certain therapeutic advantages that result from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , and  $^{13}\text{N}$  can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labelled compounds of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying examples using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously used.

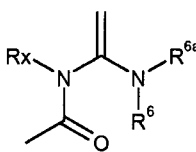
Tautomers are one of two or more structural isomers that exist in equilibrium and are readily converted from one isomeric form to another.

Examples of tautomers include but are not limited to those described in the claims and also include compounds of formula (II):



where

$\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{W}_1$ ,  $\text{W}_2$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{A}$  are as described hereinbefore; and

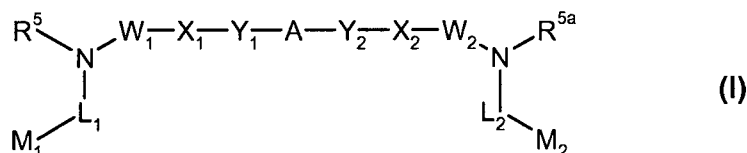
$\text{L}_1$  and  $\text{L}_2$  are , where  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^6$  and  $\text{R}^{6a}$  are independently selected from H,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl-carboxy,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl-alkoxy,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -haloalkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -carbocyclic group,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkylcarbonyl,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkoxycarbonyl, nitro, cyano, a  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, a 4- to 14-membered heterocyclic group, a  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl substituted by a 4- to 14-membered heterocyclic group, and a  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl substituted by a  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term "solvate" is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, e.g., ethanol. The term "hydrate" is employed when said solvent is water.

26

**Synthesis**

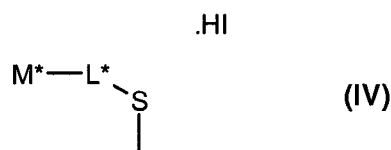
An embodiment of the present invention provides a process for the preparation of compounds of formula (I):



or tautomers, or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

$\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{NR}^{5a}$ ,  $\text{W}_1$ ,  $\text{W}_2$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$ , and  $\text{A}$  are as defined hereinbefore, which comprises the steps of:

(i) reacting a compound of formula (IV)



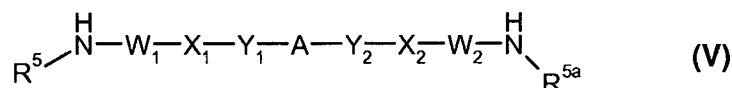
wherein

$\text{M}^*$  is  $\text{M}_1$  or  $\text{M}_2$ ;

$\text{L}^*$  is  $\text{L}_1$  or  $\text{L}_2$ ; and

$\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$  and  $\text{T}$  are as hereinbefore defined,

with compounds of formula (V):



wherein  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{W}_1$ ,  $\text{W}_2$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{A}$  are hereinbefore defined,

optionally in the presence of a base, e.g., an organic base; and in an organic solvent, e.g., a non-protic dipolar solvent; and

(ii) recovering the resultant compound of formula (I), in free or pharmaceutically acceptable salt form.

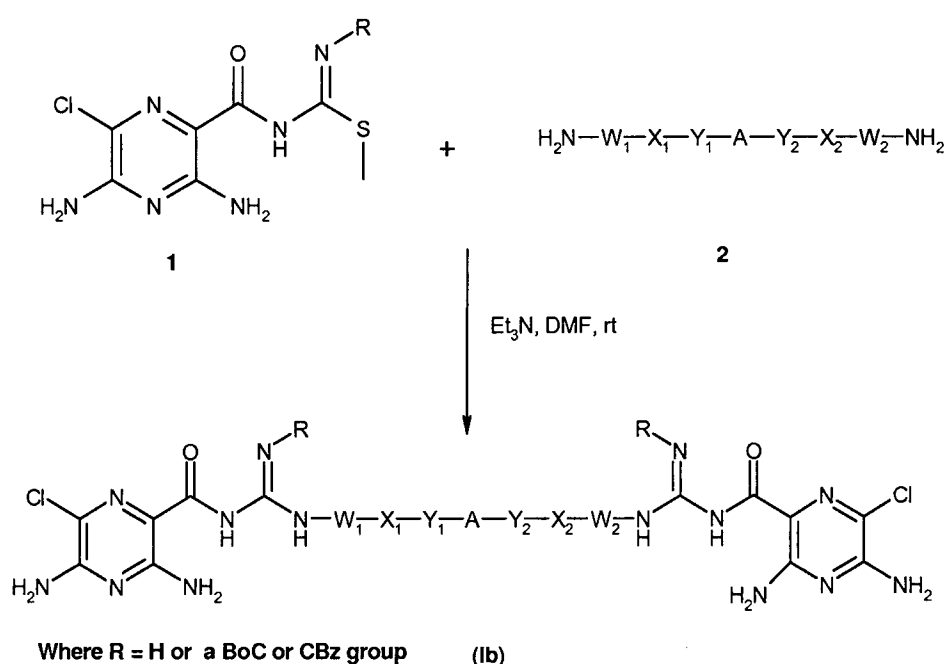
The compounds of formula (I) can be prepared, e.g., using the reactions and techniques described below and in the Examples. The reactions may be performed in a solvent appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformations being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the molecule should be consistent with the

transformations proposed. This will sometimes require a judgment to modify the order of the synthetic steps or to select one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention.

The various substituents on the synthetic intermediates and final products shown in the following reaction schemes can be present in their fully elaborated forms, with suitable protecting groups where required as understood by one skilled in the art, or in precursor forms which can later be elaborated into their final forms by methods familiar to one skilled in the art. The substituents can also be added at various stages throughout the synthetic sequence or after completion of the synthetic sequence. In many cases, commonly used functional group manipulations can be used to transform one intermediate into another intermediate, or one compound of formula (I) into another compound of formula (I). Examples of such manipulations are conversion of an ester or a ketone to an alcohol; conversion of an ester to a ketone; interconversions of esters, acids and amides; alkylation, acylation and sulfonylation of alcohols and amines; and many others. Substituents can also be added using common reactions, such as alkylation, acylation, halogenation or oxidation. Such manipulations are well-known in the art, and many reference works summarize procedures and methods for such manipulations. Some reference works which gives examples and references to the primary literature of organic synthesis for many functional group manipulations, as well as other transformations commonly used in the art of organic synthesis are *March's Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); and *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). It will also be recognized that another major consideration in the planning of any synthetic route in this field is the judicious choice of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in this invention. Multiple protecting groups within the same molecule can be chosen such that each of these protecting groups can either be removed without removal of other protecting groups in the same molecule, or several protecting groups can be removed using the same reaction step, depending upon the outcome desired. An authoritative account describing many alternatives to the trained practitioner is Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

Generally, compounds described in the scope of this patent application can be synthesized by the routes described in Scheme 1 and Scheme 2 and the Examples.

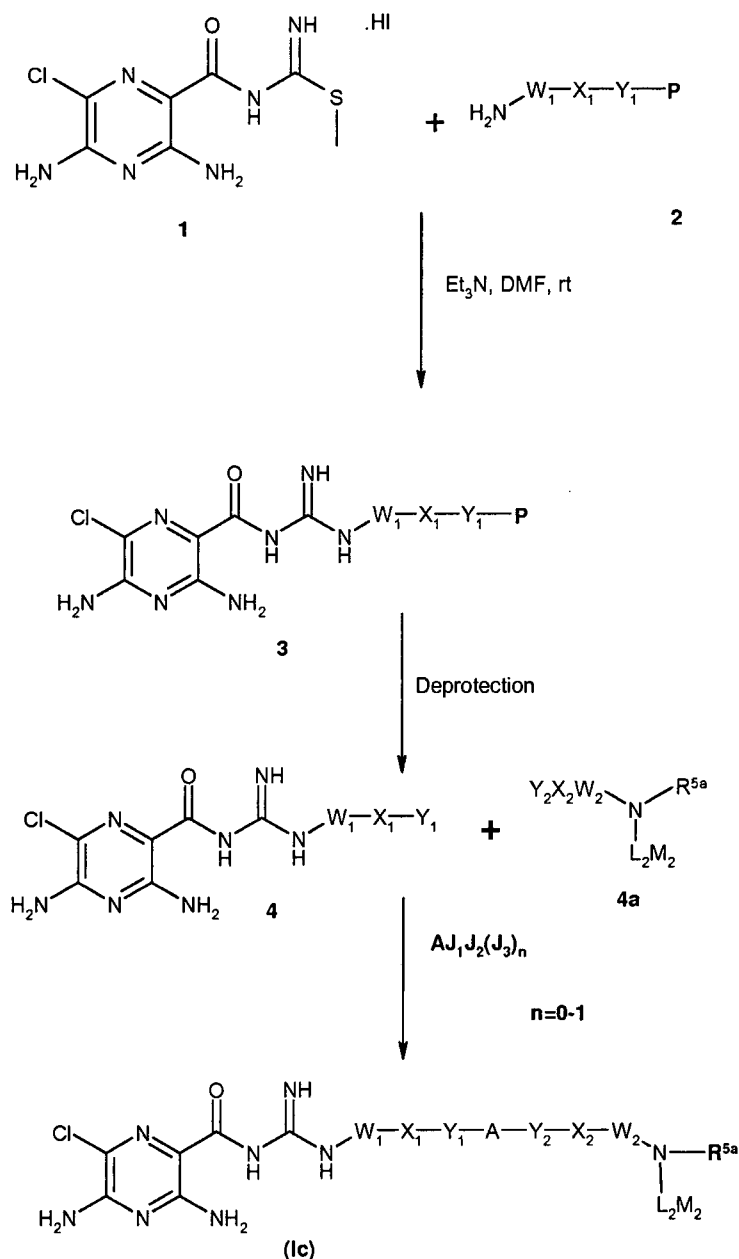
In Scheme 1, compounds of formula (Ib) can be prepared according to the processes described by Cragoe et al., *J Med Chem*, Vol. 10, pp. 66-73 (1967); and European Patent EP 0 017 152 and U.S. Patent No. 3,544,571. For instance, intermediate 1 (R=H) can be reacted with intermediate 2, where A is as defined hereinbefore, in the presence of triethylamine in organic solvent to provide compound (Ib) as the free base. The free base can then be converted to a salt form by treatment with an appropriate acid. Alternatively the coupling reaction may be performed in the presence of a BoC or CBz protection. Intermediates can be prepared from methods known by those skilled in the art or are commercially-available.

**Scheme 1**

Compounds of formula (Ic) can also be prepared according to Scheme 2, where  $Y_1$  or  $X_1$  in intermediate 2 contains a primary or secondary amine protected by group P by reacting intermediate 1 with a mono protected diamine (intermediate 2) in the presence of triethylamine in organic solvent to provide intermediate 3. Subsequent deprotection of intermediate 3 using conventional deprotection techniques affords Intermediate 4. Intermediate 4 may be reacted with  $AJ_1J_2(J_3)_n$  and intermediate 4a, where  $Y_2$  or  $X_2$  in intermediate 4a contains a primary or secondary amine, to provide compound (Ic). Where  $n=1$ , A may be additionally substituted to provide compound (Ic). A,  $Y_2$ ,  $X_2$ ,  $W_2$ ,  $L_2$ ,  $R^5$ , and  $M_2$  are hereinbefore defined. P represents a standard amine protecting group, e.g., Boc, CBz, acetate and deprotection is by standard means.  $J_1$ ,  $J_2$  and  $J_3$  in conjunction with group A independently provide functionality capable of reacting with amines, e.g., halogen,

thioether, carboxylic acid, isocyanate, sulfonyl chlorides, aldehydes and ketones. In either case intermediate 1 may also be protected by a suitable N protecting group, e.g., Boc, CBz utilising methods known in the literature and by those skilled in the art.

### Scheme 2



Compounds of formula (I), in free form, may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manners understood by those skilled in the art. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula (I) can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as stereoisomers, may be obtained in

30

a conventional manner, e.g., by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g., optically active, starting materials.

#### Pharmacological activity

Having regard to their blockade of the epithelial sodium channel (ENaC), compounds of formula (I), in free or pharmaceutically acceptable salt form, hereinafter alternately referred to as "agents of the invention", are useful in the treatment of conditions which respond to the blockade of the epithelial sodium channel, particularly conditions benefiting from mucosal hydration.

Diseases treatable by blockade of the epithelial sodium channel, include diseases associated with the regulation of fluid volumes across epithelial membranes. For example, the volume of airway surface liquid is a key regulator of mucociliary clearance and the maintenance of lung health. The blockade of the epithelial sodium channel will promote fluid accumulation on the mucosal side of the airway epithelium thereby promoting mucus clearance and preventing the accumulation of mucus and sputum in respiratory tissues (including lung airways). Such diseases include respiratory diseases, such as cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, respiratory tract infections (acute and chronic; viral and bacterial) and lung carcinoma. Diseases influenced by blockade of the epithelial sodium channel also include diseases other than respiratory diseases that are associated with abnormal fluid regulation across an epithelium, perhaps involving abnormal physiology of the protective surface liquids on their surface, e.g., xerostomia (dry mouth) or keratoconjunctivitis sicca (dry eye). Furthermore, blockade of the epithelial sodium channel in the kidney could be used to promote diuresis and thereby induce a hypotensive effect.

Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

Cystic fibrosis includes disease of the lung, including atypical, mild, moderate, and severe cystic fibrosis lung disease, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular, other inhaled drug therapy. Cystic fibrosis also includes disease of other organ systems affected by cystic fibrosis, e.g., the nasal sinuses, gastrointestinal tract, and reproductive tract.

31

Chronic obstructive pulmonary disease includes chronic bronchitis or dyspnea associated therewith, emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular, other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or phthinoid bronchitis.

Asthma includes both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma, mild asthma, moderate asthma, severe asthma, bronchitic asthma, exercise-induced asthma, occupational asthma and asthma induced following bacterial infection. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g., of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g., of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e., therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, e.g., anti-inflammatory (e.g., corticosteroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may, in particular, be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognized asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterized by asthma attack, e.g., between the hours of about 4-6 am, i.e., at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

The suitability of epithelial sodium channel blocker as a treatment of a disease benefiting from mucosal hydration, may be tested by determining the inhibitory effect of the channel blocker on ENaC in a suitable cell-based assay. For example single cells or confluent epithelia, endogenously expressing or engineered to overexpress ENaC can be used to assess channel function using electrophysiological techniques or ion flux studies. See methods described in: Hirsh et al., *J Pharm Exp Ther* (2004); Moody et al., *Am J Physiol Cell Physiol* (2005).



Epithelial sodium channel blockers, including the compounds of formula (I), are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with other drug substances, such as anti-inflammatory, bronchodilatory, anti-infective, chloride-secretagogue, alternative mucokinetic, antihistamine or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of cystic fibrosis, asthma or obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, e.g., as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

The epithelial sodium channel blocker may be mixed with the other drug substance in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of epithelial sodium channel blocker with inhaled osmotic agents (e.g. hypertonic saline, dextran, mannitol, xylitol). Furthermore, combination with modifiers of the function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) are included in the invention. CFTR includes normal or "wild-type" CFTR and also mutated CFTR (e.g.  $\Delta F508$ CFTR,  $G551D$ CFTR). Modifiers of CFTR function refer to both potentiators of CFTR channel function and also compounds that correct the misfolding and trafficking defect observed with Class 3 mutations of CFTR e.g., those described in 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 and US 2005/0176761.

In addition, combination with suitable mucokinetic agents with distinct modes of action such as purinergic P2-receptor agonists (e.g. INS 37217), activators of alternative chloride channels (e.g. Moli-1901 [duramycin], SPI-8811), activators of a basolateral potassium conductance such as HiK1 (e.g. EBIO, DCEBIO) are included in this invention.

Combination with suitable anti-infective agents such as macrolide antibiotics (e.g. tobramycin, azithromycin) an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine, anti-tussive, antibiotic or DNase drug substance, said epithelial sodium channel blocker and said drug substance being in the same or different pharmaceutical composition. Suitable DNase drug substances include dornase alfa (Pulmozyme™), a highly-purified solution of recombinant

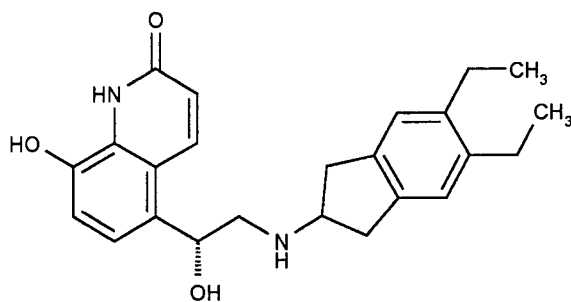
3

human deoxyribonuclease I (rhDNase), which selectively cleaves DNA. Dornase alfa is used to treat cystic fibrosis.

Other useful combinations of epithelial sodium channel blockers with anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g., CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists, such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D; Takeda antagonists, such as *N*-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methyl-phenyl)-5*H*-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-*N,N*-dimethyl-2*H*-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770); and CCR-5 antagonists described in USP 6,166,037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular, glucocorticosteroids, such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in 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 and WO 04/26248; LTD4 antagonists, such as montelukast and zafirlukast; PDE4 inhibitors, such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (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), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 and WO 04/037805; adenosine A2B receptor antagonists such as those described in WO 02/42298; and beta-2 adrenoceptor agonists, such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of

WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula:



corresponding to indacaterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of WO 04/16601, and also compounds of EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 and WO 04/108676.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular, ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226 (Chiesi), and glycopyrrolate, but also those described in 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 and WO 04/05285.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists such as those disclosed in USP 2004/0167167, WO 04/74246 and WO 04/74812.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

In accordance with the foregoing, the invention also provides as a further aspect a method for the treatment of a condition responsive to blockade of the epithelial sodium channel, e.g.,

diseases associated with the regulation of fluid volumes across epithelial membranes, particularly an obstructive airways disease, which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof a compound of formula (I), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition responsive to blockade of the epithelial sodium channel, particularly an obstructive airways disease, e.g., cystic fibrosis and COPD.

The agents of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, e.g., in the form of a tablet or capsule; parenterally, e.g., intravenously; by inhalation, e.g., in the treatment of an obstructive airways disease; intranasally, e.g., in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin; or rectally. In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic agent, such as an anti-inflammatory, broncho-dilatory, antihistamine or anti-tussive drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g., patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, e.g., a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant, such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art, such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants, such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents, such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I) having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture, e.g., magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I) either

dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent, such as ethanol or propylene glycol and a stabilizer, which may be a surfactant.

Further aspects of the invention include:

- (a) a compound of formula (I) in inhalable form, e.g., in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g., micronised form;
- (b) an inhalable medicament comprising a compound of formula (I) in inhalable form;
- (c) a pharmaceutical product comprising a compound of formula (I) in inhalable form in association with an inhalation device; and
- (d) an inhalation device containing a compound of formula I in inhalable form.

Dosages of compounds of formula (I) employed in practising the present invention will of course vary depending, e.g., on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005-10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05-100 mg.

#### Pharmaceutical Use and Assay

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, hereinafter referred to alternatively as "agents of the invention", are useful as pharmaceuticals. In particular, the compounds have good ENaC blocker activity and may be tested in the following assays.

##### *Cell culture*

Human Bronchial Epithelial cells (HBECs) (Cambrex) were cultured under air-liquid interface conditions to provide a well differentiated mucociliary phenotype.

HBECs were cultured using a modification of the method described by Gray and colleagues (Gray et al., 1996). Cells were seeded in plastic T-162 flasks and were grown in bronchial epithelial cell growth medium (BEGM; Cambrex) supplemented with bovine pituitary extract (52 µg/ml), hydrocortisone (0.5 µg/ml), human recombinant epidermal growth factor (0.5 ng/ml), epinephrine (0.5 µg/ml), transferrin (10 µg/ml), insulin (5 µg/ml), retinoic acid (0.1 µg/ml), triiodothyronine (6.5 µg/ml), gentamycin (50 µg/ml) and amphotericin B (50 ng/ml). Medium was changed every 48 hours until cells were 90% confluent. Cells were then passaged and seeded ( $8.25 \times 10^4$  cells/insert) on polycarbonate Snapwell inserts (Costar) in differentiation media containing 50% DMEM in BEGM with the same supplements as above

but without triiodothyronine and a final retinoic acid concentration of 50 nM (all-trans retinoic acid). Cells were maintained submerged for the first 7 days in culture, after which time they were exposed to an apical air interface for the remainder of the culture period. At this time, media was changed to DMEM:F12 media containing 2% v/v Ultrosor G for the remainder of culture. Amphotericin B was removed from all media 3 feeds prior to use in the Ussing Chambers. Cells were used between days 7 and 21 after establishment of the apical-air interface. At all stages of culture, cells were maintained at 37°C in 5% CO<sub>2</sub> in an air incubator.

#### *Short circuit current (ISC) measurements*

Snapwell inserts were mounted in Vertical Diffusion Chambers (Costar) and were bathed with continuously gassed Ringer solution (5% CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub>; pH 7.4) maintained at 37°C containing (in mM): 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 3.3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.2 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgCl<sub>2</sub>, and 10 glucose. The solution osmolarity was between 280 and 300 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O for all physiological salt solutions used. Cells were voltage clamped to 0 mV (model EVC4000; WPI). RT was measured by applying a 1- or 2-mV pulse at 30-s intervals and calculating RT by Ohm's law. Data were recorded using a PowerLab workstation (ADInstruments).

Test compounds were prepared as a 10 mM stock solution in DMSO (95%). Serial 3-fold dilutions were freshly prepared in an appropriate vehicle (distilled H<sub>2</sub>O or Ringers solution). The initial concentration was added to the apical chamber as a 1000x concentrate in 5 µl, resulting in a final 1x concentration the 5 ml volume of the Ussing chamber. Subsequent additions of compound were added in a 3.3 µl volume of the 1000x serially diluted stock solution. At the completion of the concentration-response experiment, amiloride (10 µM) was added into the apical chamber to enable the total amiloride-sensitive current to be measured. An amiloride control IC<sub>50</sub> was established at the start of each experiment.

Results are expressed as the mean % inhibition of the amiloride-sensitive ISC. Concentration-response curves were plotted and IC<sub>50</sub> values generated using GraphPad Prism 3.02. Cell inserts were typically run in duplicate and the IC<sub>50</sub> calculated on the mean % inhibition data.

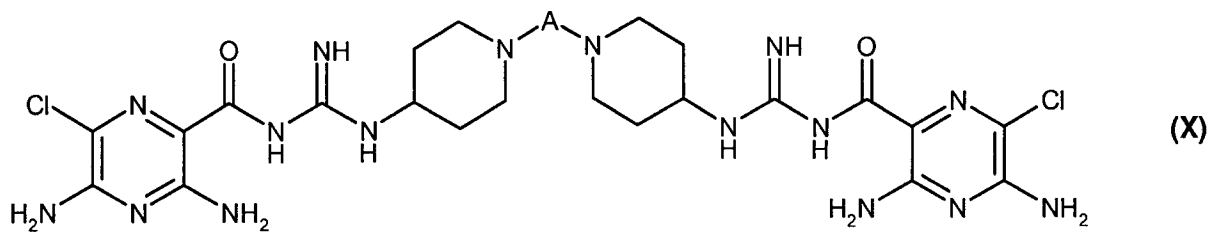
Compounds of the Examples, herein below, generally have IC<sub>50</sub> values in the data measurements described above below 10 µM. For example, the compounds of Examples 2,

4, 7 , 13 and 23 have IC<sub>50</sub> values of 0.0015, 0.010, 0.006, 0.001 and 0.0016 μM, respectively.

The invention is illustrated by the following Examples.

EXAMPLES

Compounds of formula (I) which are also of formula (X):

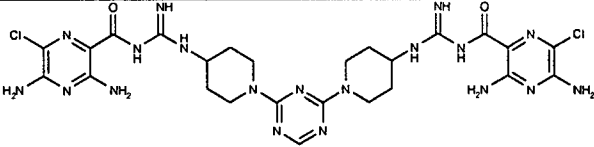
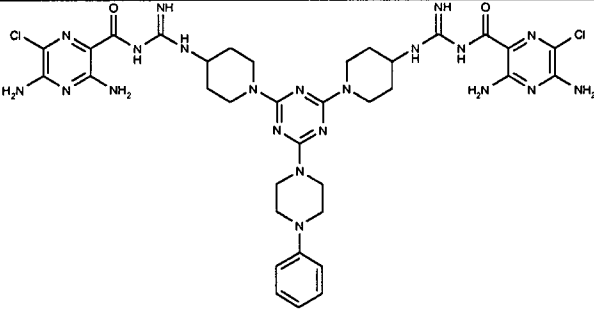
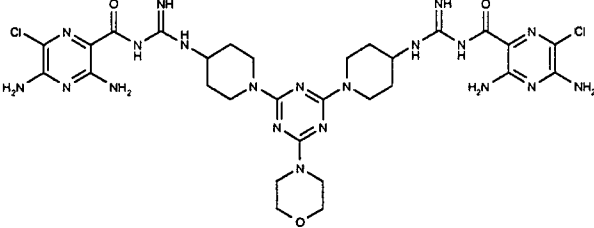
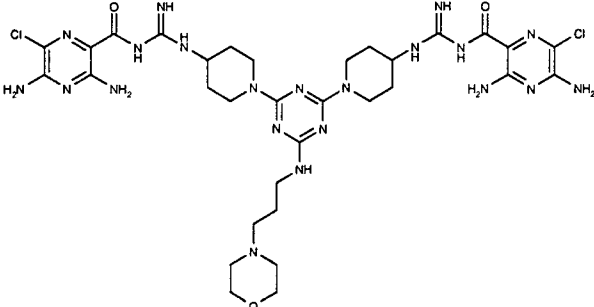
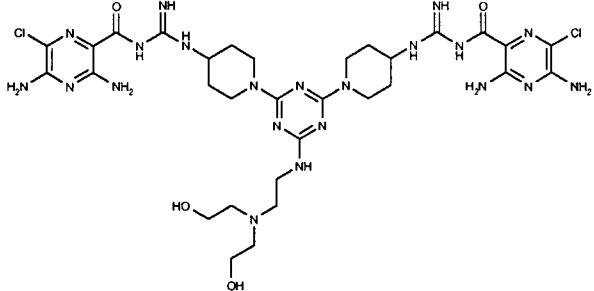
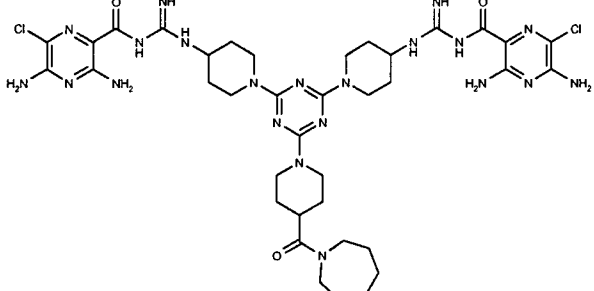


are shown in Table 1 below, the method of preparation being described hereinafter.

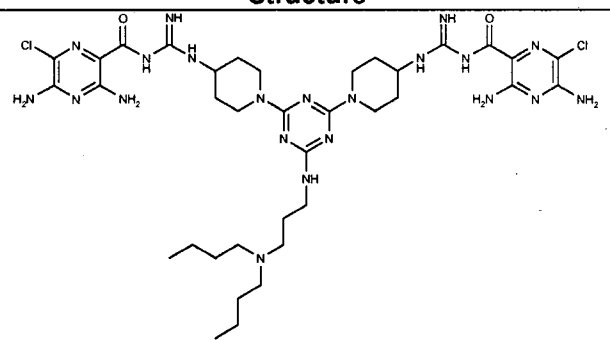
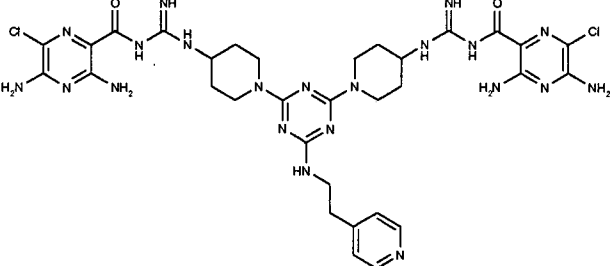
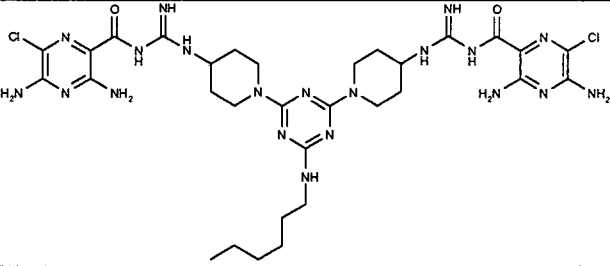
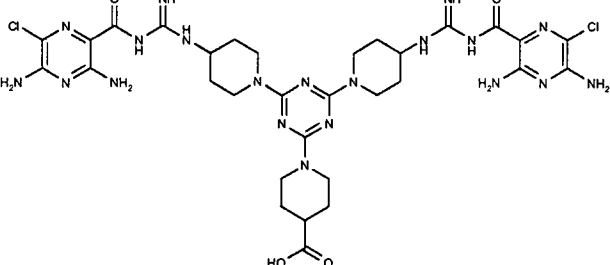
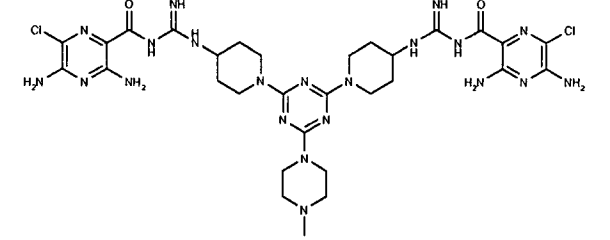
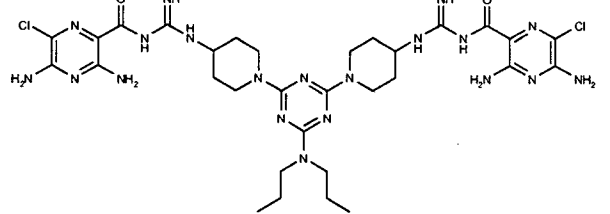
Table 1

| Ex. | Structure | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> or [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|-----------|---------------------------------------------------|
| 1   |           | 813                                               |
| 2   |           | 785                                               |
| 3   |           | 819                                               |
| 4   |           | 378 [M+2H] <sup>2+</sup>                          |
| 5   |           | 739                                               |
| 6   |           | 651                                               |

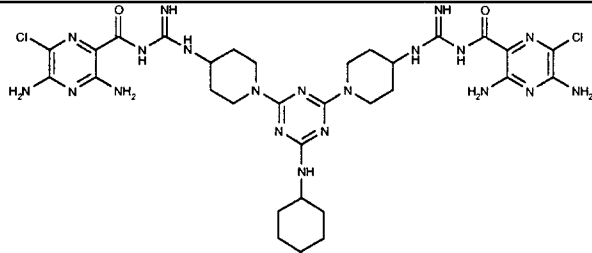
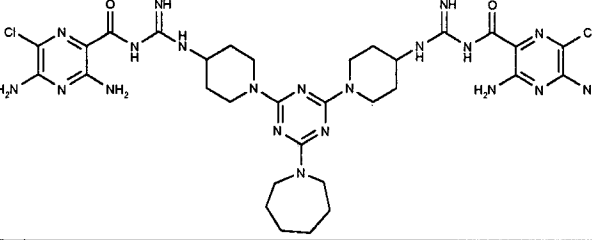
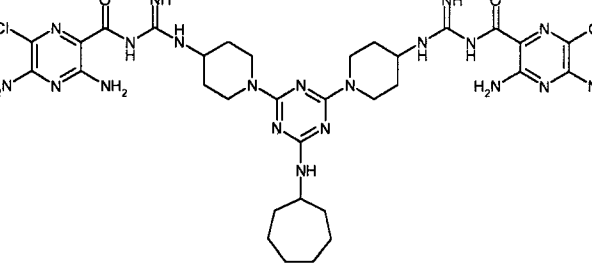
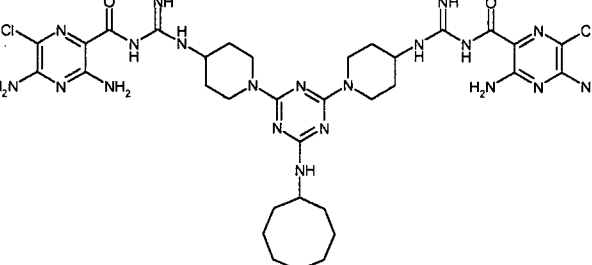
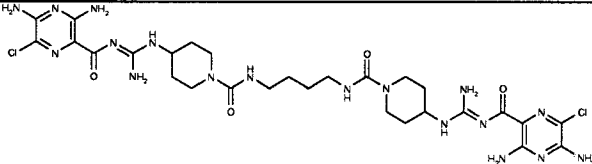
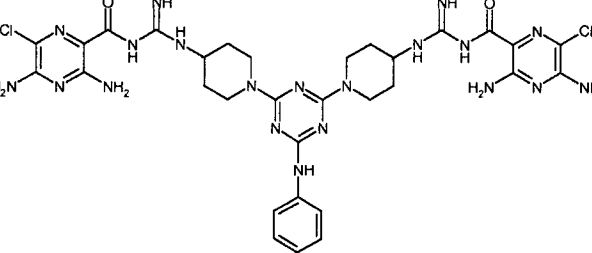
34

| Ex. | Structure                                                                            | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> or [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 7   |    | 701                                               |
| 8   |    | 432 [M+2H] <sup>2+</sup>                          |
| 9   |   | 787                                               |
| 10  |  | 846                                               |
| 11  |  | 849                                               |
| 12  |  | 910                                               |

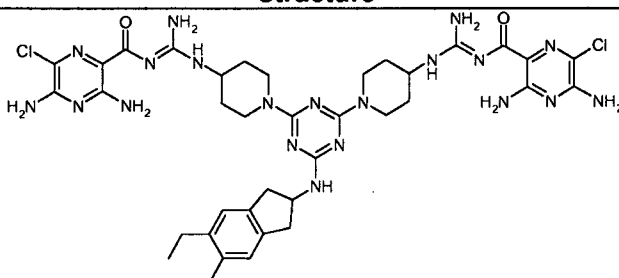
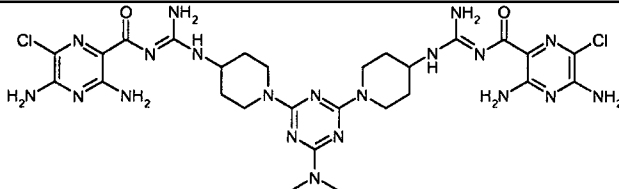
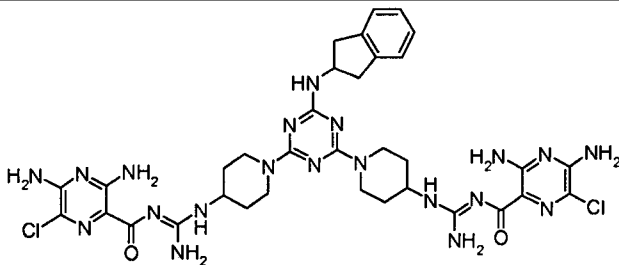
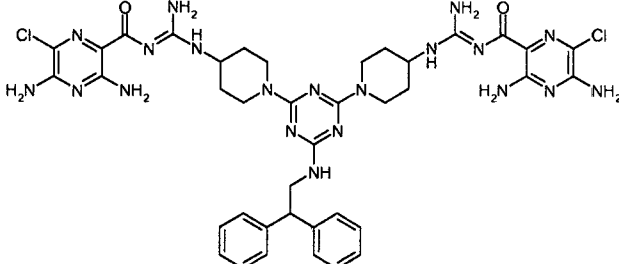
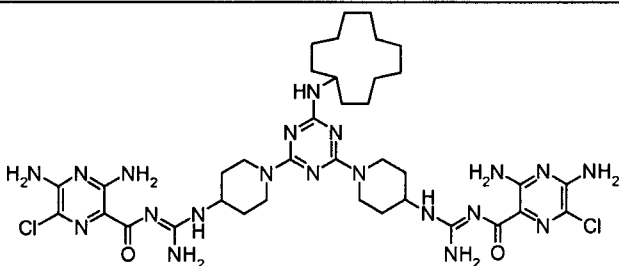
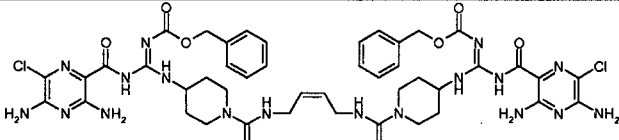
40

| Ex. | Structure                                                                            | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> or [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 13  |    | 887                                               |
| 14  |    | 824                                               |
| 15  |   | 801                                               |
| 16  |  | 829                                               |
| 17  |  | 800                                               |
| 18  |  | 801                                               |

al

| Ex. | Structure                                                                            | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> or [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 19  |    | 799                                               |
| 20  |    | 800                                               |
| 21  |   | 813                                               |
| 22  |  | 827                                               |
| 23  |  | 765                                               |
| 24  |  |                                                   |

WZ

| Ex. | Structure                                                                            | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> or [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 25  |    | 890                                               |
| 26  |    | 745                                               |
| 27  |   | 833                                               |
| 28  |  | 898                                               |
| 29  |  | 442 [M+2H] <sup>2+</sup>                          |
| 30  |  | 1031                                              |

VB

General Conditions

Mass spectra are run on an open access Waters 600/ZQ HPLC/Mass Spectrometer system using electrospray ionization.  $[M+H]^+$  and  $[M+2H]^{2+}$  refer to monoisotopic molecular weight.

|       |                                                                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCM   | dichloromethane                                                                                         |
| DIPEA | diisopropylethylamine                                                                                   |
| DMF   | dimethylformamide                                                                                       |
| DMSO  | dimethyl sulfoxide                                                                                      |
| EtOAc | ethyl acetate                                                                                           |
| EtOH  | ethanol                                                                                                 |
| HATU  | dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylene]-dimethyl-ammonium; hexafluorophosphate |
| IPA   | <i>iso</i> -propanol                                                                                    |
| MeCN  | acetonitrile                                                                                            |
| MeOH  | methanol                                                                                                |
| NMP   | N-methylpyrrolidone                                                                                     |
| TEA   | triethylamine                                                                                           |
| TFA   | trifluoroacetic acid                                                                                    |
| THF   | tetrahydrofuran                                                                                         |

Where salt forms of compounds are specified, the stoichiometry of the counterion is omitted. The skilled person will appreciate that the compound is not limited to the mono salt form and that it may exist as a disalt, trisalt or other compound:counterion stoichiometries.

**Example 1**    **N,N'-(1,1'-(1,4-phenylenebis(methylene))bis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrobromide**

**Step 1:** Benzyl (1,1'-(1,4-phenylenebis(methylene))bis(azanediyl))bis (oxomethylene) bis(piperidine-4, 1-diyl))bis(azanediyl)bis((3,5-diamino-6-chloro pyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate

To a suspension of (4-carboxymethyl-phenyl)-acetic acid (0.5 g, 2.57 mmol) in dry DCM (10 mL) under an inert atmosphere of nitrogen is added TEA (0.7 mL, 5.14 mmol) followed by diphenylphosphoryl azide (1.1 mL, 5.14 mmol). After stirring at reflux for 2 hours,

the mixture is treated with a solution of benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(piperidin-4-ylamino)methylenecarbamate (Intermediate C) (1.72 g, 3.9 mmol) and TEA (0.7 mL, 5.14 mmol) in DCM/DMF (10 mL). The resulting mixture is heated at 38°C overnight and then allowed to cool to room temperature. The solvent is removed *in vacuo* and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 9:1 DCM/MeOH affords the title compound.

**Step 2:** N,N'-(1,1'-(1,4-phenylenebis(methylene))bis(azanediyl)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrobromide

A suspension of benzyl (1,1'-(1,4-phenylenebis(methylene))bis(azanediyl)bis(oxomethylene) bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis((3,5-diamino-6-chloro pyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate (step 1) (0.2 g, 0.18 mmol) in 33% HBr in acetic acid (5 mL) is heated at 45°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the crude is treated slowly with water (approx. 20 mL) until a solid precipitates. The solid is collected by filtration and washed with water, MeOH and ether to afford the title compound.  $[M+H]^+$  813

**Example 2** N,N'-(1,1'-(1,4-phenylenebis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrobromide

This compound is prepared analogously to Example 1 by replacing 1,4-bis-isocyanatomethyl-benzene (prepared *in situ*) with 1,4-phenylenediisocyanate.  $[M+H]^+$  785

**Example 3** N,N'-(1,1'-(cyclohexane-1,3-diylbis(methylene))bis(azanediyl)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)trifluoroacetate

This compound is prepared analogously to Example 1 by replacing 1,4-bis-isocyanatomethyl-benzene (prepared *in situ*) with 1,3-bis-isocyanatomethyl-cyclohexane.  $[M+H]^+$  819

**Example 4** N,N'-(1,1'-(1,4-phenylene)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrochloride

45

Step 1: tert-butyl (1,1'-(1,4-phenylene)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediy)bis((3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate

A stirred suspension of [4-(4-amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone dihydrochloride (Intermediate D) (1.1 g, 3.32 mmol) in DMF (27.5 ml) is treated with TEA (8.5 ml) and then stirred at room temperature.. Intermediate A (2.5 g, 6.99 mmol) is added and the resulting mixture is heated at 60 °C for 2 days. The reaction mixture is then filtered whilst still warm under vacuum and the resulting solid is dried under vacuum to afford the product as a white solid,  $[M+H]^+$  955

Step 2

The product from step 1 is suspended in 4.0 HCl in 1,4-dioxane (2.15 ml, 8.6 mmol) and 1,4 dioxane (1mL) at room temperature for 2 days. The solvent is removed *in vacuo* and the solid is freeze dried to afford the title compound.  $[M+H]^+$  755.

**Example 5** N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediy)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)

A solution of 3,5-diamino-6-chloro-N-(N-piperidin-4-ylcarbamidoyl)pyrazine-2-carboxamide hydrochloride (Intermediate E) (8.0 g, 20.7 mmol) and dry DIPEA (25 mL) in DMF (80 mL) is cooled to 0°C and treated with a solution of trichlorotriazine (1.9 g, 10.4 mmol) in DMF (20 mL). After stirring at 0°C for 1 hour, the reaction mixture is allowed to warm to room temperature overnight. The mixture is then treated with MeCN (500 mL) added dropwise whilst stirring vigorously over 1 hour. The resulting fine suspension is collected by filtration under vacuum and washed with MeCN (2 x 250 mL). The solid is then sonicated in MeCN at 0°C, filtered and dried under vacuum to afford the title compound.  $[M+H]^+$  739

**Example 6** N,N'-(1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)bis(azanediy))bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrochloride

Step 1: tert-Butyl (1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)bis(azanediy))bis((3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate hydrochloride

A suspension of bis(4-aminopiperidin-1-yl)methanone (Intermediate F) (43 mg, 0.11 mmol) and Intermediate A (90 mg, 0.25 mmol) in DMF (1.5 mL) is treated with TEA

46

- 34 -

(100 mg, 1.0 mmol) and heated at 70°C for 48 hours. Purification of the reaction mixture by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% HCl) affords the title compound in solution is 30 ml eluent (acetonitrile in water – 0.1% HCl).  $[M+H]^+$  850

**Step 2:** N,N'-(1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)bis(azanediyl)) bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) hydrochloride

tert-Butyl (1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)bis(azanediyl))bis((3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate hydrochloride (0.25 mmol) in 30 mL eluent (acetonitrile in water – 0.1% HCl) is treated with TFA (4 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 3 days. The solvent is removed *in vacuo* and purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% HCl) affords the title compound.  $[M+H]^+$  651

**Example 7** N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl) bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)hydrochloride

This compound is prepared analogously to Example 6 by replacing bis(4-aminopiperidin-1-yl)methanone .4HCl (Intermediate F) with 1,1'-(1,3,5-triazine-2,4-diyl)dipiperidin-4-amine. 4HCl.  $[M+H]^+$  701

**Example 8** N,N'-(1,1'-(6-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)acetate

A solution of N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 5) (0.25 g, 0.34 mmol) in DMF (2 mL) is treated with N-phenylpiperazine (0.275 g, 1.70 mmol) and stirred at 30°C overnight. MeCN (3 mL) is added dropwise to the stirred mixture and the resulting yellow precipitate is collected by filtration. The precipitate is dissolved in MeOH and dry loaded onto silica. Purification by flash chromatography on silica eluting with 1:MeOH/DCM -4% NH<sub>3</sub> yields a solid which is further purified by recrystallisation from acetic acid/EtOH to afford the title compound.  $[M+2H]^{2+}$  432

**Example 9** N,N'-(1,1'-(6-morpholino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)

42

This compound is prepared analogously to Example 8 by replacing N-phenylpiperazine with morpholine.  $[M+H]^+$  787

**Example 10** N,N'-(1,1'-(6-(3-morpholinopropylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)trifluoroacetate

A solution of N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 5) (0.15 mg, 20  $\mu$ mol) in NMP (0.5 mL) is treated with 3-(N-morpholino)propylamine (29 mg, 0.2 mmol) and then stirred at 50°C overnight. Purification by mass directed semi-preparative HPLC affords the title compound.  $[M+H]^+$  846

**Examples 11 to 22**

These compounds namely,

- N,N'-(1,1'-(6-(2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)ethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 11);
- N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepane-1-carbonyl)piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 12);
- N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutylamino)propylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 13);
- N,N'-(1,1'-(6-(2-(pyridin-4-yl)ethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 14);
- N,N'-(1,1'-(6-(hexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 15);
- 1-(4,6-bis(4-(3-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)guanidino)piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid trifluoroacetate (Example 16);

W6

- N,N'-(1,1'-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 17);
- N,N'-(1,1'-(6-(dipropylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 18);
- N,N'-(1,1'-(6-(cyclohexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 19);
- N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) trifluoroacetate (Example 20);
- N,N'-(1,1'-(6-(cyclohexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) ) trifluoroacetate (Example 21); and
- N,N'-(1,1'-(6-(cyclooctylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 22),

are prepared analogously to Example 10 by replacing 3-(N-morpholino)propylamine with the appropriate amine.

**Example 23** N,N'-(1,1'-(Butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) hydrobromide

**Step 1:** N,N'-(1,1'-(Butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis((benzyloxycarbonylamino)methan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)

A mixture comprising benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido) (methylthio)methylenecarbamate (Intermediate B) (18.6 g, 45.0 mmol) and N,N'-(butane-1,4-diyl)bis(4-aminopiperidine-1-carboxamide) (Intermediate F) (6.3 g, 15.4 mmol) in DMF (420 mL) under an inert atmosphere of nitrogen is stirred at 50°C over 3 days. The reaction mixture is hot filtered, aminomethyl polystyrene (scavenger resin) is added and the mixture stirred at 50°C overnight. The resin is filtered and washed with DMF, the filtrate is then

up

concentrated *in vacuo* to give a solid residue which is re-dissolved up in the minimum quantity of DMF, and is added dropwise to a stirred MeCN solution at room temperature, producing a solid. This is filtered, washing with MeCN to afford the title compound as a solid.  $[M+H]^+$  1033

**Step 2:** N,N'-(1,1'-(Butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene) bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloro pyrazine-2-carboxamide) hydrobromide

N,N'-(1,1'-(Butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis((benzyloxycarbonylamino)methan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (646 mg) and 33% HBr in acetic acid (6 mL) in water (1.5 mL) is stirred at 50°C overnight. The solvent is removed *in vacuo* and the resulting crude residue is purified by recrystallisation from MeOH/IPA. The residue is further purified by triturating with MeOH/EtOH followed by MeOH/IPA to afford the title compound.  $[M+H]^+$  765

**Example 24** N,N'-(1,1'-(6-(phenylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbox amide)trifluoroacetate

A solution of 3,5-diamino-6-chloro-N-(N-piperidin-4-ylcarbamidoyl)pyrazine-2-carboxamide hydrochloride (Intermediate E) (200 mg, 0.52 mmol), (4,6-dichloro-[1,3,5]triazin-2-yl)-phenyl-amine (60 mg, 0.25 mmol) and DIPEA (205 mg, 1.6 mmol) in NMP (4 mL) is stirred at 35°C overnight. The reaction mixture is then added dropwise to MeCN and the resulting white solid is collected by filtration. The solid is dissolved in 1:1 MeCN:water (0.1 %TFA) (60 mL), cooled and allowed to stand for 4 days. The resulting suspension is filtered to afford the title compound as a solid.

**Example 25** N,N'-(1,1'-(6-(5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)

N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 5) (250 mg, 0.34 mmol) and 5,6-diethylindan-2-ylamine hydrochloride (225 mg, 1.00 mmol; see Prashad et al., *Org Process Res Dev*, Vol. 10, No. 1, pp. 135-141 (2006)) are suspended in DMF (1 ml) with DIPEA (350  $\mu$ l, 260 mg, 2.00 mmol) in a 0.5-2.0 ml Biotage microwave vial. The vial is sealed and, the reaction heated using microwave irradiation for 24 hours 60°C,

followed by 22.5 hours at 70°C. Precipitation by addition of the reaction mixture to acetonitrile (50 ml) affords a mixture of the title compound and N,N'-(1,1'-(6-(dimethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis (aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) as a grey solid. Purification by mass-directed preparative HPLC followed by trituration with diethyl ether affords the title compound as a pale yellow powder.  $[M+H]^+$  890

**Example 26** N,N'-(1,1'-(6-(Dimethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl)) bis(azanediyl)bis (aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide)

This compound is prepared as a by-product in the synthesis of Example 25.  
 $[M+H]^+$  745

**Examples 27-29**

These compounds namely,

- N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 27);
- N,N'-(1,1'-(6-(2,2-diphenylethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 28); and
- N,N'-(1,1'-(6-(cyclododecylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 29),

are prepared from N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl) bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) (Example 5) analogously to Example 25 by replacing 5,6-diethylindan-2-ylamine hydrochloride with the appropriate amine.

**Example 30** Benzyl (1,1'-(Z)-but-2-ene-1,4-diylbis(azanediyl)bis(oxomethylene)bis (piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis((3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate

51

A solution of ((Z)-4-phenoxy-carbonylamino-but-2-enyl)-carbamic acid phenyl ester (Intermediate J) (325 mg, 1.0 mmol), benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(piperidin-4-ylamino)methylenecarbamate (Intermediate C) (1.25 g, 2.2 mmol) and TEA (0.6 ml, 4.4 mmol) in DMF (4 ml) is heated at 60° C overnight. The mixture is treated with water and allowed to stand at room temperature for 10 minutes. IPA (20 ml) is added to the resulting solid and the mixture is filtered to afford the title compound as a solid.  $[M+H]^+$  1031

### Preparation of Intermediates

#### Intermediate A    **tert-Butyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(methylthio)methylene carbamate**

##### Step 1: Lithium 3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid

A stirred suspension of 3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (110 g, 542.9 mmol) in MeOH (500 mL) at 5-10°C (ice-bath) is treated dropwise with a suspension of lithium hydroxide (46.6 g, 1111 mmol) in water (500 mL). The reaction mixture is heated to 50°C for 5 hours then cooled to room temperature and stirred overnight. The resulting precipitate is collected by filtration and dried in a vacuum oven to afford the title compound as the lithium salt (di-hydrate).  $[M-Li]^+$  187

##### Step 2: tert-Butyl amino(methylthio)methylenecarbamate

A stirred suspension of S-methyl-iso-thiourea sulphate (10 g, 35.9 mmol) in toluene (75 mL) is treated with 4 M NaOH (15 mL) at room temperature. To the two-phase mixture is added di-tert.butyl dicarbonate (3.27 g, 15 mmol) in one portion. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour, then heated to 60°C overnight. The organic portion is separated, washed with brine solution, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to a viscous oil, which crystallised under high vacuum to afford the title compound as a colourless solid.

##### Step 3: tert-Butyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(methylthio) methylene carbamate

A stirring suspension of lithium 3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid (22.6 g, 98.03 mmol) in DMF (400 mL) is treated portionwise with HATU (41 g, 107.83 mmol), under an inert atmosphere of nitrogen. The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours and then tert-butyl amino(methylthio)methylenecarbamate (20.5 g, 107.83 mmol) is added portion wise over a period of 10 minutes. The reaction mixture is

52

- 40 -

stirred at room temperature for a further 1.5 hours then heated to 50°C and stirred overnight. The resulting precipitate is hot filtered, washing with water and dried in a vacuum oven (40°C) overnight to afford the title compound.  $[M+H]^+$  361

**Intermediate B**      **Benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(methylthio)methylenecarbamate**

To a stirred solution of 1-(3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-2-methyl-isothiurea hydroiodide (Intermediate I) (50 g, 0.129 mol) in dry THF (1 L) is added TEA (18 mL, 0.129 mol), followed by N-(benzyloxycarbonyloxy)-succinimide (32.1 g, 0.129 mol). The reaction mixture is then heated to reflux (66°C) for 6 hours. The reaction is allowed to cool to room temperature, then concentrated *in vacuo* to a yellow solid. The crude is suspended in EtOAc (500 mL) and water (500 mL) and is triturated vigorously for a period of 30 minutes. The resulting suspension is filtered and dried in a vacuum oven (40°C) over  $P_2O_5$  to give the product as a pale yellow solid.  $[M+H]^+$  395

**Intermediate C**      **Benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(piperidin-4-ylamino)methylenecarbamate**

**Step 1:** tert-Butyl 4-(2-(benzyloxycarbonyl)-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)guanidino)piperidine-1-carboxylate

A suspension of benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(methylthio)methylenecarbamate (Intermediate B) (6.7 g, 17 mmol) and 4-amino-1-Boc-piperidine (4.1 g, 20.4 mmol) in dry THF (150 mL) is heated at reflux overnight. The solvent is removed *in vacuo* and a solid forms on concentration. The solid is separated and retained and the remaining mother liquor is concentrated to form a solid. The solid is partitioned between EtOAc and water and the organic portion is dried ( $MgSO_4$ ) and part concentrated *in vacuo* and then left to crystallise. The crystals are filtered and combined with the retained solid to afford the title product.  $[M+H]^+$  547

**Step 2:** Benzyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido)(piperidin-4-ylamino)methylenecarbamate

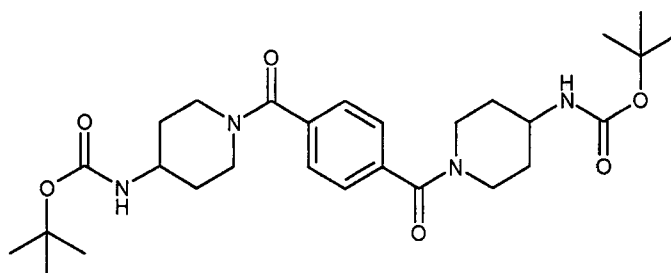
A suspension of tert-butyl 4-(2-(benzyloxycarbonyl)-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)guanidino)piperidine-1-carboxylate (*Step 1*) (6.3 g, 11.5 mmol) in dioxane (250 mL) and MeOH (small volume) is treated with 4 M HCl in dioxane (40 mL) and left to stir overnight at 40°C. The resulting suspension is filtered and the solid is partitioned between water (800 mL) and EtOAc (800 mL). 1 M NaOH is added to adjust the pH to pH 8 and the



organic portion is separated, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447

**Intermediate D**      **[4-(4-Amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone**

**Step 1:**



Under an inert atmosphere of nitrogen a solution of terephthaloyl chloride (50.7 g, 0.249 mol) in DMF (200 mL) is added slowly to a mixture of 4-(N-Boc-amino)piperidine (100 g, 0.499 mol) and triethylamine (104 mL, 0.749 mol) in DMF (800 mL). The reaction mixture is allowed to stir at room temperature overnight. A white suspension forms and the resulting mixture is quenched slowly with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (500 mL) and water (500 mL). The resulting suspension is stirred for 30 minutes and is filtered under vacuum to afford a white solid. The solid is dried under vacuum at  $45^\circ\text{C}$  to yield the required product.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  531

**Step 2:** [4-(4-Amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone dihydrochloride

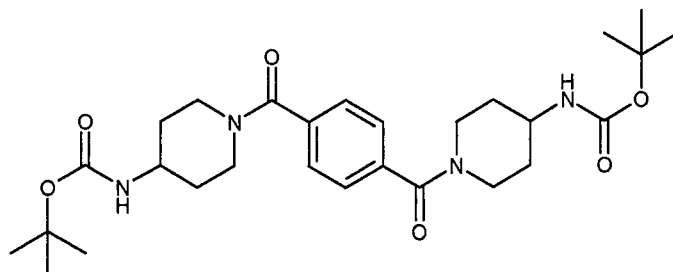
A mixture comprising the product from *Step 1* (50 g, 0.09 mol) in 1,4-dioxane (236 mL) is treated with 4 M HCl in dioxane (236 mL). The resulting suspension is allowed to stir at room temperature overnight. The resulting suspension is filtered under vacuum and washed with diethyl ether (3 x 200 mL) to yield the desired product. The recovered solid is dried under vacuum for 2 days to afford the title compound.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  331

Alternatively, *Step 2* can be carried out in the presence of TMSI in DCM at room temperature to afford [4-(4-amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone

**Intermediate D – Alternative synthetic route**

**[4-(4-Amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone**

54

Step 1:

A solution of terephthaloyl chloride (1.02 g, 5.0 mmol) in DMF (10 mL) under an inert atmosphere of argon is treated dropwise with a solution of 4-(N-Boc-amino)piperidine (2.00 g, 10.0 mmol) over 20 minutes. The reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 40 minutes and then TEA (2.09 mL, 15.0 mmol) is added dropwise. A white suspension forms and stirring continues for 2 hours. The resulting mixture is washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (50 mL) and water (100 mL). The resulting mixture is filtered under vacuum using phase separating paper to afford a white solid. The solid is dried under vacuum at 45°C to yield the required product.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  531

Step 2: [4-(4-Amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone dihydrobromide

A mixture comprising the product from *Step 1* (1.34 g, 2.53 mmol) in 33% HBr in acetic acid (13.4 mL, 25.3 mmol) is stirred at room temperature overnight. The resulting suspension is diluted with DCM (10-20 mL) and filtered under vacuum. The recovered solid is dried under vacuum for 2 days to afford the title compound.  $[\text{MH}^+ 331.16]$

Alternatively, *Step 2* can be carried out in the presence of 4 M HCl in dioxane to afford [4-(4-amino-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-(4-amino-piperidin-1-yl)-methanone dihydrochloride.

**Intermediate E**      **3,5-Diamino-6-chloro-N-(N-piperidin-4-ylcarbamidoyl)pyrazine-2-carboxamide hydrochloride**

A solution of 1-(3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-2-methyl-isothioureahydroiodide (7.2 g, 18.4 mmol) and 4-amino-1-Boc-piperidine (5.5 g, 27.5 mmol) in DMF (40 mL) is stirred and heated at 50°C for 4 hours. The mixture is diluted with water (150 mL) and sonicated for 2 hours. The resulting suspension is collected by filtration and suspended in 4 M HCl in dioxane (40 mL). MeOH (20 mL) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight and then filtered. The solid is washed with EtOH (2 x 10 mL) and dried to afford the title compound.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  313

**Intermediate F**      **Bis(4-aminopiperidin-1-yl)methanone hydrochloride**Step 1: tert-Butyl 1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)dicarbamate

A cooled (0°C), stirred solution of 4-N-Boc-amino-piperidine (2.0 g, 10.2 mmol) in DCM (8 mL) is treated dropwise with a solution of triphosgene (0.503 g, 1.7 mmol) in DCM (8 mL). The mixture is allowed to warm to room temperature and then stirring continued for a further 2 hours after which time the mixture is partitioned between DCM and 1 M NaOH. The organic portion is separated, washed with 1 M HCl, water, saturated NaHCO<sub>3</sub> dried and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. MH<sup>+</sup> 427

Step 2: Bis(4-aminopiperidin-1-yl)methanone

A solution of tert-butyl 1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)dicarbamate (1.0 g, 2.3 mmol) in 4 M HCl in dioxane (3 mL) and MeOH (5 mL) is stirred at room temperature overnight. The solvent is removed *in vacuo* to afford the title compound as a white solid. [M+H]<sup>+</sup> 227

**Intermediate G**      **1,1'-(1,3,5-triazine-2,4-diyl)dipiperidin-4-amine hydrochloride**

This compound is prepared analogously to Intermediate F by replacing triphosgene with 2,4-dichloro-1,3,5-triazine. *Step 1* is carried out in THF.

**Intermediate H**      **N,N'-(Butane-1,4-diyl)bis(4-aminopiperidine-1-carboxamide)**Step 1: tert-Butyl 1,1'-(butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl)dicarbamate

A solution of 4-N-Boc-aminopiperidine (1.0 g, 4.99 mmol) and dry DCM (20 mL) is treated with 1,4-diisocyanatobutane (317 µL, 2.49 mmol) and allowed to stir at room temperature overnight. The resulting suspension is filtered and washed with DCM to afford the title compound. [M+H]<sup>+</sup> 541

Step 2: N,N'-(Butane-1,4-diyl)bis(4-aminopiperidine-1-carboxamide)

A suspension of tert-butyl 1,1'-(butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl)dicarbamate (1.26 g, 2.33 mmol) in MeOH (10 mL) is treated with TFA (25 mL) followed by water (catalytic amount) and the resulting solution is stirred at room temperature for 5 days. DCM, MeOH and TFA are removed *in vacuo* and the residue is diluted with a small volume of water and neutralised by addition of 4 M NaOH. The mixture is left to crystallise in a cool environment (fridge) overnight to resulting crystals are filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound. [M+H]<sup>+</sup> 341

**Intermediate I**      **1-(3,5-Diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-2-methyl-isothiourea**

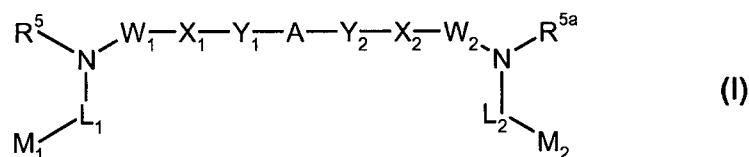
A stirring suspension of tert-butyl (3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamido) (methylthio)methylene carbamate (Intermediate A) (200 mg, 0.554 mmol) in DCM (10 mL) is treated dropwise with TFA (0.412 mL, 5.543 mmol) dissolved in DCM (5 mL), resulting in a yellow solution. The reaction mixture is stirred at room temperature for 4 hours, the solvents are removed *in vacuo* to give a yellow oil which contains a small amount of solid. The oil is dissolved in water and the undissolved solid is removed by filtration. The aqueous filtrate is basified to pH 9 with NaHCO<sub>3</sub> and the resulting precipitate is collected by filtration and dried in a vacuum oven (40°C) overnight to afford the title compound. [M+H]<sup>+</sup> 261

**Intermediate J**      **((Z)-4-Phenoxycarbonylamino-but-2-enyl)-carbamic acid phenyl ester**

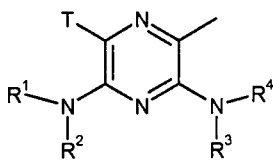
A stirred solution of phenyl chloroformate (3.4 g, 22 mmol) in DCM (70 ml) is treated dropwise with a solution of pyridine (1.9 g, 24 mmol) in DCM (10 ml). To this mixture is added (Z)-but-2-ene-1,4-diamine (prepared according to the procedure of Fabiano et al, Synthesis, (2), 190(2); 1987) in DCM (20ml) dropwise over 15 minutes. The resulting mixture is stirred at room temperature for 4 hours and partitioned between DCM and water. The organic portion is separated and washed with water, 0.5M HCl (2x), NaHCO<sub>3</sub>(aq) (2x), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-1% MeOH in DCM affords the title compound; [M+H]<sup>+</sup> 327.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



or tautomers, or stereoisomers, or solvates, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein



M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub> are independently

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl-carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxycarbonyl, a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, a 4- to 14-membered heterocyclic group, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a 4- to 14-membered heterocyclic group, and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, or

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, with the nitrogen atom to which they are attached, form a C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-membered heterocyclic group optionally substituted by R<sup>14</sup>, or

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, with the nitrogen atom to which they are attached, form a C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-membered heterocyclic group optionally substituted by R<sup>14</sup>;

L<sub>1</sub> and L<sub>2</sub> are independently selected from:

$$\begin{array}{c}
 \text{HN} \quad \text{C} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} = \text{N} - R^6 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{O} \quad \text{C}
 \end{array}
 \quad \text{and} \quad
 \begin{array}{c}
 \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} = \text{C} - \text{NH} - R^6 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{O} \quad \text{C}
 \end{array}
 ;$$

R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>5a</sup> are independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl-carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxycarbonyl, nitro, cyano, a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, a 4- to 14-membered heterocyclic group, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a 4- to 14-membered heterocyclic group, and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group;

W<sub>1</sub> and W<sub>2</sub> are independently selected from C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene;

X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are independently selected from a 4- to 14-membered heterocyclic group;

Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> are independently -C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene-; or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylamino;

A is selected from a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, -CONR<sup>11a</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11a</sup>CO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkenylene)-CO-, - (C=O), -CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-CO-, -CO NR<sup>11a</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)- NR<sup>11a</sup>CO-, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

Z is selected from C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

T is selected from H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, nitro, cyano, a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, a and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group;

wherein each C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group and each 4- to 14-membered heterocyclic group or 5- to 14-membered heterocyclic group, unless otherwise specified is independently optionally substituted by one or more groups selected from OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by hydroxyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkoxy, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkyl, SH, S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-carbocyclic group) where the carbocyclic group is optionally substituted by halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11</sup>-(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-R<sup>15</sup>, cyano, oxo, carboxy, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, amino(hydroxy)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl, where R<sup>15</sup> is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, R<sup>16</sup> is a 4- to 14-membered heterocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-3 to 14-membered heterocyclic group, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl; and

wherein each alkylene group, unless otherwise specified, is optionally substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl-carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxycarbonyl, nitro, cyano, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>;

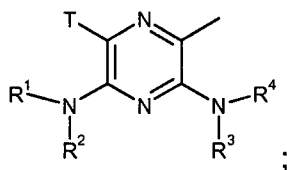
each  $R^{11}$  and  $R^{12}$ , are independently selected from H,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl,  $C_1$ - $C_8$ -haloalkyl,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocyclic group,  $C_6$ - $C_{15}$ -aromatic carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group optionally substituted by  $-COOH$  or  $C_1$ - $C_8$ -alkyl, or  $R^{11}$  and  $R^{12}$ , together with the nitrogen they are attached form, a 5- to 14-membered heterocyclic group optionally substituted by  $CO_2H$ ,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl,  $(C=O)$ -4-to 14-membered heterocyclic group or a  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group, when  $R^{11}$  or  $R^{12}$  are  $C_1$ - $C_8$ -alkyl they may be optionally mono- or di-substituted by  $C_6$ - $C_{15}$ -aromatic carbocyclic group, 5- to 14-membered heterocyclic group,  $C_1$ - $C_8$ -alkylamino optionally substituted by OH or a di( $C_1$ - $C_8$ -alkyl)amino optionally substituted by OH;

$R^{11a}$  is selected from H and  $C_1$ - $C_8$ -alkyl; and

$R^{14}$  is selected from H, halogen,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl, OH,  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group,  $C_7$ - $C_{14}$ -aralkyl, and O- $C_7$ - $C_{14}$ -aralkyl.

2. A compound of formula (I) according to Claim 1, or tautomers, or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof,

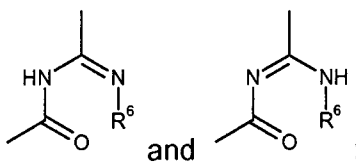
wherein



$M_1$  and  $M_2$  are

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^{5a}$  are H;

$L_1$  and  $L_2$  are independently selected from:



$R^6$  is H;

$W_1$  and  $W_2$  are independently selected from  $C_0$ - $C_8$ -alkylene;

$X_1$  and  $X_2$  are independently selected from a 4- to 14-membered heterocyclic group;

$Y_1$  and  $Y_2$  are independently  $-C_0$ - $C_8$ -alkylene- or  $C_1$ - $C_8$ -alkylamino-;

A is selected from a  $C_6$ - $C_{15}$ -membered aromatic carbocyclic group,  $-CONR^{11a}$ -( $C_1$ - $C_8$ -alkylene)- $NR^{11a}CO$ -,  $-(C=O)$ -,  $-CO$ -( $C_1$ - $C_8$ -alkylene)- $CO$ -,  $-CO$ -( $C_1$ - $C_8$ -alkenylene)- $CO$ -,  $-CO$ -( $C_0$ - $C_8$ -alkylene)-Z-( $C_0$ - $C_8$ -alkylene)- $CO$ -,  $-CO$   $NR^{11a}$ -( $C_0$ - $C_8$ -alkylene)-Z-( $C_0$ - $C_8$ -alkylene)-  $NR^{11a}$ - $CO$ -,  $C_3$ - $C_{15}$ -carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;



Z is selected from C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group and a 4- to 14-membered heterocyclic group;

each R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, are independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-aromatic carbocyclic group, or

R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, together with the nitrogen they are attached, form a 4- to 8-membered heterocyclic group optionally substituted by CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, (C=O)-4 to 8-membered heterocyclic group or a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-membered aromatic carbocyclic group, when R<sup>11</sup> or R<sup>12</sup> are C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl they may be optionally mono- or di-substituted by C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aromatic carbocyclic group, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-membered heterocyclic group, or a di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino optionally substituted by OH;

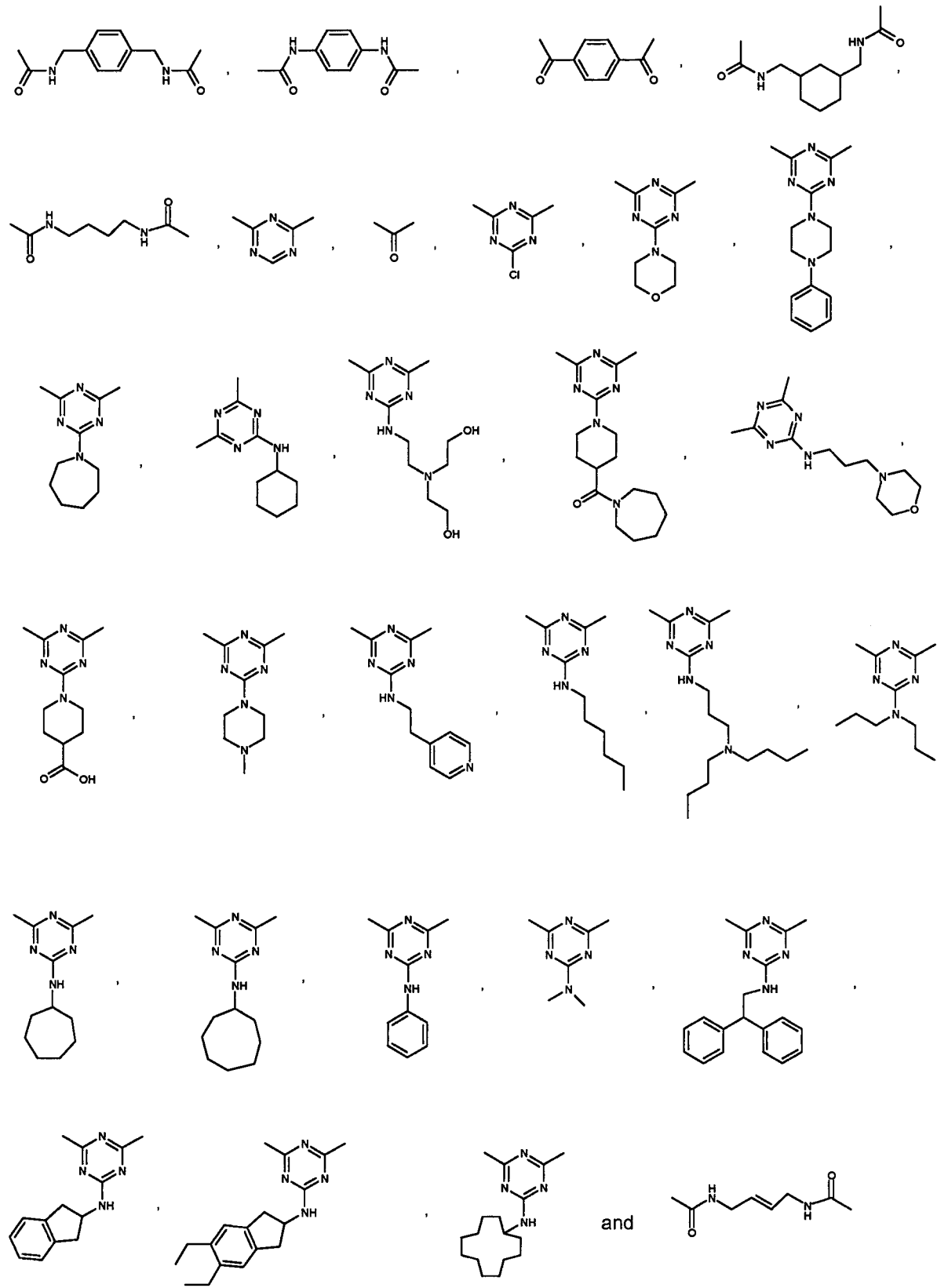
T is selected from H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-carbocyclic group, nitro, cyano, a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, a and a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group;

wherein each C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group and each 4- to 14-membered heterocyclic group, unless otherwise specified is independently optionally substituted by one or more groups selected from OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, optionally substituted by hydroxyl, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkoxy, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-aralkyl, SH, S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-carbocyclic group) where the carbocyclic group is optionally substituted by halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl substituted by R<sup>16</sup>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylene)-NR<sup>11</sup>C(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene)-R<sup>15</sup>, cyano, oxo, carboxy, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, amino(hydroxy)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl, where R<sup>15</sup> is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl, R<sup>16</sup> is a 3- to 14-membered heterocyclic group, optionally substituted by OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-membered aromatic carbocyclic group, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-3- to 14-membered heterocyclic group, halogen and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-haloalkyl; and

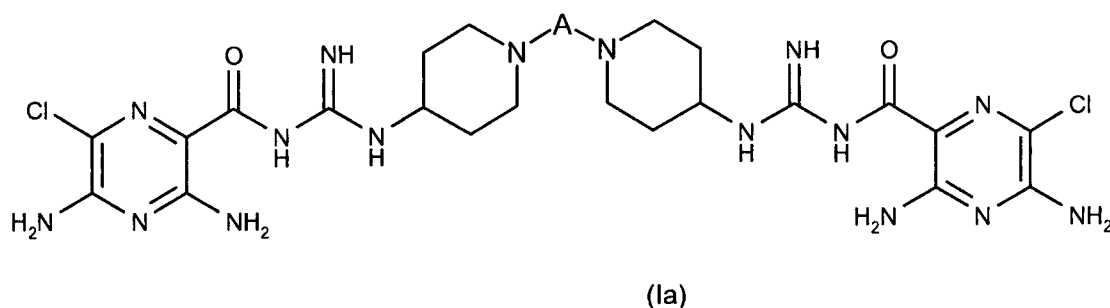
R<sup>11a</sup> is H.

61

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2, wherein A is selected from:

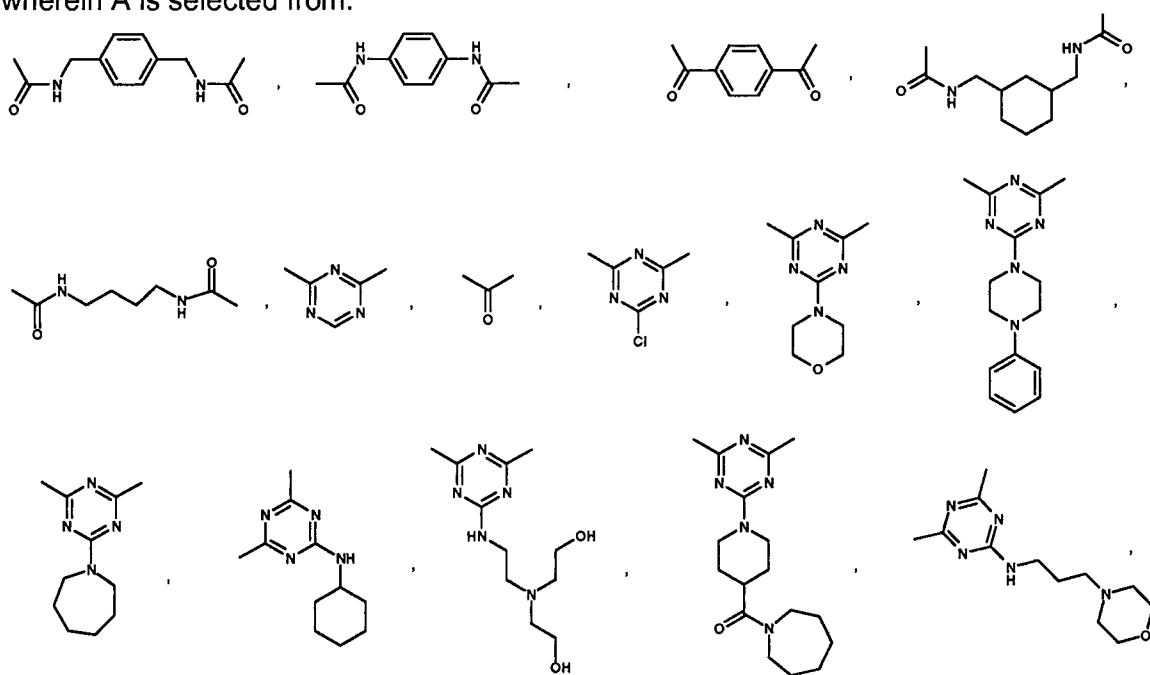


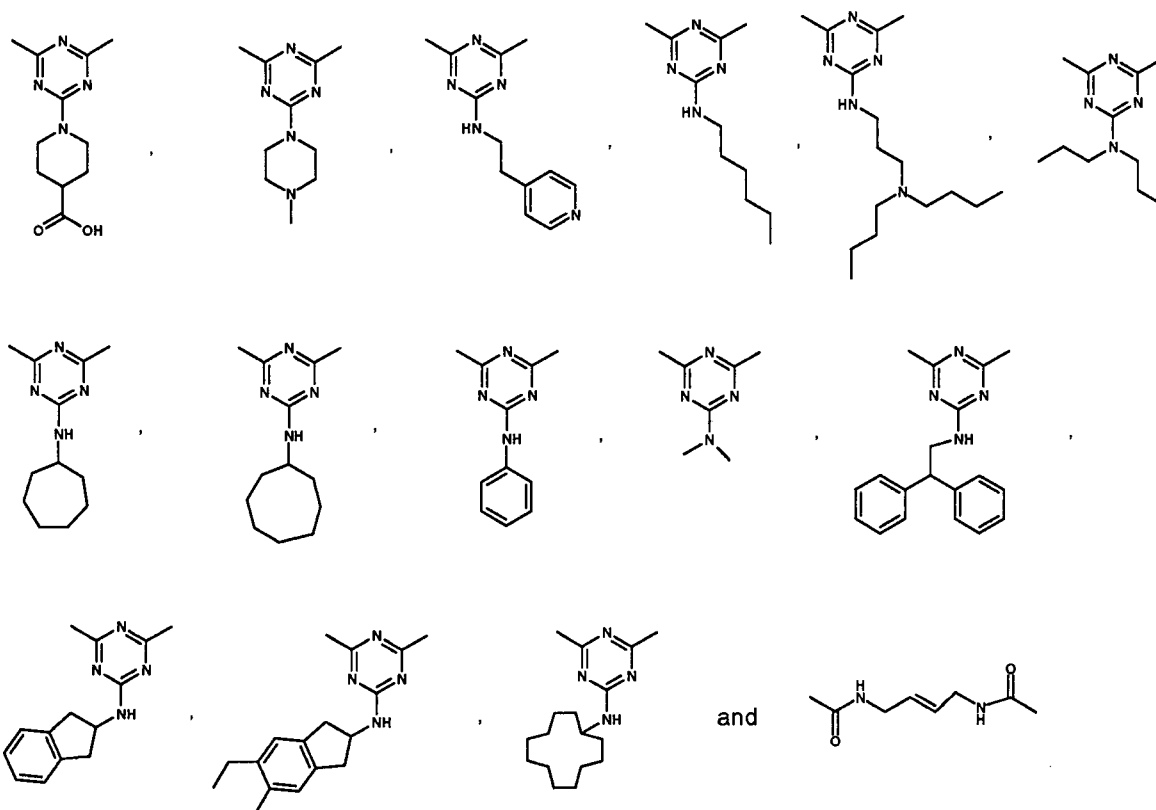
4. A compound of formula (I) according to Claim 1, wherein the compound is of formula (Ia):



or tautomers, or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein A is selected from:





5. A compound according to Claim 1, selected from
- N,N'-(1,1'-(1,4-phenylenebis(methylene))bis(azanediyl) bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl) bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(1,4-phenylenebis(azanediyl))bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(cyclohexane-1,3-diylbis(methylene))bis(azanediyl)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(1,4-phenylene)bis(oxomethylene)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-carbonylbis(piperidine-4,1-diyl)bis(azanediyl))bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);
- N,N'-(1,1'-(6-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-morpholino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(3-morpholinopropylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)ethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepane-1-carbonyl)piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutylamino)propylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(2-(pyridin-4-yl)ethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(hexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

1-(4,6-bis(4-(3-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)guanidino)piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid;

N,N'-(1,1'-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(dipropylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(cyclohexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(cyclohexylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide) );

N,N'-(1,1'-(6-(cyclooctylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(Butane-1,4-diylbis(azanediyl))bis(oxomethylene) bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(phenylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(iminomethylene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbox amide);

N,N'-(1,1'-(6-(5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(Dimethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl)) bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

N,N'-(1,1'-(6-(2,2-diphenylethylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide);

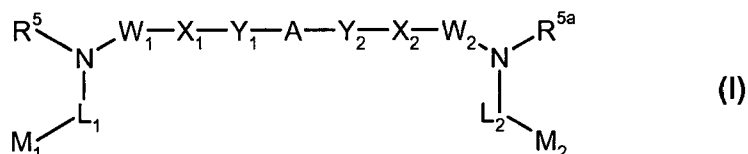
N,N'-(1,1'-(6-(cyclododecylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis(aminomethan-1-yl-1-ylidene)bis(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide); and

Benzyl (1,1'-(Z)-but-2-ene-1,4-diylbis(azanediyl)bis(oxomethylene)bis (piperidine-4,1-diyl))bis(azanediyl)bis((3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbox amido)methan-1-yl-1-ylidene)dicarbamate.

6. A compound according to any one of Claims 1-5 for use as a pharmaceutical.
7. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of Claims 1-5.
8. The use of a compound according to any one of Claims 1-5, in the manufacture of a medicament for treatment of a disease treatable by the blockade of an epithelial sodium channel.
9. The use of a compound according to any one of Claims 1-5, in the manufacture of a medicament for treatment of an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease.
10. The use of a compound according to any of Claims 1-5, in the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or allergic condition selected from cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia, and keratoconjunctivitis.

11. A combination of a compound according to any one of Claims 1-5 with an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substance.

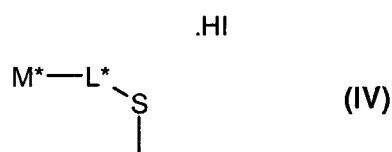
12. A process for the preparation of compounds of formula (I):



wherein

$\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{NR}^{5a}$ ,  $\text{W}_1$ ,  $\text{W}_2$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{A}$  are as defined hereinbefore, which comprises the steps of:

(i) reacting a compound of formula (IV):



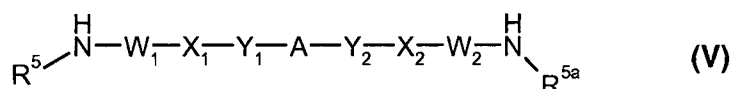
wherein

$\text{M}^*$  is  $\text{M}_1$  or  $\text{M}_2$ ;

$\text{L}^*$  is  $\text{L}_1$  or  $\text{L}_2$ ; and

$\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$  and  $\text{T}$  are as hereinbefore defined,

with compounds of formula (V):



wherein  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{W}_1$ ,  $\text{W}_2$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{A}$  are hereinbefore defined,

optionally in the presence of a base, e.g., an organic base; and in an organic solvent, e.g., a non-protic dipolar solvent; and

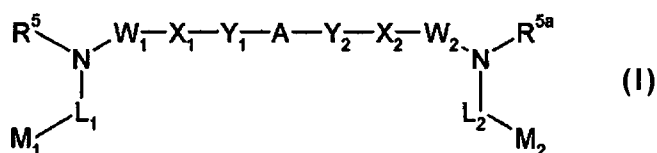
(ii) recovering the resultant compound of formula (I), in free or pharmaceutically acceptable salt form.

## COMPUESTOS ORGÁNICOS

62

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

5 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



10 o tautómeros, o estereoisómeros, o solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$M_1$  y  $M_2$  son independientemente:



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo

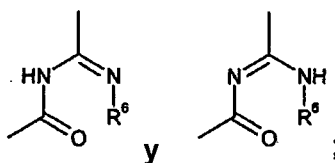
carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, o

$R^1$  y  $R^2$ , con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  $R^{14}$ , o

5  $R^3$  y  $R^4$ , con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por  $R^{14}$ ;

$L_1$  y  $L_2$  se seleccionan independientemente a partir de:

10



15

20

$R^6$ ,  $R^5$ , y  $R^{5a}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo, halo-  
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

$W_1$  y  $W_2$  se seleccionan independientemente a partir de alquileno de 0 a 8 átomos de carbono;

25

$X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente a partir de un grupo

heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono miembros;

$Y_1$  y  $Y_2$  son independientemente -alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono-; o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

A se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11a</sup>CO-, -CO-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CO-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -C(=O), -CO-(alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CONR<sup>11a</sup>(alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11a</sup>CO, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Z se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, grupo carbocíclico de 3 a 15 miembros, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

T se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

en donde cada grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o cada grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, a menos que se especifique de otra, está independientemente opcionalmente sustituido por uno o

20

más grupos seleccionados a partir de OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hidroxi-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , aralcoxilo de 7 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, SH, S-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{SO}_2$ -(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono), SO-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}$ -(grupo carbocíclico de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,  $\text{R}^{15}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{16}$ , O-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)- $\text{NR}^{11}$ -(C=O)O-(alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{R}^{15}$ , ciano, oxo, carboxilo, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-(hidroxi)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino-carbonilo, en donde  $\text{R}^{15}$  es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,  $\text{R}^{16}$

es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

y en donde cada grupo alquileo, a menos que se especifique de otra manera, está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, nitro, ciano, R<sup>15</sup>, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, o un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por R<sup>16</sup>;

cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por -COOH o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por CO<sub>2</sub>H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, o un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros,

cuando  $R^{11}$  ó  $R^{12}$  son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, pueden estar opcionalmente mono- o di-sustituidos por grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino átomos de carbono por OH, o un di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino opcionalmente sustituido por OH;

$R^{11a}$  se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

$R^{14}$  se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, OH, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, y O-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono.

### **Definiciones**

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

“Opcionalmente sustituido” significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente.

“Halo” o “halógeno”, como se utilizan en la presente pueden ser flúor, cloro, bromo, o yodo.

“Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

“Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de

1 a 8 átomos de carbono.

El término "alquileo" denota una cadena de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada.

El término "alqueniilo" denota una cadena de hidrocarburo parcialmente insaturado de cadena recta o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces de carbono-carbono.

"Amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" y "amino-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono" denotan amino unido por un átomo de nitrógeno a alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo  $\text{NH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ , o a alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo  $\text{NH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{O}-$ .

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino" y "di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino", denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se define anteriormente en la presente, unido por un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en el di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino pueden ser iguales o diferentes.

"Amino-(hidroxi)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" denota amino unido por un átomo de nitrógeno con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, e hidroxilo unido por un átomo de oxígeno al mismo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo" y "alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo", como se utilizan en la presente, denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente, como se definen anteriormente

en la presente, unidos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

“Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-carbonilo”, como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se define anteriormente en la presente, unido por un

“Aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, como se define anteriormente en la presente, sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 10 átomos de carbono, como se define en la presente.

“Grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono del anillo, que está saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos carbocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, o un grupo bicíclico, tal como biciclo-octilo, biciclo-nonilo, incluyendo indanilo e indenilo, y biciclo-decilo.

“Grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de los grupos carbocíclicos aromáticos de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencentrilo, naftilo, naftileno,

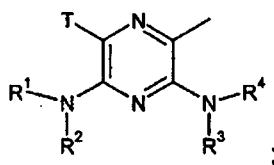
95

naftalentiilo, o antrileno.

“Grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros”, “grupo heterocíclico de 3 a 14 átomos de carbono”, “grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono”, y “grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros”, se refieren respectivamente, a los anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros, y de 5 a 14 miembros, que contienen cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, los cuales pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados (aromáticos). Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, o tiazol.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

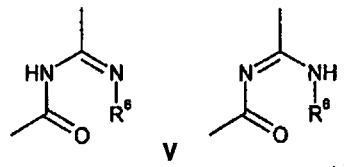
$M_1$  y  $M_2$  son:



26

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a},$  y  $R^6$  son H;

$L_1$  y  $L_2$  se seleccionan independientemente a partir de:



$W_1$  y  $W_2$  se seleccionan independientemente a partir de alquileo de 0 a 8 átomos de carbono;

$X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente a partir de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

10  $Y_1$  e  $Y_2$  son independientemente -alquileo de 0 a 8 átomos de carbono-, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-;

A se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros,  $-\text{CONR}^{11a}-(\text{alquileo de 1 a 8 átomos de carbono})-\text{NR}^{11a}-\text{CO}-$ ,  $-(\text{C=O})$ ,  $-\text{CO}-(\text{alquileo de 1 a 8 átomos de carbono})-\text{CO}-$ ,  
 15  $-\text{CO}-(\text{alquienilo de 1 a 8 átomos de carbono})-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-(\text{alquileo de 0 a 8 átomos de carbono})-\text{Z}-(\text{alquileo de 0 a 8 átomos de carbono})-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{11a}-(\text{alquileo de 0 a 8 átomos de carbono})-\text{Z}-(\text{alquileo de 0 a 8 átomos de carbono})-\text{NR}^{11a}-\text{CO}-$ , grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico  
 20 de 4 a 14 miembros;

Z se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, grupo carbocíclico de 3 a 15 miembros, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

T se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8  
 25 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-

alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

- 5 en donde cada grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique de otra manera, está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8
- 10 átomos de carbono, halógeno,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hidroxi-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)-
- 15  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , aralcoxilo de 7 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, SH, S-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{SO}_2$ -(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono), SO-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}$ -(grupo carbocíclico de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo carbocíclico está
- 20 opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,  $\text{R}^{15}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{16}$ , O-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)- $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -(alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{R}^{15}$ , ciano, oxo, carboxilo, nitro, alquilo de
- 25 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-(hidroxi)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino-carbonilo, en donde  $R^{15}$  es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

$R^{16}$  es un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono,  $CO_2H$ , (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

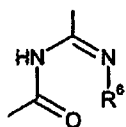
cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido por  $CO_2H$ , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, o un grupo carbocíclico aromático de 6 a 10 átomos de carbono; cuando  $R^{11}$  o  $R^{12}$  son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, pueden estar opcionalmente mono- o di-sustituidos por grupo carbocíclico aromático de 6 a 10 átomos de carbono, grupo heterocíclico de 3 a 8 átomos de carbono, o un di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-

amino opcionalmente sustituido por OH; y

$R^{11a}$  se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

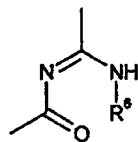
En los compuestos de la Fórmula (I), se prefieren los siguientes significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación:

De acuerdo con la Fórmula (I),  $L_1$  y  $L_2$  son adecuadamente:



10

De una manera igualmente adecuada,  $L_1$  y  $L_2$  son:



15

De acuerdo con la Fórmula (I),  $R^1$  es adecuadamente H.

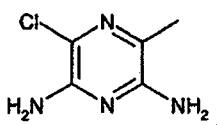
De acuerdo con la Fórmula (I),  $R^2$  es adecuadamente H.

De acuerdo con la Fórmula (I),  $R^3$  es adecuadamente H.

De acuerdo con la Fórmula (I),  $R^4$  es adecuadamente H.

$M_1$  y  $M_2$  son adecuadamente:

20



De acuerdo con la Fórmula (I),  $W_1$  y  $W_2$  son adecuadamente alquileno de 0 átomos de carbono.

25

De acuerdo con la Fórmula (I),  $X_1$  y  $X_2$  son adecuadamente

80

piperidina.

De acuerdo con la Fórmula (I),  $Y_1$  e  $Y_2$  son adecuadamente alquileo de 0 átomos de carbono.

De acuerdo con la Fórmula (I), adecuadamente  $R^5$  y  $R^{5a}$  son H.

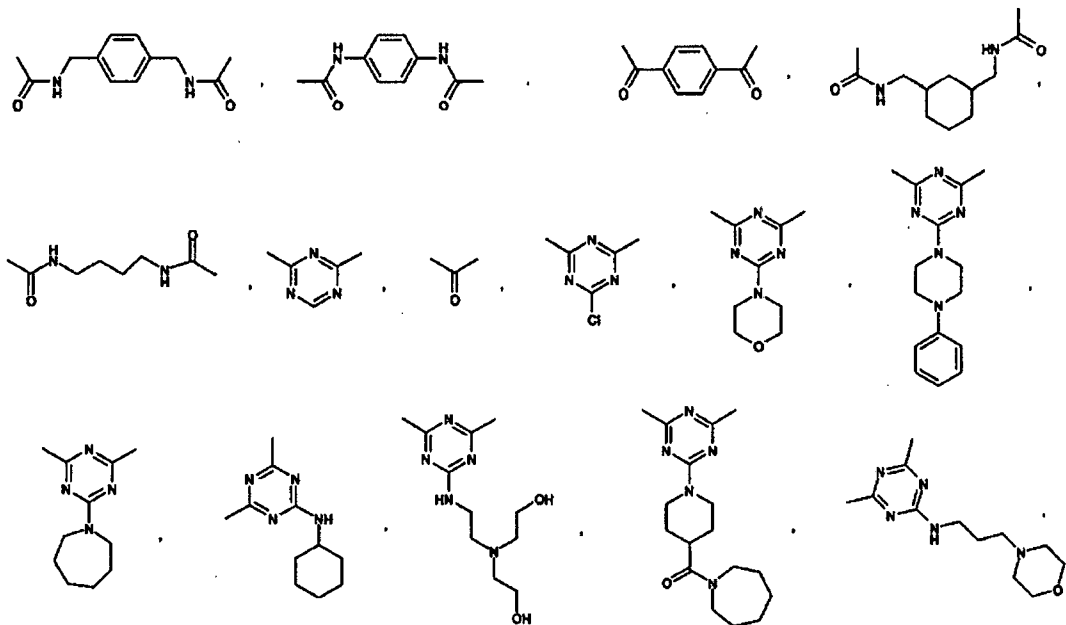
5 De acuerdo con la Fórmula (I),  $R^6$  es adecuadamente H.

A se selecciona adecuadamente a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, -CONH- (alquileo de 1 a 6 átomos de carbono)-NHCO-, -CO-(alquileo de 1 a 0 átomos de carbono)-CO-, -CO-(alquienilo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -(C=O), -CO-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CONH-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-NHCO-, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, por ejemplo:

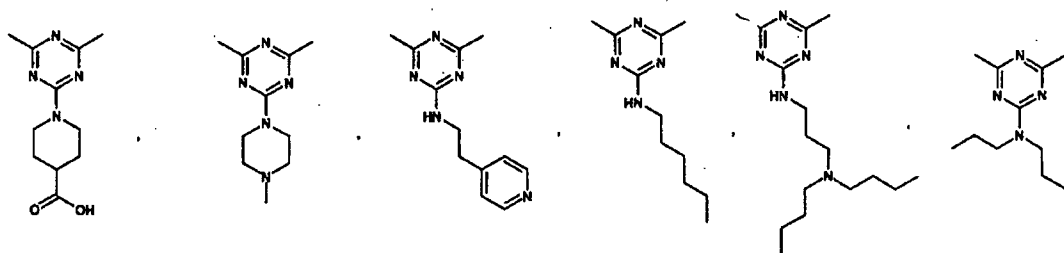
15

20

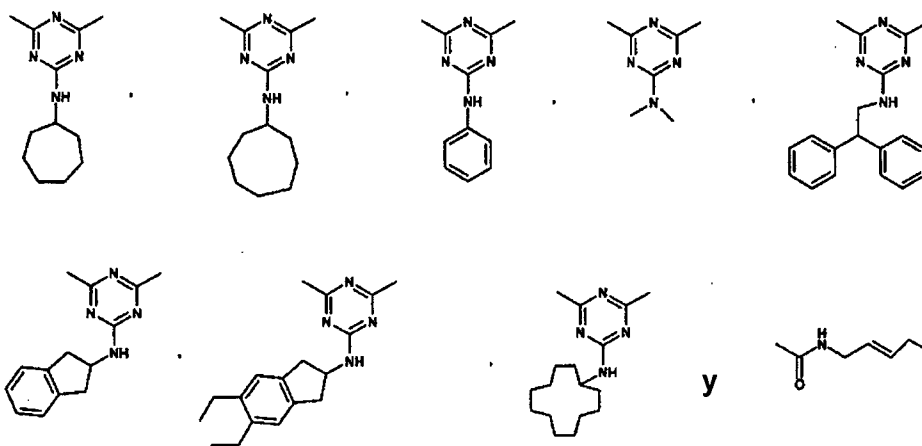
25



5



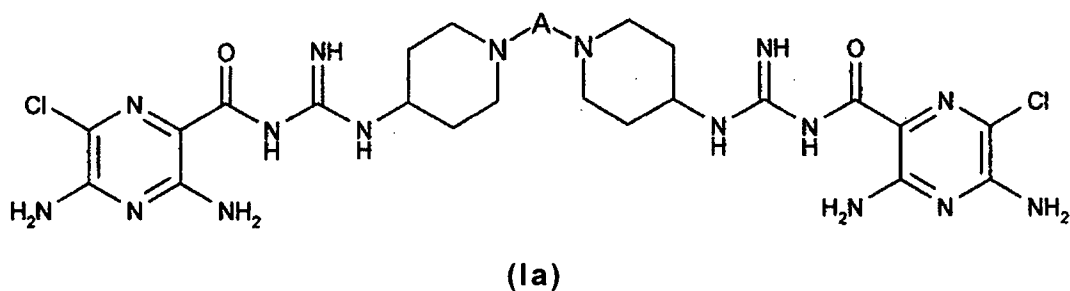
10



15

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (Ia):

20



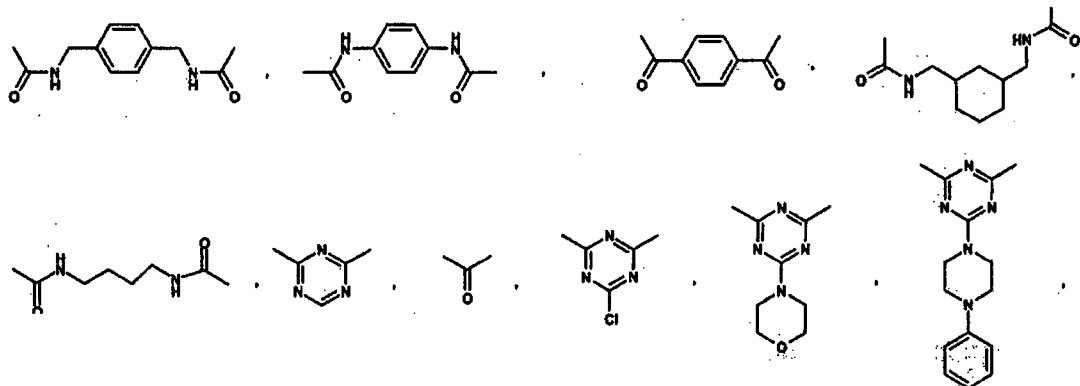
o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

25

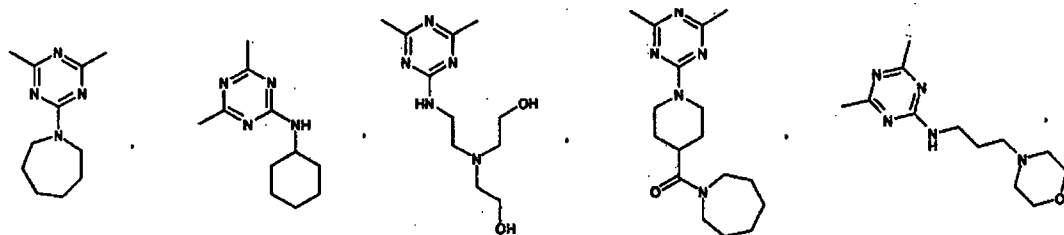
en donde A se selecciona a partir de:

82

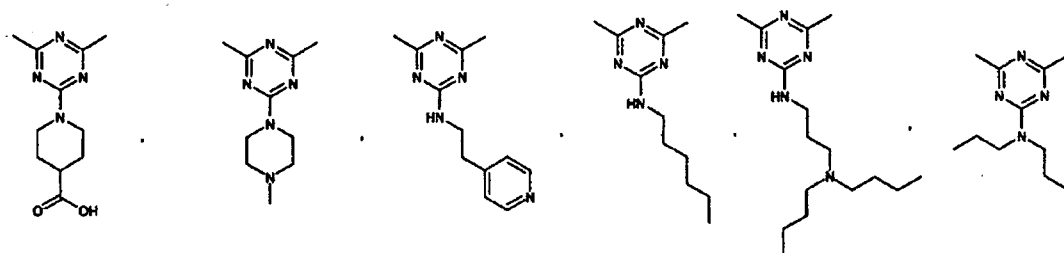
5



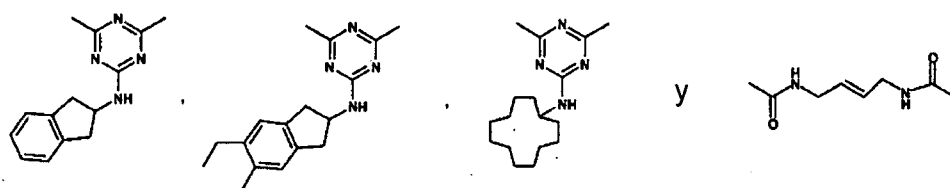
10



15



20



En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, 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.

5           Una modalidad preferida de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica  
10           seleccionada a partir de fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía, y queratoconjuntivitis.

          Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la  
15           presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Adicionalmente, se pretende que cualesquiera elementos de una modalidad se combinen con cualesquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las modalidades para describir  
20           modalidades adicionales. Debe ser entendido por los expertos en la materia que las combinaciones de sustituyentes que no sean posibles, no son un aspecto de la presente invención.

          A través de toda esta memoria descriptiva, y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra  
25           manera, la palabra "comprenden", o variaciones, tales como

“comprende” o “comprendiendo”, se entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

- 5 Los compuestos específicos especialmente preferidos de la Fórmula (I), son aquéllos descritos posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos representados por la Fórmula (I) pueden ser capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la Fórmula (I) incluyen aquéllos de los ácidos inorgánicos, por ejemplo de los ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo de los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoro-acético, ácido propiónico, y ácido butírico; de los hidroxí-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido málico; de los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; de los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido difenil-acético, ácido para-bifenil-benzoico, o ácido trifenil-acético; de los hidroxí-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxí-benzoico, ácido p-hidroxí-benzoico, ácido 1-hidroxí-naftalen-2-carboxílico, o ácido 3-hidroxí-naftalen-2-carboxílico; de los ácidos

10

15

20

25



cinámicos, tales como ácido 3-(2-naftalenil)-propenoico, ácido para-  
metoxi-cinámico, o ácido para-metil-cinámico; y de los ácidos  
sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-  
sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos  
5 de la Fórmula (I) mediante procedimientos de formación de sales  
conocidos.

Los compuestos de la Fórmula (I), los cuales pueden contener  
grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar  
sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables,  
10 tales como aquéllos bien conocidos en este campo; las sales  
adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales  
alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio,  
potasio, magnesio o calcio; o sales con amoniaco o con aminas  
orgánicas farmacéuticamente aceptables, o bases heterocíclicas,  
15 tales como etanolaminas, bencil-aminas, o piridina. Estas sales se  
pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula (I)  
mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la  
invención incluyen aquéllos en donde el solvente de la cristalización  
20 puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo  $D_2O$ ,  $d_6$ -acetona,  
o  $d_6$ -DMSO.

Los compuestos de la Fórmula I en forma libre, se pueden  
convertir a una forma de sal, y *viceversa*, de una manera  
convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden  
25 obtener en la forma de hidratos o solvatos que contengan un

solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la Fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos.

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

La invención incluye todas las formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver unas de otras mediante métodos convencionales; o se puede obtener cualquier isómero dado mediante métodos sintéticos convencionales, o, mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Debido a que los compuestos de la invención se pretenden para utilizarse en composiciones farmacéuticas, será fácilmente entendido que cada uno de preferencia se proporciona en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos 60 por ciento pura, más adecuadamente cuando menos 75 por ciento pura, y

de preferencia cuando menos el 85 por ciento pura, en especial cuando menos el 98 por ciento pura (los porcentajes son sobre una base de peso por peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1 por ciento, más adecuadamente cuando menos el 5 por ciento, y de preferencia del 10 al 59 por ciento de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa usualmente encontrados en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, por ejemplo  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , de carbono, por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ , de cloro, por ejemplo  $^{36}\text{Cl}$ , de flúor, por ejemplo  $^{18}\text{F}$ , de yodo, por ejemplo  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , de nitrógeno, por ejemplo,  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , de oxígeno, por ejemplo  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ , y  $^{18}\text{O}$ , y de azufre, por ejemplo  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la Fórmula I, por ejemplo aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos de tritio ( $^3\text{H}$ ) y de carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) son particularmente útiles para este propósito, en vista de la

10

15

isomérica hasta otra.

20


$$\begin{array}{ccc} & L_1 & \\ M_1 & \diagup & \\ & & \end{array} \quad \begin{array}{ccc} & L_2 & \\ & \diagdown & \\ & M_2 & \end{array}$$

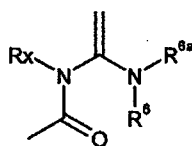
89

en donde:

$M_1$ ,  $M_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , y  $A$  son como se describen anteriormente en la presente; y

$L_1$  y  $L_2$  son:

5



en donde  $R^x$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-  
10 alcoxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono,  
15 un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono.

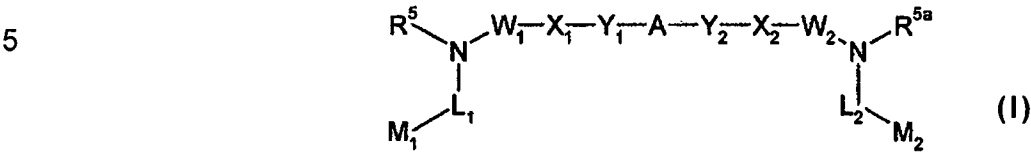
Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto  
20 no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende al compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se emplea cuando este solvente es agua.

25

90

**Síntesis**

Una modalidad de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (I):



o tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 en donde:

M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, NR<sup>5a</sup>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, y A son como se definen anteriormente en la presente,

el cual comprende los pasos de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV):



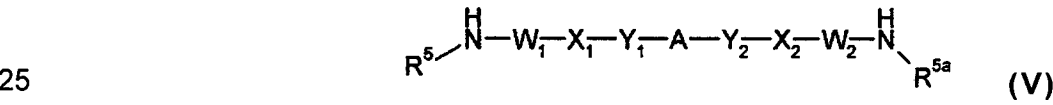
en donde:

M\* es M<sub>1</sub> ó M<sub>2</sub>;

L\* es L<sub>1</sub> ó L<sub>2</sub>; y

20 M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, y T son como se definen anteriormente en la presente,

con compuestos de la Fórmula (V):



91

en donde  $R^5$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , y  $A$  son como se definen anteriormente en la presente,

opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo una base orgánica; y en un solvente orgánico, por ejemplo un solvente dipolar no prótico; y

(ii) recuperar el compuesto resultante de la Fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas más adelante, y en los Ejemplos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá de un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos, o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro, con el objeto de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diferentes sustituyentes sobre los intermediarios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción, pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados cuando se requieran, como es entendido por un experto en este campo, o en formas

precursoras, las cuales posteriormente se pueden elaborar hasta sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la materia. Los sustituyentes también se pueden agregar en diferentes etapas a través de la secuencia sintética, o después de completarse la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden emplear manipulaciones de grupos funcionales comúnmente utilizados para transformar un intermediario en otro intermediario, o un compuesto de la Fórmula (I) en otro compuesto de la Fórmula (I). Los ejemplos de estas manipulaciones son la conversión de un éster o de una cetona hasta un alcohol; la conversión de un éster hasta una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos, y amidas; alquilación, acilación, y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. Los sustituyentes también se pueden agregar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación, u oxidación. Estas manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para estas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente empleadas en la técnica de la síntesis orgánica, son *March's Organic Chemistry*, 5ª Edición, Wiley and Chichester, Editores (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Editor, VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky y colaboradores (editores de series), Pergamon (1995); y *Comprehensive Organic*



*Synthesis*, Trost and Fleming (editores de series), Pergamon (1991).

También se reconocerá que otra consideración importante en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos  
5 funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de tal manera que cada uno de estos grupos protectores se pueda remover sin remover los otros grupos protectores en la misma molécula, o bien, que se puedan remover  
10 varios grupos protectores utilizando el mismo paso de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta con autoridad que describe muchas alternativas para el practicante capacitado es Greene y Wuts, *Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

15 En términos generales, los compuestos descritos en el alcance de esta solicitud de patente se pueden sintetizar mediante las rutas descritas en el Esquema 1 y el Esquema 2, y en los Ejemplos.

En el Esquema 1, los compuestos de la Fórmula (Ib) se pueden  
20 preparar de acuerdo con los procesos descritos por Cragoe y colaboradores, *J. Med. Chem.*, Volumen 10, páginas 66-73 (1967); y en la Patente Europea Número EP 0,017,152, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,544,571. Por ejemplo, el intermediario 1 (R=H) se puede hacer reaccionar con el intermediario  
25 2, en donde A es como se define anteriormente en la presente, en la

5

10



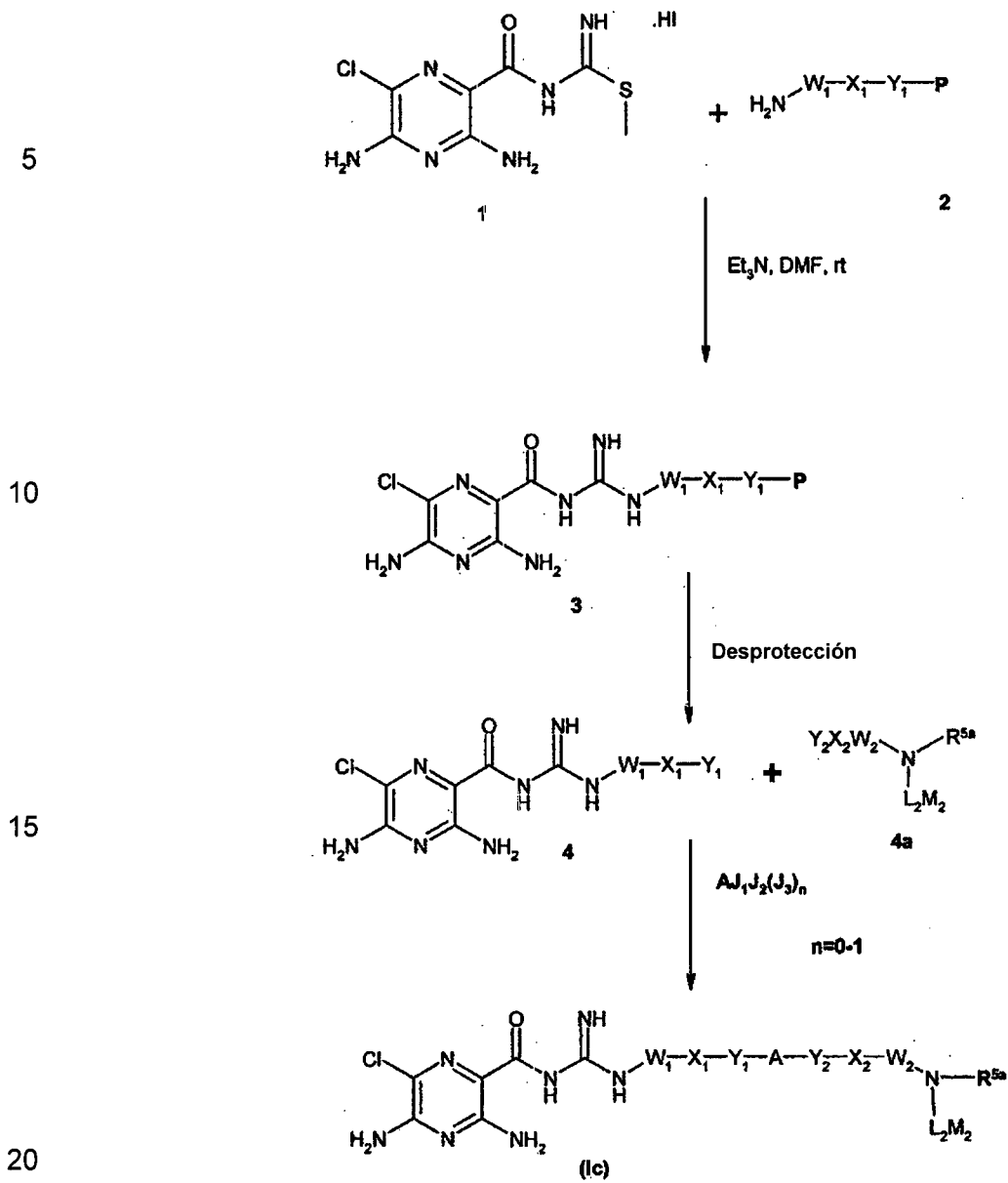
20

25

Los compuestos de la Fórmula (Ic) también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2, en donde  $Y_1$  ó  $X_1$  en el intermediario 2 contiene una amina primaria o secundaria protegida por el grupo P, mediante la reacción del intermediario 1 con una diamina mono-  
5 protegida (intermediario 2), en la presencia de trietil-amina, en un solvente orgánico, para proporcionar el intermediario 3. La siguiente desprotección del intermediario 3 empleando técnicas convencionales de desprotección, proporciona el intermediario 4. El  
10 intermediario 4 se puede hacer reaccionar con  $AJ_1J_2(J_3)_n$ , y el intermediario 4a, en donde  $Y_2$  ó  $X_2$  en el intermediario 4a contiene una amina primaria o secundaria, para proporcionar el compuesto (Ic). Cuando  $n=1$ , A puede estar adicionalmente sustituido para proporcionar el compuesto (Ic). A,  $Y_2$ ,  $X_2$ ,  $W_2$ ,  $L_2$ ,  $R^5$ , y  $M_2$  son como  
15 se definen anteriormente en la presente. P representa un grupo protector de amina estándar, por ejemplo Boc, CBz, acetato, y la desprotección es por medios convencionales.  $J_1$ ,  $J_2$ , y  $J_3$ , en conjunto con el grupo A, proporcionan independientemente la funcionalidad capaz de reaccionar con aminas, por ejemplo halógeno, tioéter, ácido  
20 carboxílico, isocianato, cloruro de sulfonilo, aldehídos, y cetonas. En cualquier caso, el intermediario 1 también se puede proteger mediante un grupo protector de N adecuado, por ejemplo Boc, CBz, empleando métodos conocidos en la literatura, y por los expertos en este campo.

qb

Esquema 2



Los compuestos de la Fórmula (I), en forma libre, se pueden convertir hasta la forma de sal, y *viceversa*, de una manera convencional entendida por los expertos en la materia. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de

hidratos o solvatos que contengan un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden recuperar de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como estereoisómeros, se pueden  
5 obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, o mediante síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo ópticamente activos.

### **Actividad Farmacológica**

10 Teniendo consideración de su bloqueo del canal de sodio epitelial (ENaC), los compuestos de la Fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que  
15 respondan al bloqueo del canal de sodio epitelial, en particular las condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa.

Las enfermedades que se pueden tratar mediante el bloqueo del canal de sodio epitelial incluyen las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluidos a través de las membranas  
20 epiteliales. Por ejemplo, el volumen de líquido superficial de las vías respiratorias es un regulador clave de la eliminación mucociliar y del mantenimiento de la salud pulmonar. El bloqueo del canal de sodio epitelial promoverá la acumulación de fluido sobre el lado mucoso del epitelio de las vías respiratorias, promoviendo de esta manera la  
25 eliminación de moco, y previniendo la acumulación de moco y esputo

en los tejidos respiratorios (incluyendo las vías respiratorias del pulmón). Estas enfermedades incluyen enfermedades respiratorias, tales como fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, infecciones del tracto respiratorio (agudas y crónicas; virales o bacterianas), y carcinoma pulmonar. Las enfermedades influenciadas por el bloqueo del canal de sodio epitelial también incluyen enfermedades diferentes de las enfermedades respiratorias que están asociadas con la regulación de fluidos anormal a través de un epitelio, tal vez involucrando una fisiología anormal de los líquidos superficiales protectores sobre su superficie, por ejemplo, xerostomía (boca seca) o queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). Adicionalmente, el bloqueo del canal de sodio epitelial en el riñón, se podría utilizar para promover la diuresis, y de esta manera inducir un efecto hipotensivo.

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

La fibrosis quística incluye la enfermedad del pulmón, incluyendo enfermedad pulmonar de fibrosis quística atípica, leve, moderada, y severa, así como la exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La fibrosis quística también incluye enfermedades de otros sistemas de órganos afectados por la fibrosis quística, por ejemplo los senos nasales, el tracto gastrointestinal, y el tracto reproductor.

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

El asma incluye tanto el asma intrínseco (no alérgico) como el asma (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. El tratamiento de asma también debe entenderse para abarcar el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo, y que sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de pacientes establecida de importante preocupación médica, y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiper-reactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar

100

por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide), o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma, en particular, puede ser aparente en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 y las 6 a.m., es decir, en un tiempo normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

La idoneidad del bloqueador del canal de sodio epitelial como un tratamiento de una enfermedad que se beneficie de la hidratación de la mucosa, se puede probar determinando el efecto inhibitor del bloqueador del canal sobre ENaC en un ensayo basado en células adecuado. Por ejemplo, las células individuales o el epitelio confluyente, que expresen endógenamente o que se diseñen para sobre-expresar el ENaC, se pueden utilizar para evaluar la función del canal, empleando técnicas electrofisiológicas o estudios del flujo de iones. Véanse los métodos descritos en: Hirsh y colaboradores, *J. Pharm. Exp. Ther.* (2004); Moody y colaboradores, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* (2005).

Los bloqueadores del canal de sodio epitelial, incluyendo los compuestos de la Fórmula (I), también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de

101

fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-infecciosas, de cloruro-secretagogo, mucocinéticas alternativas, anti-histamínicas, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de fibrosis quística, asma, o enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de estos fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

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

De conformidad con lo anterior, la invención incluye, como un aspecto adicional, una combinación del bloqueador del canal de sodio epitelial, con agentes osmóticos inhalados (por ejemplo, suero hipertónico, dextrano, manitol, xilitol). Adicionalmente, en la invención se incluye la combinación con modificadores de la función del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). CFTR incluye CFTR normal o de "tipo silvestre", y también CFTR mutado (por ejemplo,  $\Delta F508$ CFTR,  $G551D$ CFTR). Los modificadores de la función de CFTR se refieren tanto a los potenciadores de la función del canal de CFTR como también a los compuestos que corrigen el mal pliegue y el tráfico defectuoso observado con las mutaciones Clase 3 de CFTR, por ejemplo como

102

se describe en las Publicaciones Internacionales Números 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, y WO 5 2005/120497, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 2005/0176761.

En adición, en esta invención se incluye la combinación con agentes mucocinéticos adecuados con distintos modos de acción, tales como los agonistas del receptor purinérgico P2 (por ejemplo, 10 INS 37217), los activadores de los canales de cloruro alternativos (por ejemplo, Moli-1901 [duramicina], SPI-8811), los activadores de una conductancia de potasio basolateral, tales como HiK1 (por ejemplo, EBIO, DCEBIO).

La combinación con agentes anti-infecciosos adecuados, tales 15 como antibióticos de macrólido (por ejemplo, tobramicina, azitromicina), una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, anti-tusiva, antibiótica, o de ADNsa, estando el bloqueador del canal de sodio epitelial mencionado, y la sustancia de fármaco mencionada en la misma o en 20 diferente composición farmacéutica. Las sustancias de fármaco de ADNsa adecuadas incluyen dornasa-alfa (Pulmozyme<sup>MR</sup>), una solución altamente purificada de desoxi-ribonucleasa I humana recombinante (rhDNase), que disocia selectivamente el ADN. La dornasa-alfa se utiliza para tratar fibrosis quística.

25 Otras combinaciones útiles de los bloqueadores del canal de

sodio epitelial con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con antagonistas de los receptores de quimiocina, 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, en particular los antagonistas CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700, y SCH-D; los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 6,166,037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), en la Publicación Internacional Número WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), en la Publicación Internacional Número WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos 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; receptores

109

glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en las Patentes Números DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, y WO 04/26248;

5 antagonistas de LTD<sub>4</sub>, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE<sub>4</sub>, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-

10 12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanake), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO

15 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, y WO

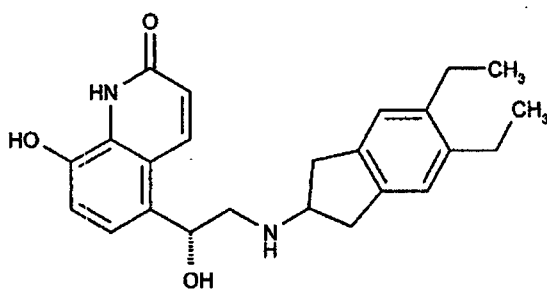
20 04/037805; los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>, tales como los descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298; y los agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial formoterol, carmoterol y las sales

25 farmacéuticamente aceptables del mismo, y los compuestos (en

105

forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los ejemplos de la misma, en especial un compuesto de la Fórmula:

5



10 que corresponde a indacaterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula (I) de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de las Patentes  
 15 Números EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO  
 20 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765, y WO 04/108676.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los que se describen en las  
 25 Patentes Números EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO

100

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.

5 Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles incluyen el agonista del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos, tales como los que se dan a conocer en las Patentes Números USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

10 Las sustancias de fármaco anti-histamínicas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina, y tefenadina, así como los que se dan a conocer en las Patentes Números JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

15 De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona, como un aspecto adicional, un método para el tratamiento de una condición que responda al bloqueo del canal de sodio epitelial, por ejemplo las enfermedades asociadas con la regulación de los volúmenes de fluidos a través de las membranas epiteliales, en particular una enfermedad obstructiva de las vías  
20 respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la Fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente

aceptable, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que responda al bloqueo del canal de sodio epitelial, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico, anti-tusivo, como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las

108

composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

5 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a ó HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o  
10 uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la Fórmula (I) con un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución  
15 de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la Fórmula (I), ya sea  
20 disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

(a) un compuesto de la Fórmula (I) en forma inhalable, por  
25 ejemplo en una composición en aerosol u otra composición

101

atomizable, o en un particulado inhalable, por ejemplo en una forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la Fórmula (I) en una forma inhalable;

5 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la Fórmula (I) en forma inhalable, en asociación con un dispositivo para inhalación; y

(d) un dispositivo para inhalación que comprende un compuesto de la Fórmula (I) en forma inhalable.

10 Las dosificaciones de los compuestos de la Fórmula (I) empleadas en la práctica de la presente invención, desde luego, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administrarse  
15 mediante inhalación son del orden de 0.005 a 10 miligramos, mientras que para administración oral, las dosificaciones diarias adecuadas son del orden de 0.05 a 100 miligramos.

#### **Uso Farmacéutico y Ensayo**

20 Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen una buena actividad bloqueadora de ENaC, y  
25 se pueden probar en los siguientes ensayos.

110

### **Cultivo Celular**

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

- 5 Las células epiteliales bronquiales humanas se cultivaron utilizando una modificación del método descrito por Gray y colaboradores (Gray y colaboradores, 1996). Las células se sembraron en matraces de plástico T-162, y se cultivaron en un medio de cultivo de células epiteliales bronquiales (BEGM; Cambrex)
- 10 complementado con extracto de pituitaria bovina (52 microgramos/mililitro), hidrocortisona (0.5 microgramos/mililitro), factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (0.5 nanogramos/mililitro), epinefrina (0.5 microgramos/mililitro), transferrina (10 microgramos/mililitro), insulina (5 microgramos/
- 15 mililitro), ácido retinoico (0.1 microgramos/mililitro), triyodo-tironina (6.5 microgramos/mililitro), gentamicina (50 microgramos/mililitro), y anfotericina B (50 nanogramos/mililitro). El medio se cambió cada 48 horas, hasta que las células fueron el 90 por ciento confluentes. Luego las células se pasaron y se sembraron ( $8.25 \times 10^4$
- 20 células/inserto) sobre insertos de policarbonato Snapwell (Costar) en un medio de diferenciación que contenía DMEM al 50 por ciento en BEGM, con los mismos suplementos que anteriormente, pero sin triyodo-tironina, y una concentración de ácido retinoico final de 50 nM (ácido retinoico todo trans). Las células se mantuvieron
- 25 sumergidas durante los primeros 7 días en cultivo, después de cuyo

111

tiempo, se expusieron a una interfase de aire apical durante el resto del período de cultivo. En este momento, el medio se cambió a un medio DMEM:F12 conteniendo el 2 por ciento por volumen/volumen de Ultrosor G durante el resto del cultivo. La anfotericina B se  
5 removió de todo el medio en tres alimentaciones antes de utilizarse en las cámaras Ussing Chambers. Las células se utilizaron entre los días 7 y 21 después del establecimiento de la interfase apical-aire. En todas las etapas del cultivo, las células se mantuvieron a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5 por ciento, en una incubadora de aire.

#### 10 ***Mediciones de Corriente de Corto Circuito (ISC)***

Los insertos Snapwell se montaron en las Cámaras de Difusión Vertical (Costar), y se bañaron con una solución de Ringer continuamente gasificada (CO<sub>2</sub> al 5 por ciento en O<sub>2</sub>; pH de 7.4) mantenida a 37°C, y conteniendo (en mM); 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>,  
15 3.3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.2 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgCl<sub>2</sub>, y 10 glucosa. La osmolaridad de la solución fue de entre 280 y 300mOsmol/kilogramo de H<sub>2</sub>O para todas las soluciones de sal fisiológica utilizadas. Las células se sujetaron al voltaje a 0 mV (modelo EVC4000; WPI). La RT se midió aplicando un impulso de 1 ó 2 mV a intervalos de 30  
20 segundos, y calculando la ley de RT mediante Ohm. Los datos se registraron en una estación de trabajo PowerLab (ADInstruments).

Los compuestos de prueba se prepararon como una solución de suministro 10 mM en sulfóxido de dimetilo (al 95 por ciento). Se prepararon frescas diluciones triples en serie en un vehículo  
25 apropiado (H<sub>2</sub>O destilada o solución de Ringer). La concentración

112 ✓

inicial se agregó a la cámara apical como un concentrado 1000x en 5 microlitros, dando como resultado una concentración final 1x de un volumen de 5 microlitros de la cámara Ussing. Las siguientes adiciones del compuesto se agregaron en un volumen de 3.3 microlitros de la solución de suministro diluida en serie 1000x. Al terminar el experimento de respuesta a la concentración, se agregó amilorida (10  $\mu$ M) a la cámara apical, para hacer posible que se midiera la corriente sensible a la amilorida total. Se estableció una  $IC_{50}$  de control de amilorida al principio de cada experimento.

Los resultados se expresan como el promedio del porcentaje de inhibición de ISC sensible a amilorida. Las curvas de respuesta a la concentración se graficaron, y los valores  $IC_{50}$  se generaron, utilizando GraphPad Prism 3.02. Los insertos celulares típicamente se insertaron por duplicado, y la  $IC_{50}$  se calculó sobre los datos del promedio del porcentaje de inhibición.

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente, tienen en general valores  $IC_{50}$  en las mediciones de datos descritas anteriormente, debajo de 10  $\mu$ M. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 7, 13, y 23, tienen valores  $IC_{50}$  de 0.0015, 0.010, 0.006, 0.001, y 0.0016  $\mu$ M, respectivamente.

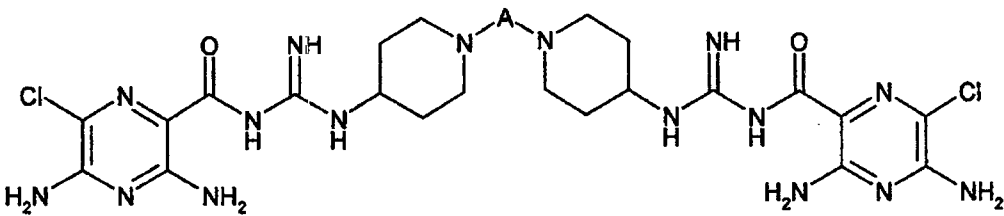
La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

### **EJEMPLOS**

Los compuestos de la Fórmula (I), que también son de la Fórmula (X):

113

5



(X)

se muestran en la siguiente Tabla 1, describiéndose el método de  
preparación posteriormente en la presente.

10

Tabla 1

| Ej. | Estructura | $\frac{M}{z}$<br>[M+H] <sup>+</sup> ó [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|------------|------------------------------------------------------------|
| 1   |            | 813                                                        |
| 2   |            | 785                                                        |
| 3   |            | 819                                                        |
| 4   |            | 378 [M+2H] <sup>2+</sup>                                   |
| 5   |            | 739                                                        |
| 6   |            | 651                                                        |

15

20

25

114

| Ej. | Estructura | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> ó [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|------------|--------------------------------------------------|
| 7   |            | 701                                              |
| 8   |            | 432 [M+2H] <sup>2+</sup>                         |
| 9   |            | 787                                              |
| 10  |            | 846                                              |
| 11  |            | 849                                              |
| 12  |            | 910                                              |

115

5

10

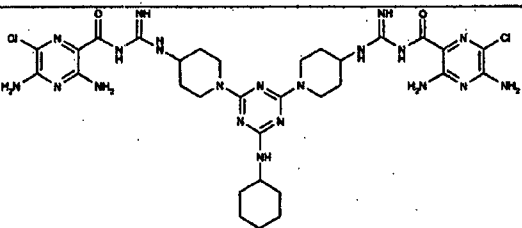
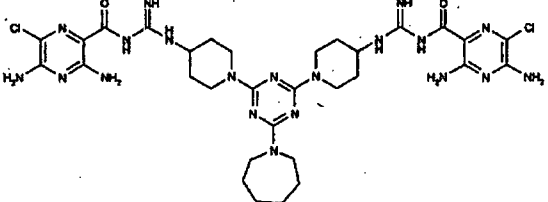
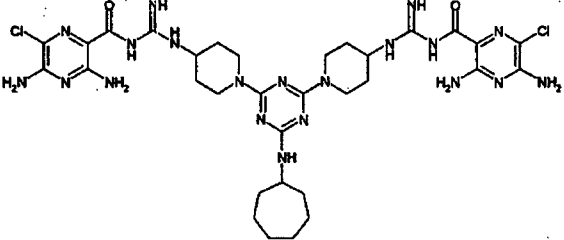
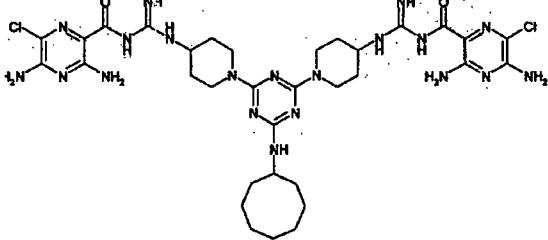
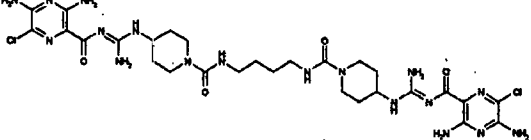
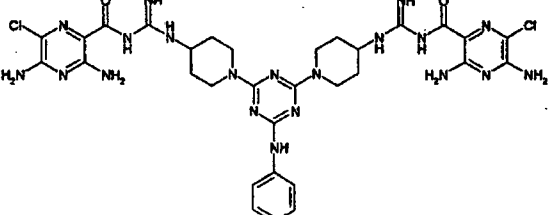
15

20

25

| Ej. | Estructura | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> ó [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|------------|--------------------------------------------------|
| 13  |            | 887                                              |
| 14  |            | 824                                              |
| 15  |            | 801                                              |
| 16  |            | 829                                              |
| 17  |            | 800                                              |
| 18  |            | 801                                              |

116

| Ej. | Estructura                                                                           | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> ó [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 19  |    | 799                                              |
| 20  |    | 800                                              |
| 21  |   | 813                                              |
| 22  |  | 827                                              |
| 23  |  | 765                                              |
| 24  |  |                                                  |

117

5

10

15

20

25

| Ej. | Estructura | M/z<br>[M+H] <sup>+</sup> δ [M+2H] <sup>2+</sup> |
|-----|------------|--------------------------------------------------|
| 25  |            | 890                                              |
| 26  |            | 745                                              |
| 27  |            | 833                                              |
| 28  |            | 898                                              |
| 29  |            | 442 [M+2H] <sup>2+</sup>                         |
| 30  |            | 1031                                             |

118

**Condiciones Generales**

Los espectros de masas se ejecutan en un sistema de HPLC/Espectrómetro de Masas Waters 600/ZQ de acceso abierto utilizando ionización por electropulverización.  $[M+H]^+$  y  $[M+2H]^+$  se refieren al peso molecular monoisotópico.

|    |       |                                                                                                         |
|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | DCM   | Diclorometano.                                                                                          |
|    | DIPEA | Di-isopropil-etil-amina.                                                                                |
|    | DMF   | Dimetil-formamida.                                                                                      |
|    | DMSO  | Sulfóxido de dimetilo.                                                                                  |
| 10 | EtOAc | Acetato de etilo.                                                                                       |
|    | EtOH  | Etanol.                                                                                                 |
|    | HATU  | Hexafluoro-fosfato de dimetil-amino-([1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio. |
|    | IPA   | Isopropanol.                                                                                            |
| 15 | MeCN  | Acetonitrilo.                                                                                           |
|    | MeOH  | Metanol.                                                                                                |
|    | NMP   | N-metil-pirrolidona.                                                                                    |
|    | TEA   | Trietil-amina.                                                                                          |
|    | TFA   | Ácido trifluoro-acético.                                                                                |
| 20 | THF   | Tetrahidrofurano.                                                                                       |

Cuando se especifican formas de sales de los compuestos, se omite la estequiometría del contra-ión. La persona experta apreciará que el compuesto no está limitado a la forma de mono-sal, y que puede existir como una di-sal, tri-sal, u otras estequiometrías de compuesto:contra-ión.

119

**Ejemplo 1:** Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

- 5 Paso 1: (1,1'-(1,4-fenilen-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de bencilo.

A una suspensión del ácido (4-carboxi-metil-fenil)-acético (0.5  
10 gramos, 2.57 milimoles) en dicloro-metano seco (10 mililitros) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le agrega trietil-amina (0.7 mililitros, 0.14 milimoles), seguida por difenil-fosforil-azida (1.1 mililitros, 5.14 milimoles). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, la mezcla se trata con una solución de (3,5-diamino-6-cloro-  
15 pirazin-2-carboxamido)-(piperidin-4-il-amino)-metilen-carbamato (Intermediario C) (1.72 gramos, 3.9 milimoles) y trietil-amina (0.7 mililitros, 5.14 milimoles) en dicloro-metano/dimetil-formamida (10 mililitros). La mezcla resultante se calienta a 38°C durante la noche, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente se  
20 remueve al vacío, y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 9:1 de dicloro-metano/metanol, proporciona el compuesto del título.

- Paso 2: Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilen-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-  
25 bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

120

Una suspensión del (1,1'-(1,4-fenilen-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de bencilo (paso 1) (0.2 gramos, 0.18 milimoles) en HBr al 33 por ciento en ácido acético (5 mililitros), se calienta a 45°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se remueve al vacío, y el producto crudo se trata lentamente con agua (aproximadamente 20 mililitros) hasta que se precipita un sólido. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con agua, metanol, y éter, para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  813.

**Ejemplo 2:** Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilen-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Este compuesto se prepara de una manera análoga al Ejemplo 1, reemplazado el 1,4-bis-isocianato-metil-benceno (preparado *in situ*), con el di-isocianato de 1,4-fenileno.  $[M+H]^+$  785.

**Ejemplo 3:** Trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(ciclohexan-1,3-diil-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Este compuesto se prepara de una manera análoga al Ejemplo 1, reemplazado el 1,4-bis-isocianato-metil-benceno (preparado *in situ*), con el 1,3-bis-isocianato-metil-ciclohexano.  $[M+H]^+$  819.

**Ejemplo 4:** Clorhidrato de N,N'-(1,1'-(1,4-fenilen)-bis-(oxo-

121

**metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-  
metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).**

**Paso 1:** (1,1'-(1,4-fenilen)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-  
diil))-bis-(azan-diil)-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-  
5 metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de terbutilo.

Una suspensión agitada del diclorhidrato de [4-(4-amino-  
piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona  
(Intermediario D) (1.1 gramos, 3.32 milimoles) en dimetil-formamida  
(27.5 mililitros), se trata con trietil-amina (8.5 mililitros), y luego se  
10 agita a temperatura ambiente. Se agrega el Intermediario A (2.5  
gramos, 6.99 milimoles), y la mezcla resultante se calienta a 70°C  
durante 2 días. La mezcla de reacción se filtra entonces mientras  
está todavía caliente al vacío, y el sólido resultante se seca al vacío  
para proporcionar el producto como un sólido blanco,  $[M+H]^+$  955.

15 **Paso 2:**

El producto del paso 1 se suspende en HCl 4.0 en 1,4-dioxano  
(2.15 mililitros, 8.6 milimoles) y 1,4-dioxano (1 mililitro) a  
temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se remueve al  
vacío, y el sólido se seca por congelación para proporcionar el  
20 compuesto del título.  $[M+H]^+$  755.

**Ejemplo 5:** N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-  
(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis--(3,5-  
diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Una solución del clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-  
25 piperidin-4-il-carbamimidoil)-pirazin-2-carboxamida (Intermediario E)

M2

(8.0 gramos, 20.7 milimoles) y di-isopropil-etil-amina seca (25 mililitros) en dimetil-formamida (80 mililitros), se enfría a 0°C, y se trata con una solución de tricloro-triazina (1.9 gramos, 10.4 milimoles) en dimetil-formamida (20 mililitros). Después de agitar a 5 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se trata con MeCN (500 mililitros) agregado por goteo, con agitación vigorosa durante 1 hora. La suspensión fina resultante se recolecta mediante filtración al vacío, y se lava con acetonitrilo (250 mililitros, dos 10 veces). Entonces el sólido se sonica en MeCN a 0°C, se filtra, y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  739.

**Ejemplo 6:** Clorhidrato de N,N'-(1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

15 **Paso 1:** Clorhidrato de (1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil))-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de terbutilo.

Una suspensión de bis-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona (Intermediario F) (43 miligramos, 0.11 milimoles) y el Intermediario A 20 (90 miligramos, 0.25 milimoles) en dimetil-formamida (1.5 mililitros), se trata con trietil-amina (100 miligramos, 1.0 milimoles), y se calienta a 70°C durante 48 horas. La purificación de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute<sup>MR</sup> C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - HCl 25 al 0.1 por ciento), proporciona el compuesto del título en solución en

30 mililitros de eluyente (acetonitrilo en agua - HCl al 0.1 por ciento).

[M+H]<sup>+</sup> 850.

**Paso 2:** Clorhidrato de N,N'-(1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

El clorhidrato de (1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil))-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de terbutilo (0.25 milimoles) en 30 mililitros de eluyente (acetonitrilo en agua - HCl al 0.1 por ciento), se trata con ácido trifluoro-acético (4 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se remueve al vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute<sup>MR</sup> C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - HCl al 0.1 por ciento) proporciona el compuesto del título.

[M+H]<sup>+</sup> 651.

**Ejemplo 7:** Clorhidrato de N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Este compuesto se prepara de una manera análoga al Ejemplo 6, reemplazando la bis-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona•4HCl (Intermediario F), con la 1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)-piperidin-4-amina•4HCl. [M+H]<sup>+</sup> 701.

**Ejemplo 8:** Acetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido).

mg

Una solución de la N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (0.25 gramos, 0.34 milimoles) en dimetil-formamida (2 mililitros), se trata con N-fenil-piperazina (0.275 gramos, 1.70 milimoles), y se agita a 30°C durante la noche. Se agrega por goteo MeCN (3 mililitros) a la mezcla agitada, y el precipitado amarillo resultante se recolecta mediante filtración. El precipitado se disuelve en metanol, y se carga seco sobre sílice. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre sílice, eluyendo con metanol/dicloro-  
10 metano, con NH<sub>4</sub> al 4 por ciento, produce un sólido, el cual se purifica adicionalmente mediante recristalización a partir de ácido acético/etanol, para proporcionar el compuesto del título. [M+2H]<sup>2+</sup> 432.

15 **Ejemplo 9:** N,N'-(1,1'-(6-morfolino-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Este producto se prepara de una manera análoga a la del Ejemplo 8, mediante el reemplazo de la N-fenil-piperazina con morfolina. [M+H]<sup>+</sup> 787.

20 **Ejemplo 10:** Trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(3-morfolino-propil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

25 Una solución de la N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-

MS

(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (0.15 miligramos, 20 micromoles) en N-metil-pirrolidona (0.5 mililitros), se trata con 3-(N-morfolino)-propil-amina (29 miligramos, 0.2 milimoles) y luego se  
5 agita a 50°C durante la noche. La purificación mediante HPLC de semi-preparación dirigida a la masa, proporciona el compuesto del título.  $[M+H]^+$  846.

**Ejemplos 11 a 22:**

Estos compuestos, es decir,

- 10 • trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(2-bis-(2-hidroxi-etil)-amino)-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 11);
- 15 • trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepan-1-carbonil)-piperidin-1-ñil)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 12);
- 20 • trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutil-amino)-propil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 13);
- 25 • trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(2-(piridin-4-il)-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 14);

126

- trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(hexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 15);
- 5 trifluoro-acetato del ácido 1-(4,6-bis-(4-(3-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino)-piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 16);
- 10 trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 17);
- trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(dipropil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 18);
- 15 trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 19);
- 20 trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 20);
- trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 21); y
- 25

- N,N'-(1,1'-(6-(ciclo-octil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 22).

se preparan de una manera análoga al Ejemplo 10, mediante el  
5 reemplazo de la 3-(N-morfolino)-propil-amina con la amina apropiada.

**Ejemplo 23:** Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(butan-1,4-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-  
10 pirazin-2-carboxamida).

Paso 1: N,N'-(1,1'-(butan-1,4-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-((benciloxi-carbonil-amino)-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Una mezcla que comprende el (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-  
15 carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de bencilo (Intermediario B) (18.6 gramos, 45.0 milimoles) y N,N'-(butan-1,4-diil)-bis-(4-amino-piperidin-1-carboxamida) (Intermediario F) (6.3 gramos, 15.4 milimoles) en dimetil-formamida (420 mililitros), bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se agita a 50°C durante 3 días. La mezcla de  
20 reacción se filtra caliente, se agrega amino-metil-poliestireno (resina eliminadora), y la mezcla se agita a 50°C durante la noche. La resina se filtra y se lava con dimetil-formamida, luego el filtrado se concentra al vacío para dar un residuo sólido, el cual se vuelve a disolver en la cantidad mínima de dimetil-formamida, y se agrega por  
25 goteo a una solución agitada de acetonitrilo a temperatura ambiente,

produciendo un sólido. Éste se filtra, lavando con acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido.  $[M+H]^+$  1033.

**Paso 2:** Bromhidrato de N,N'-(1,1'-(butan-1,4-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

La N,N'-(1,1'-(butan-1,4-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-((benciloxi-carbonil-amino)-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (646 miligramos), y HBr al 33 por ciento en ácido acético (6 mililitros) en agua (1.5 mililitros), se agita a 50°C durante la noche. El solvente se remueve al vacío, y el residuo crudo resultante se purifica mediante recristalización a partir de MeOH/IPA. El residuo se purifica adicionalmente mediante trituración con MeOH/EtOH, seguido por MeOH/IPA, para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  765.

**Ejemplo 24:** Trifluoro-acetato de N,N'-(1,1'-(6-(fenil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperazin-4,1-diil))-bis-(azandiil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Una solución del clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-piperidin-4-il-carbamimidoil)-pirazin-2-carboxamida (Intermediario E) (200 miligramos, 0.52 milimoles), (4,6-dicloro-[1,3,5]-triazin-2-il)-fenil-amina (60 miligramos, 0.25 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (205 miligramos, 1.6 milimoles) en N-metil-pirrolidona (4 mililitros), se agita a 35°C durante la noche. Luego se agrega por goteo la mezcla de reacción al acetonitrilo, y el sólido blanco resultante se recolecta mediante filtración. El sólido se disuelve en 1:1 de

199-

acetonitrilo:agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) (60 mililitros), se enfría, y se deja reposar durante 4 días. La suspensión resultante se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

5 **Ejemplo 25:** N,N'-(1,1'-(6-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

La N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-  
10 diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5) (250 miligramos, 0.34 milimoles) y el clorhidrato de 5,6-dietil-indan-2-il-amina (225 miligramos, 1.00 milimoles; véase Prashad y colaboradores, *Org. Process Res. Dev.*, Volumen 10, Número 1, páginas 135-141 (2006)), se suspenden en  
15 dimetil-formamida (1 mililitro) con di-isopropil-etil-amina (350 microlitros, 260 miligramos, 2.00 milimoles), en un frasco para microondas Biotage de 0.5 a 2.0 mililitros. El frasco se sella, y la reacción se calienta utilizando irradiación de microondas durante 24 horas a 60°C, seguidas por 22.5 horas a 70°C. La precipitación  
20 mediante la adición de la mezcla de reacción al acetonitrilo (50 mililitros) proporciona una mezcla del compuesto del título y N,N'-(1,1'-(6-(dimetil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) como un sólido color gris. La  
25 purificación mediante HPLC de preparación dirigida a la masa,

seguida por trituración con dietil-éter, proporciona el compuesto del título como un polvo amarillo pálido.  $[M+H]^+$  890.

**Ejemplo 26:** N,N'-(1,1'-(6-dimetil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida).

Este compuesto se prepara como un subproducto en la síntesis del Ejemplo 25.  $[M+H]^+$  745.

#### Ejemplos 27 a 29

Estos compuestos, es decir,

- 10 • N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 27);
- 15 • N,N'-(1,1'-(6-(2,2-difenil-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 28); y
- 20 • N,N'-(1,1'-(6-(ciclododecil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 29),

se preparan a partir de la N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida) (Ejemplo 5), de una manera  
25 análoga al Ejemplo 25, reemplazado el clorhidrato de 5,6-dietil-

131

indan-2-il-amina con la amina apropiada.

**Ejemplo 30:** (1,1'-(Z)-but-2-en-1,4-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(oxometilen)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de bencilo.

Una solución del fenil-éster del ácido ((Z)-4-fenoxi-carbonil-amino-but-2-enil)-carbámico (Intermediario J) (325 miligramos, 1.0 milimoles), (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(piperidin-4-il-amino)-metilen-carbamato de bencilo (Intermediario C) (1.25 gramos, 2.2 milimoles), y trietil-amina (0.6 mililitros, 4.4 milimoles) en dimetil-formamida (4 mililitros), se calienta a 60°C durante la noche. La mezcla se trata con agua, y se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agrega IPA (20 mililitros) al sólido resultante, y la mezcla se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido.  $[M+H]^+$  1031.

#### Preparación de los Intermediarios

**Intermediario A** (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de terbutilo.

Paso 1: Ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico de litio.

Una suspensión agitada del metil-éster del ácido 3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico (110 gramos, 542.9 milimoles) en metanol (500 mililitros) a 5-10°C (baño de hielo), se trata por goteo con una suspensión de hidróxido de litio (46.6 gramos, 1,111 milimoles) en agua (500 mililitros). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 5 horas, luego se enfría a temperatura ambiente, y se agita

132

durante la noche. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, y se seca en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título como la sal de litio (di-hidrato). [M-Li]<sup>+</sup> 187.

Paso 2: Amino-(tiometil)-metilen-carbamato de terbutilo.

5           Una suspensión agitada del sulfato de S-metil-iso-tiourea (10 gramos, 35.9 milimoles) en tolueno (75 mililitros) se trata con NaOH 4M (15 mililitros) a temperatura ambiente. A la mezcla de dos fases se le agrega dicarbonato de diterbutilo (3.27 gramos, 15 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura  
10 ambiente durante 1 hora, y luego se calienta a 60°C durante la noche. La porción orgánica se separa, se lava con una solución de salmuera, luego se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra al vacío hasta obtener un aceite viscoso, el cual se cristaliza bajo un alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido  
15 incoloro.

Paso 3: (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de terbutilo.

Una suspensión en agitación del ácido (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxílico de litio (22.6 gramos, 98.03 milimoles) en  
20 dimetil-formamida (400 mililitros), se trata en porciones con HATU (41 gramos, 107.83 milimoles), bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se agrega en porciones el amino-(tiometil)-metilen-carbamato de terbutilo (20.5 gramos, 107.83 milimoles)  
25 durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a

133

temperatura ambiente durante 1.5 horas adicionales, luego se calienta a 50°C, y se agita durante la noche. El precipitado resultante se filtra caliente, lavando con agua, y se seca en un horno al vacío (40°C) durante la noche, para proporcionar el compuesto del título.

5 [M+H]<sup>+</sup> 361.

**Intermediario B: (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de bencilo.**

A una solución agitada del yodhidrato de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (Intermediario I) (50  
10 gramos, 0.129 moles) en tetrahidrofurano seco (1 litro), se la agrega trietil-amina (18 mililitros, 0.129 moles), seguida por N-(benciloxi-carboniloxi)-succinimida (32.1 gramos, 0.129 moles). La mezcla de reacción se calienta entonces a reflujo (66°C) durante 6 horas. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y luego se  
15 concentra al vacío hasta obtener un sólido amarillo. El producto crudo se suspende en EtOAc (500 mililitros) y agua (500 mililitros), y se tritura vigorosamente durante un período de 30 minutos. La suspensión resultante se filtra y se seca en un horno al vacío (40°C) sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, para dar el producto como un sólido amarillo pálido.

20 [M+H]<sup>+</sup> 395.

**Intermediario C: (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(piperidin-4-il-amino)-metilen-carbamato de bencilo.**

Paso 1: 4-(2-benciloxi-carbonil)-3-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo.

25 Una suspensión del (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-

131

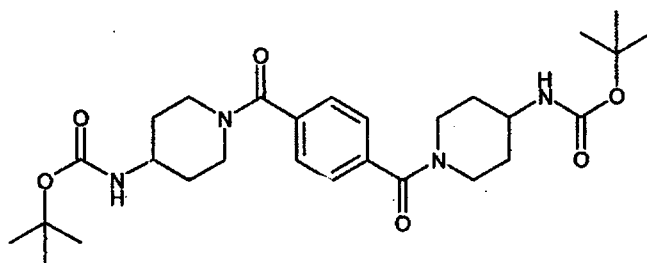
carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de bencilo (Intermediario B) (6.7 gramos, 17 milimoles), y 4-amino-1-Boc-piperidina (4.1 gramos, 20.4 milimoles) en tetrahidrofurano seco (150 mililitros), se calienta a reflujo durante la noche. El solvente se remueve al vacío, y se forma un sólido después de la concentración. El sólido se separa y se retiene, y el licor madre restante se concentra para formar un sólido. El sólido se divide entre EtOAc y agua, y la porción orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), y una parte se concentra al vacío, y luego se deja cristalizarse. Los cristales se filtran y se combinan con el sólido retenido para proporcionar el compuesto del título.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  547.

Paso 2: (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(piperidin-4-il-amino)-metilen-carbamato de bencilo.

Una suspensión del 4-(2-(benciloxi-carbonil)-3-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (*Paso 1*) (6.3 gramos, 11.5 milimoles) en dioxano (250 mililitros) y MeOH (volumen pequeño), se trata con HCl 4M en dioxano (40 mililitros), y se deja agitándose durante la noche a 40°C. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se divide entre agua (800 mililitros) y EtOAc (800 mililitros). Se agrega NaOH 1M para ajustar el pH a un pH de 8, y la porción orgánica se separa, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447.

Intermediario D: [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

135

Paso 1:

5

Bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, una solución de cloruro de tereftaloílo (50.7 gramos, 0.249 moles) en dimetil-formamida (200 mililitros), se agrega lentamente a una mezcla de 4-(N-Boc-amino)-  
10 piperidina (100 gramos, 0.499 moles) y trietil-amina (104 mililitros, 0.749 moles) en dimetil-formamida (800 mililitros). La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. Se forma una suspensión blanca, y la mezcla resultante se apaga lentamente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500  
15 mililitros) y agua (500 mililitros). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos, y se filtra al vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido se seca al vacío a  $45^\circ\text{C}$  para proporcionar el producto requerido.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  531.

Paso 2: Clorhidrato de [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.  
20

Una mezcla que comprende el producto del *Paso 1* (50 gramos, 0.09 moles) en 1,4-dioxano (236 mililitros), se trata con HCl 4M en dioxano (236 mililitros). La suspensión resultante se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante  
25 se filtra al vacío y se lava con dietil-éter (200 mililitros, tres veces),

136

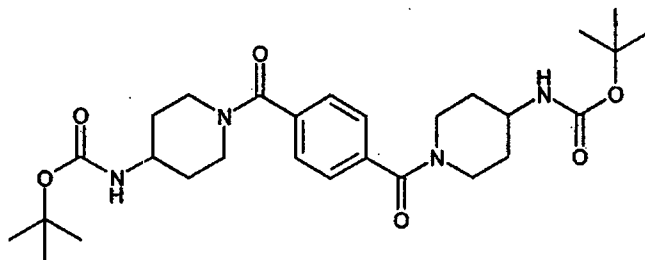
para proporcionar el producto deseado. El sólido recuperado se seca al vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  331.

De una manera alternativa, el *Paso 2* se puede llevar a cabo en la presencia de TMSI en dicloro-metano a temperatura ambiente, para proporcionar la [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

#### Intermediario D - Ruta Sintética Alternativa

[4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

##### Paso 1:



Una solución de cloruro de tereftaloílo (1.02 gramos, 5.0 milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros) bajo una atmósfera inerte de argón, se trata por goteo con una solución de 4-(N-Boc-amino)-piperidina (2.00 gramos, 10.0 milimoles) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 40 minutos, y luego se agrega por goteo trietil-amina (2.09 mililitros, 15.0 milimoles). Se forma una suspensión blanca, y se continúa la agitación durante 2 horas. La mezcla resultante se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mililitros) y agua (100 mililitros). La mezcla resultante se filtra al vacío utilizando un papel

de separación de fases, para proporcionar un sólido blanco. El sólido se seca al vacío a 45°C para proporcionar el producto requerido.  $[M+H]^+$  531.

Paso 2: Dibromhidrato de [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

Una mezcla que comprende el producto del *Paso 1* (1.34 gramos, 2.53 milimoles) en HBr al 33 por ciento en ácido acético (13.4 mililitros, 25.3 milimoles), se agita a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se diluye con diclorometano (de 10 a 20 mililitros), y se filtra al vacío. El sólido recuperado se seca al vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título.  $[MH+331.16]$ .

De una manera alternativa, el *Paso 2* se puede llevar a cabo en la presencia de HCl 4M en dioxano, para proporcionar el diclorhidrato de [4-(4-amino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

Intermediario E Clorhidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-piperidin-4-il-carbamimidoil)-pirazin-2-carboxamida.

Una solución del yodhidrato de 1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea (7.2 gramos, 18.4 milimoles) y 4-amino-1-Boc-piperidina (5.5 gramos, 27.5 milimoles) en dimetil-formamida (40 mililitros), se agita y se calienta a 50°C durante 4 horas. La mezcla se diluye con agua (150 mililitros), y se sonica durante 2 horas. La suspensión resultante se recolecta mediante filtración, y se suspende en HCl 4M en dioxano (40 mililitros). Se agrega MeOH (20

B8

mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se filtra. El sólido se lava con EtOH (10 mililitros, dos veces), y se seca para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  313.

5 **Intermediario F:**      **Clorhidrato de bis-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.**

Paso 1:    1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-dicarbamato de terbutilo.

Una solución agitada y enfriada (0°C) de 4-N-Boc-amino-  
10 piperidina (2.0 gramos, 10.2 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros), se trata por goteo con una solución de trifosgeno (0.503 gramos, 1.7milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y luego se continúa la agitación durante 2 horas adicionales, después de cuyo tiempo, la  
15 mezcla se divide entre dicloro-metano y NaOH 1M. La porción orgánica se separa, se lava con HCl 1M, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, se seca, y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título. MH+427.

Paso 2:    Bis-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona.

20 Una solución del 1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-dicarbamato de terbutilo (1.0 gramos, 2.3 milimoles) en HCl 4M en dioxano (3 mililitros) y MeOH (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.  $[M+H]^+$   
25 227.

139

**Intermediario G:**      Clorhidrato de 1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)-dipiperidin-4-amina.

Este compuesto se prepara de una manera análoga al Intermediario F, mediante el reemplazo del trifosgeno con 2,4-dicloro-1,3,5-triazina. El *Paso 1* se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

**Intermediario H:**      N,N'-(butan-1,4-diil)-bis-(4-amino-piperidin-1-carboxamida).

Paso 1:      1,1'-(butan-1,4-diil-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil)-dicarbamato de terbutilo.

Una solución de la 4-N-Boc-amino-piperidina (1.0 gramos, 4.99 milimoles) y dicloro-metano seco (20 mililitros) se trata con 1,4-diisocianato-butano (317 microlitros, 2.49 milimoles), y se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtra y se lava con dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  541.

Paso 2:      N,N'-(butan-1,4-diil)-bis-(4-amino-piperidin-1-carboxamida).

Una suspensión del 1,1'-(butan-1,4-diil-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil)-dicarbamato de terbutilo (1.26 gramos, 2.33 milimoles) en MeOH (10 mililitros), se trata con ácido trifluoro-acético (25 mililitros), seguido por agua (cantidad catalítica), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 días. El dicloro-metano, el metanol, y el ácido trifluoro-acético se remueven al vacío, y el residuo se diluye con un pequeño volumen de agua, y se neutraliza mediante la adición de NaOH 4M. La mezcla

se deja cristalizarse en un medio ambiente frío (refrigerador) durante la noche, para dar como resultado cristales que se filtran y se secan al vacío, para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  341.

**Intermediario I:**      **1-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-2-metil-isotiourea.**

Una suspensión en agitación del (3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-(tiometil)-metilen-carbamato de terbutilo (Intermediario A) (200 miligramos, 0.554 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se trata por goteo con ácido trifluoro-acético (0.412 mililitros, 5.543 milimoles), disuelto en dicloro-metano (5 mililitros), dando como resultado una solución amarilla. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, los solventes se remueven al vacío, para dar un aceite amarillo, el cual contiene una pequeña cantidad de sólido. El aceite se disuelve en agua, y el sólido no disuelto se remueve mediante filtración. El filtrado acuoso se basifica a un pH de 9 con  $\text{NaHCO}_3$ , y el precipitado resultante se recolecta mediante filtración, y se seca en un horno al vacío ( $40^\circ\text{C}$ ) durante la noche, para proporcionar el compuesto del título.  $[M+H]^+$  261.

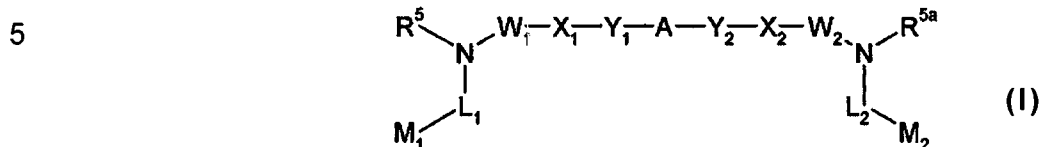
**Intermediario J:**      **Fenil-éster del ácido ((Z)-4-fenoxi-carbonil-amino-but-2-enil)-carbámico.**

Una solución agitada del cloroformato de fenilo (3.4 gramos, 22 milimoles) en dicloro-metano (70 mililitros), se trata por goteo con una solución de piridina (1.9 gramos, 24 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros). A esta mezcla se le agrega la (Z)-but-2-eno-

1,4-diamina (preparada de acuerdo con el procedimiento de Fabiano y colaboradores, *Synthesis* (2); 190(2); 1987) en dicloro-metano (20 mililitros) por goteo durante 15 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se divide entre dicloro-metano y agua. La porción orgánica se separa y se lava con agua, HCl 0.5M (dos veces), NaHCO<sub>3</sub>(acuoso) (dos veces), se seca (MgSO<sub>4</sub>), y se concentra al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 1 por ciento de dicloro-metano, proporciona el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 327.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o tautómeros, o estereoisómeros, o solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 en donde:

$M_1$  y  $M_2$  son independientemente:



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, o

20

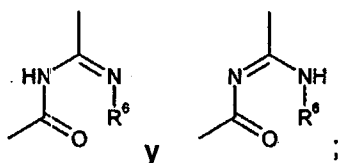
25

$R^1$  y  $R^2$ , con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  $R^{14}$ , o

5  $R^3$  y  $R^4$ , con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por  $R^{14}$ ;

$L_1$  y  $L_2$  se seleccionan independientemente a partir de:

10



15

20

$R^6$ ,  $R^5$ , y  $R^{5a}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

$W_1$  y  $W_2$  se seleccionan independientemente a partir de alquilenos de 0 a 8 átomos de carbono;

25  $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente a partir de un grupo heterocíclico de 4 a 14 átomos de carbono miembros;

149

$Y_1$  y  $Y_2$  son independientemente -alquileo de 0 a 8 átomos de carbono-; o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

A se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11a</sup>CO-, -CO-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CO-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -C(=O), -CO-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CONR<sup>11a</sup>(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11a</sup>CO, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Z se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, grupo carbocíclico de 3 a 15 miembros, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

T se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

en donde cada grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros o cada grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros, a menos que se especifique de otra, está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos

de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hidroxi-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)-  
 5  $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)-  
 $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)-  
 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , aralcoxilo de 7 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a  
 10 átomos de carbono, SH, S-(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{SO}_2$ -(alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono), SO-(alquilenos  
 de 1 a 8 átomos de carbono),  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}$ -(grupo carbocíclico de 3  
 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo carbocíclico está  
 opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de  
 carbono,  $\text{R}^{15}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  
 $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{16}$ , O-  
 15 (alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono)- $\text{NR}^{11}$ -(C=O)O-(alquilenos de 0  
 a 4 átomos de carbono)- $\text{R}^{15}$ , ciano, oxo, carboxilo, nitro, alquilo de 1  
 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de  
 carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1  
 a 8 átomos de carbono, amino-(hidroxi)-alquilo de 1 a 8 átomos de  
 20 carbono, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente  
 sustituido por amino-carbonilo, en donde  $\text{R}^{15}$  es un grupo  
 carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, opcionalmente sustituido  
 por OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos  
 de carbono, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,  $\text{R}^{16}$   
 25 es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, opcionalmente

146

sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros,  $\text{CO}_2\text{H}$ , (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno, y halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

5 y en donde cada grupo alquileo, a menos que se especifique de otra manera, está opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carboxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8  
10 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, nitro, ciano,  $\text{R}^{15}$ , un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , o un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por  $\text{R}^{16}$ ;

15 cada  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  
20 -COOH o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, (C=O)-grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, o un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros,  
25 cuando  $\text{R}^{11}$  ó  $\text{R}^{12}$  son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, pueden

197

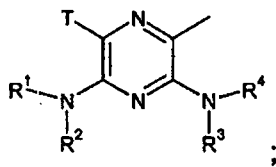
estar opcionalmente mono- o di-sustituídos por grupo carbocíclico  
aromático de 6 a 15 átomos de carbono, grupo heterocíclico de 5 a  
14 miembros, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino átomos de  
carbono por OH, o un di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino  
5 opcionalmente sustituido por OH;

$R^{11a}$  se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 8 átomos  
de carbono; y

$R^{14}$  se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8  
átomos de carbono, OH, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15  
10 miembros, aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, y O-aralquilo de 7  
a 14 átomos de carbono.

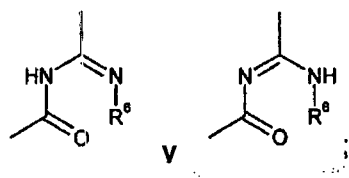
2. Un compuesto de la Fórmula (I), de acuerdo con la  
reivindicación 1, o los tautómeros, o estereoisómeros, o sales  
farmacéuticamente aceptables del mismo,  
15 en donde:

$M_1$  y  $M_2$  son:



20  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y  $R^{5a}$  son H;

$L_1$  y  $L_2$  se seleccionan independientemente a partir de:



25

148

$R^6$  es H;

$W_1$  y  $W_2$  se seleccionan independientemente a partir de alquileo de 0 a 8 átomos de carbono;

5  $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente a partir de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

$Y_1$  e  $Y_2$  son independientemente -alquileo de 0 a 8 átomos de carbono-, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-;

A se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, -CONR<sup>11a</sup>-(alquileo de 1 a 8 átomos  
10 de carbono)-NR<sup>11a</sup>-CO-, -(C=O), -CO-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CO-(alquienilo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-,  
-CO-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-CO-, -CO-NR<sup>11a</sup>-(alquileo de 0 a 8 átomos de  
15 carbono)-Z-(alquileo de 0 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11a</sup>-CO-, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

Z se selecciona a partir de un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, grupo carbocíclico de 3 a 15 miembros, y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

20 cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, o

25  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros

149

opcionalmente sustituido por  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $(\text{C}=\text{O})$ -grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, o un grupo carbocíclico aromático de 6 a 10 átomos de carbono; cuando  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  son alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, pueden estar  
5 opcionalmente mono- o di-sustituidos por grupo carbocíclico aromático de 6 a 10 átomos de carbono, grupo heterocíclico de 3 a 8 átomos de carbono, o un di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino opcionalmente sustituido por OH;

T se selecciona a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8  
10 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, y un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros;

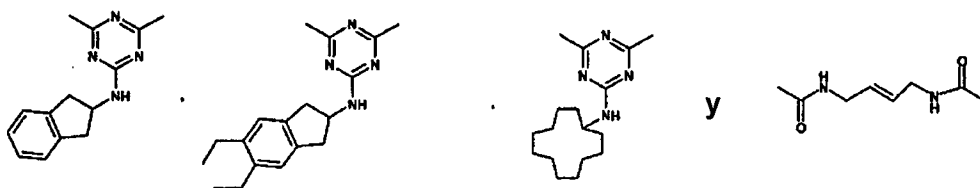
15 en donde cada grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique de otra manera, está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8  
20 átomos de carbono, halógeno,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , hidroxí-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por hidroxilo, (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , (alquilenos de 0 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ , -O-(alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono)-  
25  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , aralcoxilo de 7 a 10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a

10 átomos de carbono, SH, S-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono), SO<sub>2</sub>-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono), SO-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono), NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>-(grupo carbocíclico de 3 a 12 átomos de carbono), en donde el grupo carbocíclico está  
 5 opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R<sup>15</sup>, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por R<sup>16</sup>, O-(alquileo de 1 a 8 átomos de carbono)-NR<sup>11</sup>C-(C=O)O-(alquileo de 0 a 4 átomos de carbono)-R<sup>15</sup>, ciano, oxo, carboxilo, nitro, alquilo de  
 10 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-(hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino-carbonilo, en donde R<sup>15</sup> es un grupo  
 15 carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, y haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

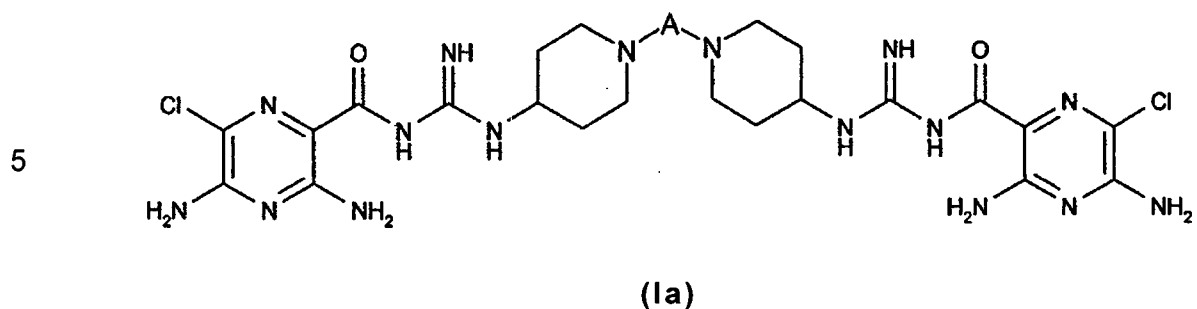
R<sup>16</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por OH, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, grupo carbocíclico  
 20 aromático de 6 a 15 átomos de carbono, CO<sub>2</sub>H, (C=O)-grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros, halógeno, y haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

R<sup>11a</sup> es H.

5

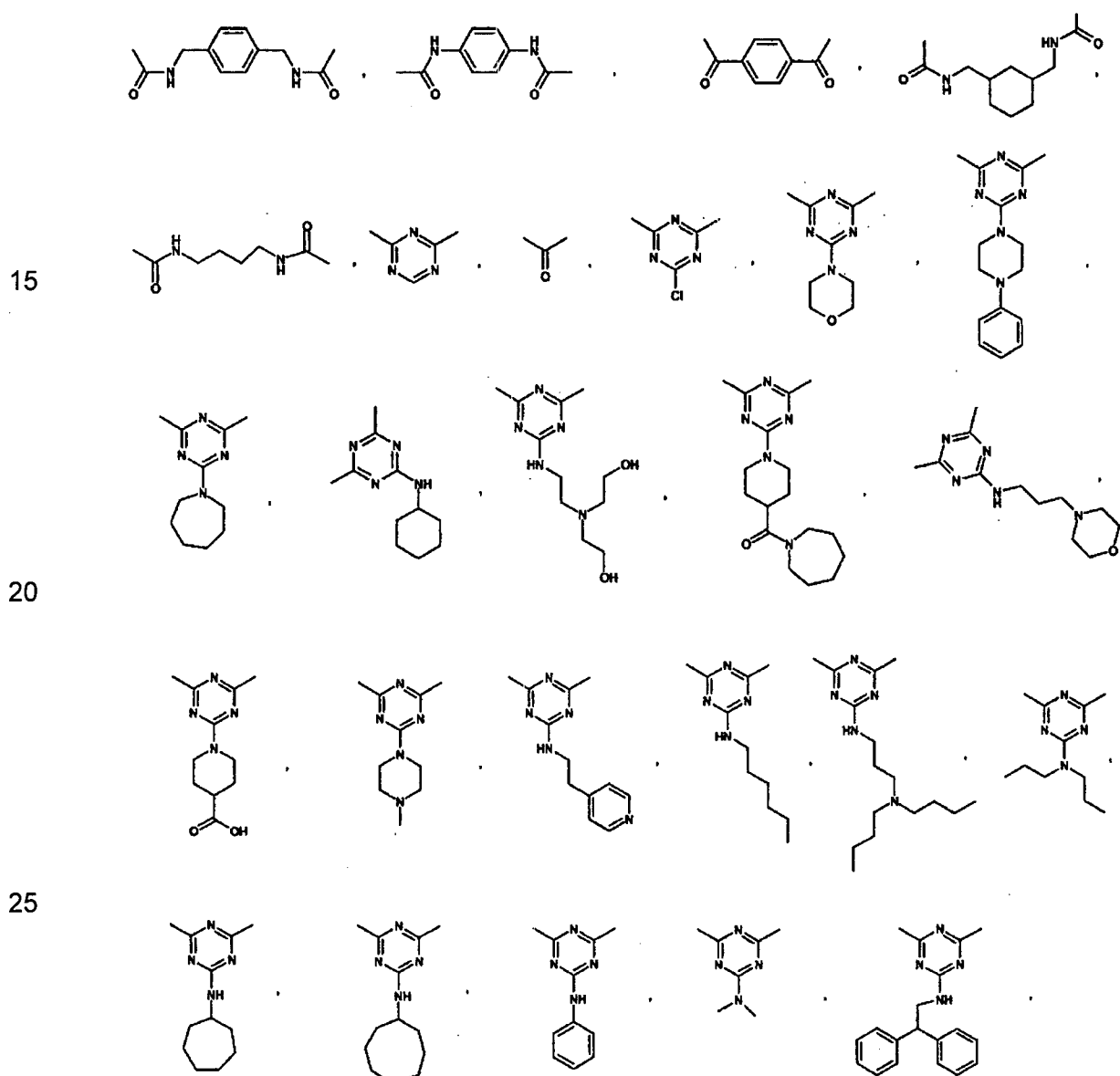


4. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (Ia):

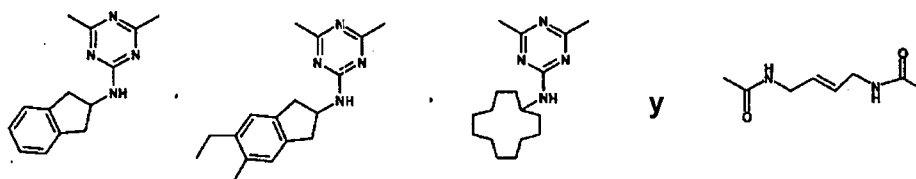


o los tautómeros, o estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

10 en donde A se selecciona a partir de:



153



5

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

10 N,N-(1,1'-(1,4-fenilen-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N-(1,1'-(1,4-fenilen-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

15 N,N-(1,1'-(ciclohexan-1,3-diil-bis-(metilen))-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N-(1,1'-(1,4-fenilen)-bis-(oxo-metilen))-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

20 N,N'-(1,1'-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-carbonil-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil))-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

25 N,N'-(1,1'-(1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-

191

bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

5 N,N'-(1,1'-(6-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperazin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-morfolino-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

10 N,N'-(1,1'-(6-(3-morfolino-propil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(2-bis-(2-hidroxi-etil)-amino)-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

15 N,N'-(1,1'-(6-(4-(azepan-1-carbonil)-piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

20 N,N'-(1,1'-(6-(3-(dibutil-amino)-propil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(2-(piridin-4-il)-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

25 N,N'-(1,1'-(6-(hexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-

diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

ácido 1-(4,6-bis-(4-(3-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-guanidino)-piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-piperidin-4-carboxílico;

5 N,N'-(1,1'-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(dipropil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azandiil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

10

N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(azepan-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

15

N,N'-(1,1'-(6-(ciclohexil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

20 N,N'-(1,1'-(6-ciclo-octil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(butan-1,4-diil-bis-(azan-diil))-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

25

156

N,N'-(1,1'-(6-fenil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(imino-metilen)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

5 N,N'-(1,1'-(6-(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(dimetil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

10 N,N'-(1,1'-(6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil)-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

N,N'-(1,1'-(6-(2,2-difenil-etil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperazin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida);

15 N,N'-(1,1'-(6-(ciclo-dodecil-amino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-(amino-metan-1-il-1-iliden)-bis-(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamida); y

(1,1'-(Z)-but-2-eno-1,4-diil-bis-(azan-diil)-bis-(oxo-metilen)-bis-(piperidin-4,1-diil))-bis-(azan-diil)-bis-((3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carboxamido)-metan-1-il-1-iliden)-dicarbamato de bencilo.

20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse como un producto farmacéutico.

157

7. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

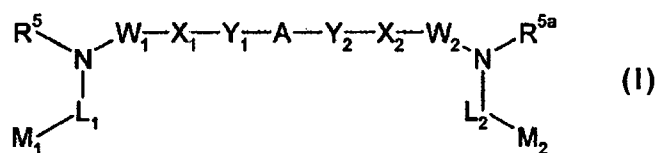
8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable mediante el bloqueo de un canal de sodio epitelial.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica seleccionada a partir de fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria, bronquitis crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio, carcinoma pulmonar, xerostomía, y queratoconjuntivitis.

11. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, o anti-tusiva.

12. Un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (I):

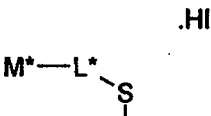


158

en donde:

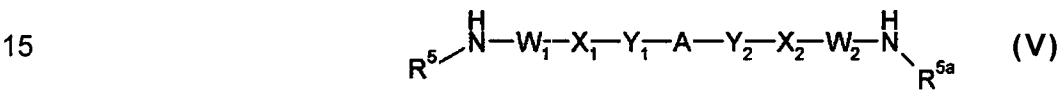
$M_1, M_2, L_1, L_2, NR^5, NR^{5a}, W_1, W_2, X_1, X_2, Y_1, Y_2,$  y A son como se definen anteriormente en la presente, el cual comprende los pasos de:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV):



en donde:

10  $M^*$  es  $M_1$  ó  $M_2$ ;  
 $L^*$  es  $L_1$  ó  $L_2$ ; y  
 $M_1, M_2, L_1, L_2,$  y T son como se definen anteriormente en la presente, con compuestos de la Fórmula (V):



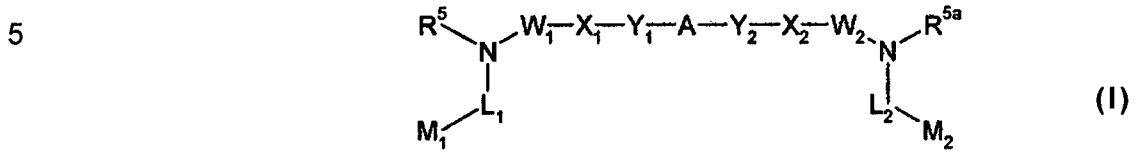
en donde  $R^5, R^{5a}, W_1, W_2, X_1, X_2, Y_1, Y_2,$  y A son como se definen anteriormente en la presente, opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo una base orgánica; y en un solvente orgánico, por ejemplo un solvente dipolar no prótico; y

20 (ii) recuperar el compuesto resultante de la Fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.



## RESUMEN

Un compuesto de la Fórmula (I):



o los tautómeros, o estereoisómeros, o solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $A$ ,  $R^5$ , y  $R^{5a}$  son como se definen en la presente, para el tratamiento de condiciones tratables mediante el bloqueo de un canal de sodio epitelial, en particular condiciones que se benefician de la hidratación de la mucosa.

15

\* \* \* \* \*

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/055497

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/497 A61P11/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                          | Relevant to claim No. |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A        | WO 01/05773 A1 (UNIV NORTH CAROLINA [US];<br>BOUCHER RICHARD C JR [US])<br>25 January 2001 (2001-01-25)<br>claim 3          | 1-12                  |
| A        | WO 2005/025496 A2 (PARION SCIENCES INC<br>[US]; JOHNSON MICHAEL R [US])<br>24 March 2005 (2005-03-24)<br>claims 1,145       | 1-12                  |
| A        | WO 2005/016879 A (PARION SCIENCES INC<br>[US]; JOHNSON MICHAEL R [US])<br>24 February 2005 (2005-02-24)<br>claims 1,145,147 | 1-12                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2008

Date of mailing of the international search report

11/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/055497

161

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| WO 0105773                                | A1                  | 25-01-2001                 | AT 390414 T 15-04-2008      |
|                                           |                     |                            | AU 774865 B2 08-07-2004     |
|                                           |                     |                            | CA 2378181 A1 25-01-2001    |
|                                           |                     |                            | EP 1196396 A1 17-04-2002    |
|                                           |                     |                            | IS 6222 A 08-01-2002        |
|                                           |                     |                            | JP 2004513870 T 13-05-2004  |
|                                           |                     |                            | MX PA02000684 A 21-07-2003  |
|                                           |                     |                            | NO 20020242 A 19-03-2002    |
|                                           |                     |                            | NZ 516595 A 25-07-2003      |
|                                           |                     |                            | US 2002165239 A1 07-11-2002 |
|                                           |                     |                            | US 2002158255 A1 31-10-2002 |
|                                           |                     |                            | US 6475509 B1 05-11-2002    |
| WO 2005025496                             | A2                  | 24-03-2005                 | AU 2004271945 A1 24-03-2005 |
|                                           |                     |                            | CA 2534568 A1 24-03-2005    |
|                                           |                     |                            | EP 1670475 A2 21-06-2006    |
|                                           |                     |                            | JP 2007502827 T 15-02-2007  |
|                                           |                     |                            | KR 20060115348 A 08-11-2006 |
| WO 2005016879                             | A                   | 24-02-2005                 | AU 2004264441 A1 24-02-2005 |
|                                           |                     |                            | CA 2534569 A1 24-02-2005    |
|                                           |                     |                            | EP 1670474 A2 21-06-2006    |
|                                           |                     |                            | JP 2007502829 T 15-02-2007  |
|                                           |                     |                            | KR 20060037450 A 03-05-2006 |

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable



Bogotá,  
2020

163

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 125992          |
|            | Solicitud internacional    | pct/ep2008/055497 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 07/12/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 14371             |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009  
adpall