



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620285-3 A2**

(22) Data de Depósito: 20/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 241/32
C07D 403/12
C07D 451/04
A61K 31/497
A61K 31/4965
A61P 11/00
A61P 29/00
A61P 37/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRAZINA COMO BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO EPITELIAL

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2005 GB 05 26244.9

(73) **Titular(es):** Novartis AG

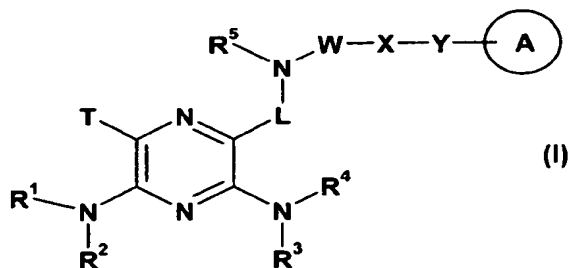
(72) **Inventor(es):** Darren Mark Legrand, Nichola Smith, Stephen Paul Collingwood

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006012320 de 20/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071400de 28/06/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRAZINA COMO BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO EPITELIAL. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (1) ou tautômeros, ou estereoisômeros, ou solvatos, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, T, L, W, X, Y e A são conforme definidos aqui para o tratamento das condições mediadas pelo bloqueio de um canal de sódio epitelial, particularmente de uma condição inflamatória ou alérgica.



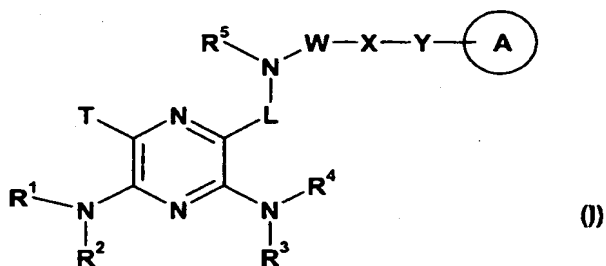


PI0620285-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE PIRAZINA COMO BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO EPITELIAL".

A presente invenção refere-se aos compostos orgânicos, suas
5 preparações e usos como medicamentos.

Em um aspecto, a presente invenção proporciona compostos de fórmula (I)



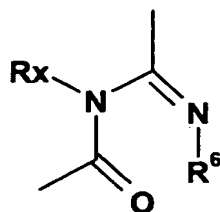
ou tautômeros, ou estereoisômeros, ou solvatos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que

10 R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, alquilcarbóxi C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, alquilcarbonila C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, um grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅ membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros e uma al-
15 quila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros,

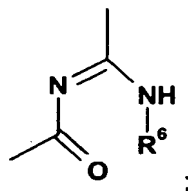
ou R¹ e R², com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de C₃-C₁₄ membros opcionalmente substituído por R¹⁴,

20 ou R³ e R⁴, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de C₃-C₁₄ membros opcionalmente substituído por R¹⁴;

L é selecionado de



e



R^6 , R^5 e R^x são selecionados de H e alquila C_1-C_8 , alquilcarbóxi C_1-C_8 , alquilalcóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcoxicarbonila C_1-C_8 , nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de 5 C_6-C_{15} membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, uma alquila C_1-C_8 substituída por um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros e uma alquila C_1-C_8 substituída por um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros;

W é selecionado de alquilenos C_1-C_7 ;

10 X é selecionado de $-NR^7(C=O)-$,

$-NR^7(C=O)NR^7-$,

$-NR^8SO_2-$,

$-NR^8(SO_2)NR^8-$,

$-NR^7(C=O)O-$,

15 $-O(C=O)-$,

$-O(C=O)O-$,

$-O(C=O)NR^7-$,

$-(C=O)NR^7-$,

$-(C=O)O-$,

20 $-(SO_2)NR^8-$, e

$-(SO_2)NR^8-Z-(SO_2)NR^8$;

Y é alquilenos C_0-C_8 ou $-(alquilenos C_0-C_8)-SO_2NH-$;

Z é alquilenos C_1-C_4 ;

onde W, Y e Z são opcionalmente substituídos por alquila C₁-C₈, halogênio, alcóxi C₁-C₈, carbóxi, alquilcarbóxi C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, alquilcarbonila C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, nitro, ciano, um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre.

(A) é um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

R⁷, R⁸, R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, haloalquila C₁-C₈ e um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros; R⁷ e R⁸, independentemente, através de um grupo alquila de C₁ a C₄, podem formar uma ligação com um átomo de carbono do grupo W ou Y para criar um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

T é selecionado de H, halogênio, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros;

em que cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a não ser que seja especificado de outra forma, é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio, SO₂NR¹¹R¹², hidroxialcóxi C₁-C₈, opcionalmente substituído por hidroxila, (alquilenos C₀₋₄)CONR¹¹R¹², (alquilenos C₀₋₄)N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁₋₄)-

N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁₋₄)-CONR¹¹R¹², aralcóxi C₆-C₁₀, aralquila C₇-C₁₀, SH, S(alquilenos C₁₋₈), SO₂ (alquilenos C₁₋₈) SO(alquilenos C₁₋₈), NR¹¹R¹², R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁵, R¹⁶, uma alquila C₁-C₈ substituída

por R^{16} , O(alquilenos C_1-C_8)- $NR^{11}C(C=O)O$ -(alquilenos C_0-C_4)- R^{15} , ciano, oxo, carbóxi, nitro, alquilcarbonila C_1-C_8 , hidroxialquila C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , aminoalquila C_1-C_8 , amino(hidróxi)alquila C_1-C_8 e alcóxi C_1-C_8 opcionalmente substituído por aminocarbonila;

- 5 e em que cada grupo alquilenos, a não ser que seja especificado de outra forma, é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_8 , halogênio, alcóxi C_1-C_8 , carbóxi, alquilcarbóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , haloalcóxi C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , nitro, ciano, R^{15} , uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{15} , R^{16} ou uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{16} ;

R^{14} é selecionado de H, halogênio, alquila C_1-C_8 , OH, grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, aralquila C_7-C_{14} e O-aralquila C_7-C_{14} ;

- R^{15} é um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , halogênio e haloalquila C_1-C_8 ; e

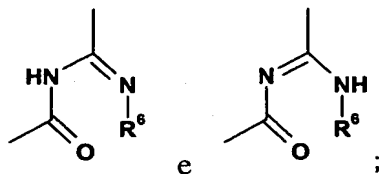
R^{16} é um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , halogênio e haloalquila C_1-C_8 .

- Em outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos de fórmula (I) ou tautômeros, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus,

em que

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente selecionados de H, alquila C_1-C_8 e alquilcarbóxi C_1-C_8 ;

L é selecionado de



- 25 R^5 e R^6 são selecionados de H e alquila C_1-C_8 ;

W é selecionado de alquilenos C_1-C_7 ;

X é selecionado de $-NR^7(C=O)-$,

$-NR^7(C=O)NR^7-$,

- NR⁸SO₂ -,
 -NR⁸(SO₂)NR⁸ -,
 -NR⁷(C=O)O-,
 -O(C=O)-,
 5 -O(C=O)O-,
 -O(C=O)NR⁷-,
 -(C=O)NR⁷-,
 -(C=O)O -,
 - (SO₂)NR¹⁸-, e
 10 -(SO₂)NR⁸-Z-(SO₂)NR⁸ -;
 Y é selecionado de alquilenos C₀-C₈ ou de -(alquilenos C₀-C₈)-SO₂NH-;
 Z é alquilenos C₁-C₄;
 (A) é independentemente selecionado de um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros;
 15 R⁷, R⁸, R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros e R⁷ e R⁸, independentemente, através de um grupo alquila de C₁ a C₄, pode formar uma ligação com um átomo de carbono do grupo W ou Y, criando um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;
 20 T é selecionado de H, halogênio, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros;
 em que cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e cada grupo
 25 heterocíclico de 4 a 14 membros, a não ser que seja especificado de outra forma, é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio, SO₂NR¹¹R¹², hidroxialcóxi C₁-C₈, opcionalmente substituído por hidroxila, (alquilenos C₀-C₄)CONR¹¹R¹², (alquilenos C₀-C₄) N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁-C₄)-
 30 N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁-C₄)-CONR¹¹R¹², aralcóxi C₆-C₁₀, aralquila C₇-C₁₀, SH, S(alquilenos C₁-C₈), SO₂ (alquilenos C₁-C₈) SO(alquilenos C₁-C₈), NR¹¹R¹², R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituído por R¹⁵, R¹⁶, uma alquila C₁-C₈ substituído

por R^{16} , O(alquilenos C_1-C_8)- $NR^{11}C(C=O)O$ -(alquilenos C_0-C_4)- R^{15} , ciano, oxo, carbóxi, nitro, alquilcarbonila C_1-C_8 , hidroxialquila C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , aminoalquila C_1-C_8 , amino(hidróxi)alquila C_1-C_8 e alcóxi C_1-C_8 opcionalmente substituída por aminocarbonila;

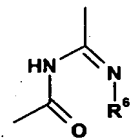
- 5 e em que cada grupo alquilenos, a não ser que seja especificado de outra forma, é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_8 , halogênio, alcóxi C_1-C_8 , carbóxi, alquilcarbóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , haloalcóxi C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcoxicarbonila C_1-C_8 , nitro, ciano, R^{15} , uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{15} , R^{16} ou uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{16} ;

R^{15} é um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , halogênio e haloalquila C_1-C_8 ; e

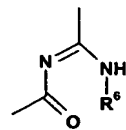
- 15 R^{16} é um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , halogênio e haloalquila C_1-C_8 .

Nos compostos de fórmula (I), os seguintes significados são preferidos independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação:

De acordo com a fórmula (I), L é adequadamente



De forma igualmente adequada, L é



- 20 De acordo com a fórmula (I), R^1 é preferivelmente H.
De acordo com a fórmula (I), R^2 é preferivelmente H.
De acordo com a fórmula (I), R^3 é preferivelmente H.
De acordo com a fórmula (I), R^4 é preferivelmente H.
De acordo com a fórmula (I), R^5 é preferivelmente H.
25 De acordo com a fórmula (I), R^6 é preferivelmente H.

De acordo com a fórmula (I), onde A é um grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 membros opcionalmente substituído, ele é adequadamente um grupo fenila ou naftila, preferivelmente fenila.

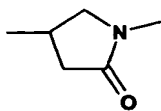
De acordo com a fórmula (I), onde A é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, ele é adequadamente um grupo não-aromático de 5 ou 6 membros contendo um nitrogênio, por exemplo, um 2-oxopirrolidinil, por exemplo, 2-oxopirrolidinil-3-ila, um grupo bicíclico com ponte contendo um nitrogênio, por exemplo, (1S,3S,5R)-8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilamina ou um grupo tricíclico contendo um nitrogênio, por exemplo, dibenzoazepina opcionalmente substituída por araquila C₇.

De acordo com a fórmula (I), onde A é fenila, a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais, preferivelmente de um a três grupos independentemente selecionados de OH, alquila C₁-C₄, por exemplo, metil, etil ou t-butil, halogênio, por exemplo, cloro ou flúor, alcóxi C₁-C₄, por exemplo, metóxi ou etóxi, SO₂NR¹¹R¹², por exemplo, etilaminossulfonil, O-araquila C₁-C₁₀, por exemplo, benzilóxi, ou um grupo carbocíclico aromático O(alquilenos C₀-C₈)-NR¹¹C(C=O)O-(alquilenos C₀-C₄) de C₆-C₁₅ membros, por exemplo, éster benzílico do ácido 3-propoxicarbâmico.

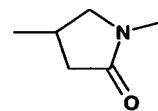
De acordo com a fórmula (I), onde A é naftila, o naftila é opcionalmente substituído por um ou mais, preferivelmente por um grupo selecionado de amino e halogênio.

De acordo com a fórmula (I), W é adequadamente metileno, etileno, butileno, pentileno ou hexileno opcionalmente substituído por alquila C₁-C₄, por exemplo, isobutila, alcoxicarbonila C₁-C₄, por exemplo, etoxicarbonila ou um heterocíclico de 5 a 14 membros, por exemplo, indolila, por exemplo, 3-indolila. Preferivelmente, W é alquila C₂-C₆.

De acordo com a Fórmula (I), X é adequadamente -NR⁷(C=O)-, -NR⁷(C=O)NR⁷-, -NR⁸SO₂-, -NR⁸(SO₂)NR⁸-, -NR⁷(C=O)O-, -O(C=O)-, -O(C=O)O-, -O(C=O)NR⁷-, -(C=O)NR⁷-, -(C=O)O-, -(SO₂)NR⁸-, -(SO₂)NR⁸(CR⁹R¹⁰)_n(SO₂)NR⁸- ou -(C=O)NR⁷-, em que R⁷ forma uma ligação com W para proporcionar:



Preferivelmente, X é -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NHSO₂-, -



SO₂NH-, -C(=O)NH-, -C(=O)N(aralquila C₇)- ou

De acordo com a fórmula (I), Y é adequadamente -(alquilenos C₀-C₂)- ou -(alquilenos C₀-C₂)-SO₂NH-. Preferivelmente Y é C₀, isto é, uma ligação, metileno, etileno ou -CH₂SO₂NH-.

5 De acordo com a fórmula (I), W e Y juntos adequadamente formam um comprimento de cadeia entre dois a seis átomos.

De acordo com a fórmula (I), T é adequadamente halogênio, preferivelmente cloro.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) em qualquer uma das modalidades anteriormente mencionadas, na forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

15 Uma modalidade preferida da presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) em qualquer uma das modalidades anteriormente mencionadas, na forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica selecionada de fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infecções do trato respiratório, carcinoma de pulmão, xerostomia e queratoconjuntivite seca.

É entendido que qualquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser tomadas juntamente com qualquer outra modalidade para descrever modalidades adicionais da presente invenção. Além disso, quaisquer elementos de uma modalidade são tencionados para serem combinados com qualquer outro e todos os outros elementos de qualquer uma das modalidades para descrever modalidades adicionais. É entendido pelas pessoas versadas na técnica que combinações de substituintes, onde não é possível, não são um aspecto da presente invenção.

Definições

Termos usados no relatório descritivo têm os seguintes significados:

"Opcionalmente substituído" significa que o referido grupo pode ser substituído em uma ou mais posições por qualquer uma ou qualquer
5 combinação dos radicais listados depois disso.

"Halo" ou "halogênio", conforme aqui utilizado, pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Alquila C₁-C₈", conforme aqui utilizado, denota alquila de cadeia linear ou ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono.

10 "Alcóxi C₁-C₈", conforme aqui utilizado, denota alcóxi de cadeia linear ou ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono.

O termo "alquilenos" denota uma cadeia de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada.

15 "Aminoalquila C₁-C₈" e "aminoalcóxi C₁-C₈" denota amino ligado por um átomo de nitrogênio a alquila C₁-C₈, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, ou ao alcóxi C₁-C₈, por exemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-. "Amino-(hidróxi)-alquila C₁-C₈" denota um amino ligado por um átomo de nitrogênio a alquila C₁-C₈ e hidróxi ligado por um átomo de oxigênio a mesma alquila C₁-C₈.

20 "Alquilcarbonila C₁-C₈" e "alcóxicarbonila C₁-C₈", conforme aqui utilizados, denotam alquila C₁-C₈ ou alcóxi C₁-C₈, respectivamente, conforme mais acima definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo carbonila.

"Cicloalquilcarbonila C₃-C₈", conforme aqui utilizado, denota cicloalquila C₃-C₈, conforme mais acima definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo carbonila.

25 "Aralquila C₇-C₁₄", conforme aqui utilizado, denota alquila, por exemplo, alquila C₁-C₄, conforme mais acima definido, substituído por um grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₀, conforme aqui definido.

Arla é equivalente a "grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅".

30 "Grupo carbocíclico C₃-C₁₅", conforme aqui utilizado, denota um grupo carbocíclico com de 3 a 15 átomos de carbono no anel que é saturado ou parcialmente saturado, tal como cicloalquila C₃-C₈. Exemplos de grupos carbocíclicos C₃-C₁₅ incluem, porém não estão limitados, a ciclopropila, ci-

clobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila ou um grupo bicíclico, tal como bicicloctila, biciclonoila, incluindo indanila e indenila, e biciclo-decila.

5 "Grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅", conforme aqui utilizado, denota um grupo aromático com de 6 a 15 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₅ incluem, porém não estão limitados, a fenila, fenileno, benzenotriila, naftila, naftileno, naftalenotriila ou antrileno.

10 "Grupo heterocíclico de 3 a 14 membros" se refere a um anel heterocíclico de 3 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, o qual pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado (aromático). Exemplos de grupos heterocíclicos de 3 a 14 membros incluem, porém não
15 estão limitados, a furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidina, morfolina, triazina, oxazina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano, tetraidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol ou tiazol.

20 Por esse relatório descritivo e nas reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto requeira outra coisa, a palavra "compreende" (comprise), ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo" serão entendidas para implicar a inclusão de um todo ou etapa estabelecida ou grupo de todos ou etapas, porém não a exclusão de qualquer outro todo
25 ou etapa ou grupo de todos ou etapas.

Compostos específicos especialmente preferidos de fórmula (I) são aqueles descritos a seguir nos Exemplos.

Os compostos representados pela fórmula (I) podem ser capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente de sais de adição de
30 ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de fórmula (I) incluem aqueles dos ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidroálicos, tais como ácido fluorídrico, áci-

do clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e ácido butírico; hidroxíácidos alifáticos, tais como ácido lático, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tais como ácido maléico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético, ácido parabifenilbenzóico ou ácido trifenilacético; hidroxíácidos aromáticos, tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; ácidos cinâmicos, tais como ácido 3-(2-naftalenil)propenóico, ácido para-metoxicinâmico ou ácido para-metilcinâmico; e ácidos sulfônicos, tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Esses sais podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (I) por procedimentos formadores de sais conhecidos.

Compostos de fórmula (I), os quais podem conter grupos ácidos, por exemplo, grupos carboxílicos, também são capazes de formar sais com bases, particularmente bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aquelas bem-conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metais, particularmente sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio; ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Esses sais podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (I) por procedimentos formadores de sais conhecidos.

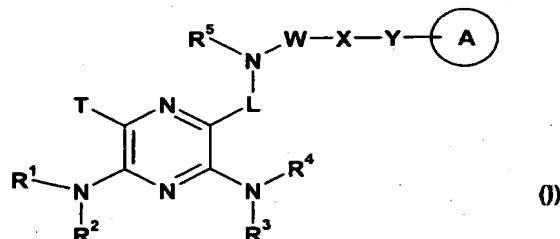
Estereoisômeros são aqueles compostos onde existe um átomo de carbono assimétrico. O composto existe nas formas isoméricas opticamente ativas individuais ou como misturas suas, por exemplo, como misturas diastereoisoméricas. A presente invenção engloba tanto isômeros opticamente ativos individuais R quanto S, assim como misturas suas. Isômeros individuais podem ser separados por métodos bem-conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, por exemplo, cromatografia líquida de alto desempenho quiral (HPLC).

Tautômeros são um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e são prontamente convertidos de uma forma isomérica na outra.

- Os compostos da invenção podem existir tanto na forma não-solvatada quanto na forma solvatada. O termo "solvato" é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é empregado quando o referido solvente é água.

10 SÍNTESE

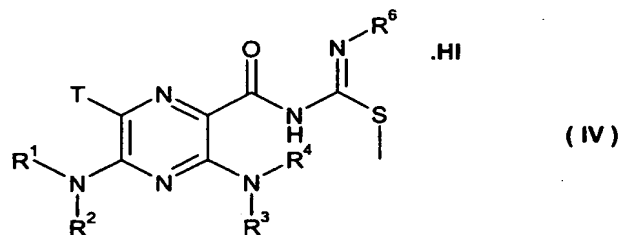
Uma modalidade da presente invenção proporciona um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I), ou tautômeros, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus,



em que

- 15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, T, L, W, X, Y e (A) são conforme definido mais acima, o qual compreende as etapas de:

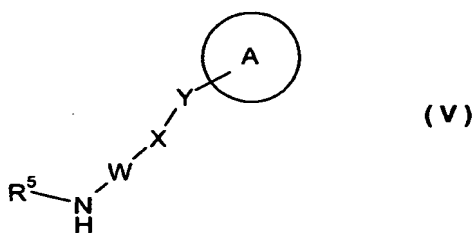
(i) reagir um composto de fórmula (IV),



em que

R¹, R², R³, R⁴, R⁶ e T são conforme mais acima definido,

20 Com compostos de fórmula (V)



em que

R^5 , W, X, Y, e $\textcircled{A}$ são mais acima definidos,

opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, de uma base orgânica; e em um solvente orgânico, por exemplo, em um solvente dipolar não-prótico; e

5

(ii) recuperar o composto resultante de fórmula (I), na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados, por exemplo, usando as reações e técnicas descritas abaixo e nos exemplos. As reações podem ser efetuadas em um solvente apropriado para os reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações sendo efetuadas. Será entendido pelas pessoas versadas na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isso irá, algumas vezes, requerer um julgamento para modificar a ordem das etapas sintéticos ou para selecionar um esquema de processo particular em relação a outro para obter um composto desejado da invenção.

15

Os vários substituintes nos intermediários sintéticos e nos produtos finais mostrados nos seguintes esquemas reacionais podem estar presentes nas suas formas completamente elaboradas, com grupos protetores adequados onde requerido e conforme entendido por uma pessoa versada na técnica, ou em formas precursoras as quais podem posteriormente ser elaboradas nas suas formas finais pelos métodos familiares para uma pessoa versada na técnica. Os substituintes também podem ser adicionados em vários estágios pela seqüência sintética ou depois do completamento da seqüência sintética. Em muitos casos, manipulações de grupos funcionais comumente usadas podem ser usadas para transformar um intermediário em

20

25

outro intermediário, ou um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I). Exemplos de tais manipulações são a conversão de um éster ou de uma cetona em um álcool; a conversão de um éster em uma cetona; interconversões de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de alcoóis e aminas; e muitas outras. Substituintes também podem ser adicionados usando reações comuns, tais como de alquilação, acilação, halogenação ou oxidação.

Tais manipulações são bem-conhecidas na técnica, e muitos trabalhos de referência resumem procedimentos e métodos para tais manipulações. Alguns trabalhos de referência, os quais proporcionam exemplos e referências à literatura primária de síntese orgânica para muitas manipulações de grupos funcionais, assim como outras transformações comumente usadas na técnica da síntese orgânica são March's Organic Chemistry, 5ª edição, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); e Comprehensive Organic Synthesis, Trost e Fleming (series editors), Pergamon (1991). Também foi reconhecido que outras considerações maiores no planejamento de qualquer via sintética nesse campo é a escolha criteriosa do grupo protetor usado para a proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nessa invenção. Múltiplos grupos protetores na mesma molécula podem ser escolhidos de forma que cada um desses grupos protetores possa ou ser removido sem a remoção de outros grupos protetores na mesma molécula, ou vários grupos protetores possam ser removidos usando o mesmo etapa reacional, dependendo do resultado desejado. Uma consideração autoritária descrevendo muitas alternativas para o profissional treinado é Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999).

Geralmente, compostos descritos no escopo desse pedido de patente podem ser sintetizados pelas vias descritas no Esquema 1 e nos Exemplos.

No Esquema 1, compostos de fórmula (I) podem ser preparados

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 3 from compound 1 and compound 2.

Compound 1 (2-chloro-4,6-diaminopyrimidin-5(1H)-one) reacts with compound 2 (a thioamide derivative, $\text{H}_2\text{N}-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{A}$) in the presence of Et_3N , DMF, and 80°C to yield compound 3 (the corresponding thiazine derivative).

10 Compostos de fórmula (I), na forma livre, podem ser convertidos na forma de sal e vice-versa, de formas convencionais entendidas pelas pessoas versadas na técnica. Os compostos na forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Os compostos de fórmula (I) podem ser recuperados das
15 misturas reacionais e purificados de um modo convencional. Isômeros, tais como estereoisômeros, podem ser obtidos de um modo convencional, por exemplo, por cristalização fracionada ou síntese assimétrica dos materiais de partida opticamente ativos, por exemplo, correspondentemente assimetricamente substituídos.

Tendo considerado seus bloqueios do canal de sódio epitelial (ENaC), compostos de fórmula (I), na forma de sal livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, de agora em diante alternativamente referidos como "agentes da invenção", são úteis no tratamento das condições as quais respondem ao bloqueio do canal de sódio epitelial, particularmente às condições que se beneficiam da hidratação da mucosa.

Doenças mediadas pelo bloqueio do canal de sódio epitelial in-

cluem doenças associadas com a regulação dos volumes de fluidos pelas membranas epiteliais. Por exemplo, o volume do líquido da superfície das vias aéreas é um regulador-chave da depuração mucociliar e da manutenção da saúde pulmonar. O bloqueio do canal de sódio epitelial irá promover o acúmulo de fluido no lado da mucosa do epitélio das vias aéreas, promovendo dessa forma a depuração do muco e prevenindo o acúmulo do muco e de esputo nos tecidos respiratórios (incluindo as vias aéreas pulmonares). Tais doenças incluem doenças respiratórias, tais como fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, infecções do trato respiratório (agudas e crônicas; virais e bacterianas) e carcinoma de pulmão. Doenças mediadas pelo bloqueio do canal de sódio epitelial também incluem doenças diferentes das doenças respiratórias que estejam associadas com a regulação de fluido anormal pelo epitélio, provavelmente envolvendo a fisiologia anormal dos líquidos de superfície protetores nas suas superfícies, por exemplo, xerostomia (boca seca) ou queratoconjuntivite seca (olho seco). Além disso, o bloqueio do canal de sódio epitelial no rim poderia ser usado para promover a diurese e, dessa forma, induzir um efeito hipotensor.

O tratamento, de acordo com a invenção, pode ser sintomático ou profilático.

Asma inclui tanto a asma intrínseca (não-alérgica) quanto a asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício asma ocupacional e asma induzida após infecção bacteriana. O tratamento da asma também é para ser entendido como abarcando o tratamento dos indivíduos, por exemplo, menores do que 4 ou 5 anos de idade exibindo sintomas de chiado e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças com chiado", uma categoria de pacientes estabelecida de maior preocupação médica e agora comumente identificada como asmáticos incipientes ou de fase prematura. (Por conveniência, essa condição asmática particular é referida como "síndrome do latente chiador").

A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada pela frequência ou severidade reduzida do ataque sintomático, por exemplo,

de ataque asmático ou broncoconstritor agudo, pela melhoria da função pulmonar ou pela melhoria da hiperatividade das vias aéreas. Pode ainda ser evidenciado pelo requerimento reduzido de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou tencionada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, antiinflamatório (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatador. O benefício profilático na asma pode, particularmente, ser aparente em indivíduos propensos a "morning dipping". "morning dipping" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre as horas de cerca de 4 a 6 horas da manhã, isto é, em um tempo normal e substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática anteriormente administrada.

Doença pulmonar obstrutiva crônica inclui bronquite crônica ou dispnéia associada com isso, enfisema, assim como a exacerbação da hiperatividade das vias aéreas conseqüente a outras terapias de fármacos, particularmente, outras terapias de fármacos inalados. A invenção também é aplicável ao tratamento da bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, de garrotilho, crônica ou fti-nóide.

A adequabilidade do bloqueador do canal de sódio epitelial como um tratamento de uma doença se beneficiando da hidratação da mucosa pode ser testada pela determinação do efeito inibitório do inibidor da protease ativadora de canal na: função do canal iônico/transportador iônico em células isoladas adequadas ou em epitélio confluyente usando os métodos descritos em Bridges et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, Vol. 281, Nº 1, pp. L16-L23 (2001); e Donaldson et al., J Biol Chem, Vol. 277, Nº 10, pp. 8338-8345 (2002).

Bloqueadores do canal de sódio epitelial, incluindo os compostos de fórmula (I), também são úteis como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármacos, tais como substâncias antiinflamatórias, broncodilatadoras, antiistamínicas ou antitussígenas, particularmente no tratamento da fibrose cística ou de doenças das vias aéreas

obstrutivas ou inflamatórias, tais como aquelas mencionadas mais acima, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como instrumentos para reduzir a dosagem requerida ou os efeitos colaterais potenciais de tais fármacos.

- 5 O bloqueador do canal de sódio epitelial pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou depois de outras substâncias de fármacos.

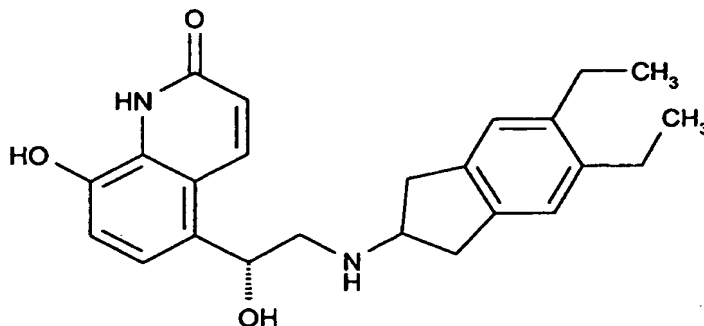
- 10 Concordantemente, a invenção inclui uma combinação do bloqueador do canal de sódio epitelial com uma substância de fármaco antiinflamatório, broncodilatador, antiistamínico, antitussígeno, antibiótico ou DNase, o referido bloqueador do canal de sódio epitelial e a referida substância de fármaco estando na mesma ou em diferentes composições farmacêuticas.

- 15 Antibióticos adequados incluem antibióticos macrolídeos, por exemplo, tobramicina (TOBI®).

- Sustâncias de fármacos de DNase adequadas incluem dornase alfa (Pulmozyme®), uma solução altamente purificada de desoxirribonuclease humana recombinante I (rhDNase), a qual seletivamente cliva o DNA.
- 20 Dornase alfa é usada para tratar fibrose cística.

- Outras combinações úteis de bloqueadores do canal de sódio epitelial com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas dos receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5, tais como os antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas Takeda, tais como cloreto de N-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-ila]carbonila]amino]fenila]-metil]teraidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770); e antagonistas CCR-5 descritos na USP
- 25 6.166.037 (particularmente nas reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente na reivindicação 8), WO 00/66559 (particularmente na reivindicação 9), WO 04/018425 e na WO 04/026873.
- 30

Fármacos antiinflamatórios adequados incluem esteróides, particularmente glicocorticosteróides, tais como budesonide, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteróides descritos na WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas do receptor glicocorticóide não-esteroidal, tais como aqueles descritos em 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 e WO 04/26248; antagonistas LTD₄, tais como montelukast e afilucast; inibidores da PDE₄, tais como 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) e aqueles descritos na 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 e WO 04/037805; antagonistas do receptor da adenosina A_{2B}, tais como aqueles descritos na WO 02/42298; e os agonistas do adrenoceptor beta-2, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol e, especialmente, formoterol, carmoterol e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula (I) da WO 0075114, cujo documento é aqui incorporado por referência, preferivelmente os compostos dos seus Exemplos, especialmente de um composto de fórmula



correspondendo ao indacaterol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, assim como compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula (I) da WO 04/16601, e também os compostos da 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 e WO 04/108676.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, particularmente brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, porém também aqueles descritos na 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 e WO 04/05285.

Fármacos antiinflamatórios e broncodilatadores duais adequados incluem agonistas adrenocetores beta-2/antagonistas muscarínicos duais, tais como aqueles descritos na USP 2004/0167167, WO 04/74246 e WO 04/74812.

Substâncias de fármacos antiistamínicos adequadas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, defenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina, assim como aquelas descritas na JP 2004107299, WO 03/099807 e WO 04/026841.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas dos receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5, tais como os antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas Takeda, tais como cloreto de N-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-ila]carbonila]amino]fenila]-metil]teraidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770); e antagonistas CCR-5 descritos na USP 6.166.037 (particularmente nas reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente na reivindicação 8), WO 00/66559 (particularmente na reivindicação 9), WO 04/018425 e na WO 04/026873.

De acordo com o precedente, a invenção também proporciona um método para o tratamento de uma condição responsiva ao bloqueio do canal de sódio epitelial, por exemplo, doenças associadas com a regulação de volumes de fluido pelas membranas epiteliais, particularmente de uma doença das vias aéreas obstrutiva, a qual compreende a administração a um indivíduo, particularmente a um indivíduo humano, necessitado disso de um composto de fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Em outro aspecto, a invenção proporciona um composto de fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, para uso na produção de um medicamento para o tratamento de uma condição responsiva ao bloqueio do canal de sódio epitelial, particularmente da doença das vias aéreas obstrutivas, por exemplo, fibrose cística e DPOC.

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; por inalação, por exemplo, no tratamento de uma doença das vias aéreas obstrutiva; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente na pele; ou retalmente. Em um aspecto adicional, a invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente

te aceitável, opcionalmente juntamente com um diluente farmacêuticamente aceitável ou veículo para isso. A composição pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco antiinflamatório, broncodilatador, antiistamínico ou antitussígeno conforme descrito mais acima. Tais composições
5 podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na arte galênica. Dessa forma, formas de dosagem orais podem incluir comprimidos e cápsulas. Formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, ungüentos, géis ou sistemas de distribuição transdérmicos, por exemplo, emplastros. Composições para inalação
10 podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação de aerossol, ela preferivelmente contém, por exemplo, um propelente de hidrofluoralcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura desses, e pode
15 conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica, tais como etanol (até 20% em peso) e/ou um ou mais tensoativos, tais como ácido oléico ou trioleato de sorbitano, e/ou um ou mais agentes de massa, tal como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) com um diâmetro
20 de partícula de até 10 microns, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo, tal como lactose, da distribuição do tamanho de partícula desejada e um composto que auxilia a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela preferi-
25 velmente contém, por exemplo, o composto de fórmula (I) ou dissolvido ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvente, tal como etanol ou propilenoglicol, e um estabilizante, o qual pode ser um tensoativo.

A invenção inclui:

(a) um composto de fórmula (I) na forma inalável, por exemplo,
30 em uma composição de aerossol ou outra atomizável ou em um particulado inalável, por exemplo, em uma forma micronizada;

(b) um medicamento inalável compreendendo um composto de

fórmula (I) em uma forma inalável;

(c) um produto farmacêutico compreendendo um composto de fórmula (I) em uma forma inalatória em associação com um dispositivo de inalação; e

- 5 (d) um dispositivo inalatório contendo um composto de fórmula I em uma forma inalável.

As dosagens dos compostos de fórmula (I) empregadas na prática da presente invenção irão, de forma clara, variar dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diariamente adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,005 a 10 mg, enquanto que para administração oral, doses diárias adequadas são da ordem de 0,05 a 100 mg.

Uso Farmacêutico e Ensaio

15 Compostos de fórmula (I), (II) e (III) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de agora em diante referidos alternativamente como "agentes da invenção", são úteis como medicamentos. Particularmente, os compostos têm uma boa atividade ENaC bloqueadora e podem ser testados nos seguintes ensaios.

Cultura de Células

20 Células epiteliais bronquiais humanas (HBECs) (Cambrex) foram cultivadas sob condições de interface ar-líquido para proporcionar um fenótipo mucociliar bem-diferenciado.

HBECs foram cultivadas usando uma modificação do método descrito por Gray e colegas (Gray et al., 1996). As células foram semeadas em frascos plásticos T-162 e cresceram em meio de crescimento de células epiteliais bronquiais (BEGM; Cambrex) suplementado com extrato pituitário bovino (52 µg/mL), hidrocortisona (0,5 µg/mL), fator de crescimento epidérmico recombinante humano (0,5 ng/mL), epinefrina (0,5 µg/mL), transferrina (10 µg/mL), insulina (5 µg/mL), ácido retinóico (0,1 µg/mL), triiodotironina (6,5 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL) e anfotericina B (50 ng/mL). O meio foi alterado a cada 48 horas até as células ficarem 90% confluentes. As células foram, a seguir, passadas e semeadas ($8,25 \times 10^5$ células/inserção) em in-

serções Snapwell de polycarbonato (Costar) em meio de diferenciação contendo DMEM 50% em BEGM com os mesmos suplementos acima, porém sem triiodotironina e uma concentração de ácido retinóico final de 50 nM (toda de ácido transretinóico). As células foram mantidas submersas pelos primeiros 7 dias em cultura, depois de cujo tempo elas foram expostas a uma interface de ar apical pelo restante do período de cultivo. Nesse momento, o meio foi alterado para meio DMEM:F12 contendo 2% v/v de Ultrosor G para o restante da cultura. Anfotericina B foi removida de todas as 3 alimentações do meio antes de usar nas Câmaras de Ussing. As células foram usadas entre os dias 7 e 21 depois do estabelecimento da interface apical-ar. Em todos os estágios de cultivo, as células foram mantidas a 37 °C em CO₂ a 5% em um incubador de ar.

Medições de Corrente de Curto Circuito (ISC)

Inserções "snapwell" foram montadas em Câmaras de Difusão Verticais (Costar) e foram banhadas com solução de Ringer continuamente gaseificada (5% de CO₂ em O₂; pH 7,4) mantida a 37 °C contendo (em mM); NaCl 120, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 3,3, K₂HPO₄ 0,8, CaCl₂ 1,2, MgCl₂ 1,2 e glicose 10. A osmolaridade da solução ficou entre 280 e 300 mOsmol/Kg de H₂O para todas as soluções salinas fisiológicas usadas. As células tiveram a voltagem fixada até 0 mV (modelo EVC4000, WPI). A RT foi medida pela aplicação de um pulso de 1- ou 2-mV em intervalos de 30s e calculando a RT pela lei de Ohm. Os dados foram registrados usando uma estação de trabalho PowerLab (ADInstruments).

Os compostos de teste foram preparados como uma solução estoque 10 mM em DMSO (95%). Diluições seriais de 3 vezes foram recentemente preparadas em um veículo apropriado (H₂O destilada ou solução de Ringer). A concentração inicial foi adicionada à câmara apical como um concentrado de 1000x em 5 µL, resultando em uma concentração final 1x o volume de 5 mL da câmara de Ussing. As adições subsequentes do composto foram adicionadas em um volume de 3,3 µL da solução estoque serialmente diluída de 1000x. No final do experimento de concentração-resposta, amilorida (10 µM) foi adicionada na câmara apical para permitir que a corrente

sensível à amilorida total fosse medida. Um controle de amilorida IC_{50} foi estabelecido no início de cada experimento.

Os resultados são expressos como a inibição % média do ISC sensível à amilorida. As curvas de concentração-resposta foram delineadas e os valores de IC_{50} gerados usando GraphPad Prism 3.02. As inserções celulares correram tipicamente em duplicata e a IC_{50} calculada no dado de inibição % média.

Os compostos dos Exemplos, aqui abaixo, geralmente têm valores de IC_{50} nas medições de dados descritas acima abaixo de 10 μM . Por exemplo, os compostos dos Exemplos 3, 12, 17 e 25 têm valores de IC_{50} de 0,01645, 0,06585, 0,033 e 0,018 μM , respectivamente.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos.

EXEMPLOS

Condições Gerais

CLEM são registrados em um sistema Agilent 1100 LC com uma coluna Waters Xterra MS C18 4,6 x 100 5 μM , eluindo com de 5 a 95% de bicarbonato de amônio aquoso 10 mM em acetonitrila durante 2,5 minutos, com ionização de eletropulverização iônica negativa ou de 5 a 95% de água + 0,1% de TFA em acetonitrila com ionização de eletropulverização iônica positiva. $[M+H]^+$ e $[M-H]^-$ se referem aos pesos moleculares monoisotrópicos.

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₃ N	Trietilamina
25 EtOAc	Acetato de etila
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
MeOH	Metanol
RT	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoracético
30 <u>Exemplo 1</u>	Trifluoracetato de 1-{2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-etil}-3-(4-fluorfenil)uréia
	Uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-

tiosseoudouréia (0,05 g, 0,13 mmol) em DMF grau peptídeo (2 mL) contendo Et₃N (0,182 mmol, 0,025 mL) é tratada com 1-(2-aminoetil)-3-(4-fluorfenil)-uréia (0,0359 g, 0,182 mmol). A mistura reacional é agitada em RT de um dia para o outro. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é ressuspensado em DMSO (1 mL). O produto é purificado por HPLC preparativa direcionada ao espectrômetro de massa para produzir o composto do título.

Os Exemplos de 2 a 13 são preparados por processos similares àqueles descritos no Exemplo 1, entretanto, os Exemplos 4 e 13 utilizam 2 equivalentes de trietilamina e 2 equivalentes da amina correspondentes.

10 Exemplo 14 Trifluoracetato de 4-benzilóxi-N-{2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-etil}-benzenossulfonamida

Uma suspensão agitada de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseoudouréia (0,047 g, 0,13 mmol) em DMF grau peptídeo (2 mL) foi tratada com Et₃N (0,04 mL, 0,26 mmol). Uma solução de N-(2-aminoetil)-4-benziloxibenzenossulfonamida (0,068 g, 0,13 mmol) em DMF grau peptídeo (2 mL) é adicionada e a mistura reacional aquecida até 50 °C de um dia para o outro. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo ressuspensado em DMSO (1 mL). O produto é purificado por HPLC preparativa direcionada ao espectrômetro de massa para produzir o composto do título.

Os Exemplos 15 e 16 são preparados por processos similares àquele descrito no Exemplo 14.

25 Exemplo 17 Trifluoracetato do éster metílico do ácido (S)-6-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-hexanóico.

Uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseoudouréia (0,05 g, 0,13 mmol) em DMF grau peptídeo (4 mL) é tratada com Et₃N (0,051 mL, 0,36 mmol).

30 Éster metílico do ácido (S)-6-amino-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-hexanóico (0,064 g, 0,182 mmol) é adicionado (como uma solução a 0,4 M em DMF) e a mistura reacional é agitada em RT de um dia para o outro, a seguir, a 50 °C por mais 18 horas. O solvente é removido sob vácuo e o re-

síduo é ressuspenso em DMSO (1 mL). O produto é purificado por HPLC preparativa direcionada ao espectrômetro de massa para produzir o composto do título.

Os Exemplos 18 a 20 são preparados por processos similares àqueles descritos no Exemplo 17.

Exemplo 21 Trifluoracetato de naftalen-2-ilamida do ácido (S)-2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-4-metilpentanóico

Uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseoudouréia (0,05 g, 0,13 mmol) em DMF grau peptídeo (4 mL) é tratada com Et₃N (0,051 mL, 0,36 mmol). Naftaleno-2-ilamida do ácido (S)-2-amino-4-metilpentanóico (0,053 g, 0,182 mmol) é adicionada e a mistura reacional é agitada em RT de um dia para o outro seguido por mais uma noite a 50 °C. Naftaleno-2-ilamida do ácido (S)-2-amino-4-metilpentanóico (0,053 g, 0,182 mmol) adicional é adicionada (como uma solução a 0,4 M em DMF) e a mistura reacional é aquecida até 70 °C de um dia para o outro. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é ressuspenso em DMSO (1 mL). O produto é purificado por HPLC preparativa direcionada ao espectrômetro de massa para produzir o composto do título.

Exemplo 22 é preparado por processos similares àqueles descritos no Exemplo 21.

Exemplo 23 N-{2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-etil}-benzenossulfonamida

Em uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseoudouréia (100 mg, 0,26 mmol) dissolvida em MeOH (1 mL) está (cloridrato de N-(2-aminoetil)-benzenossulfonamida) (52 mg, 0,26 mmol) e Et₃N (83 µL, 0,59 mmol). A agitação é continuada em RT por 18 horas. A reação é concentrada *in vacuo* e o produto é purificado por cromatografia em coluna instantânea (MeOH 10% em EtOAc) para produzir o produto do título como a base livre.

Exemplo 24 N-{3-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-propil}-2-fenilacetamida

Em uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseudouréia (100 mg, 0,26 mmol) dissolvida em MeOH (1,3 mL) é adicionado (cloridrato de N-(3-aminopropil)-2-fenilacetamida) (99 mg, 0,52 mmol) e Et₃N (146 µL, 1,04 mmol). A agitação continuou em RT por 3 horas.

- 5 DMF (0,05 mL) é adicionada para auxiliar a solução e a reação foi agitada por uma hora adicional. A reação é concentrada *in vacuo* e o produto é purificado por cromatografia em coluna instantânea (MeOH 10% em EtOAc) para produzir o produto do título como a base livre.

- Os Exemplos 25 a 30 são preparados por processos similares àqueles descritos no Exemplo 24.

Exemplo 31 Trifluoracetato de N-{2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-etil}-2-fenilacetamida

- Em uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseudouréia (100 mg, 0,26 mmol) dissolvida em MeOH (1,3 mL) é adicionado (cloridrato de N-(2-aminoetil)-2-fenilacetamida) (92 mg, 0,52 mmol) e Et₃N (146 µL, 1,04 mmol). A agitação continuou em RT por 3 horas. DMF (0,5 mL) é adicionada para auxiliar a solução e a reação foi agitada por mais uma hora. A reação é concentrada *in vacuo* e o produto é purificado por cromatografia em coluna de fase reversa (gradiente de 0 a 100% de acetonitrila durante 25 minutos e modificador TFA 0,05% tanto na fase aquosa quanto orgânica) para produzir o produto do título como sal de trifluoracetato.

Os Exemplos 32 e 33 são preparados por processos similares àqueles descritos no Exemplo 31.

- 25 Exemplo 34 N-{2-[N'-(3,5-diamino-6-cloropirazino-2-carbonila)-guanidino]-etil}-benzamida

- Em uma suspensão de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-2-metil-2-tiosseudouréia (100 mg, 0,26 mmol) dissolvida em MeOH (1 mL) é adicionado (cloridrato de N-(2-aminoetil)-benzamida) (43 mg, 0,26 mmol) e Et₃N (83 µL, 0,59 mmol). A agitação continuou em RT por 18 horas. O produto é filtrado para produzir o produto do título como a base livre.

Os compostos dos Exemplos 1 a 34, de estrutura geral VI, são

preparados usando os compostos de partida apropriados e os métodos conforme esboçado acima.

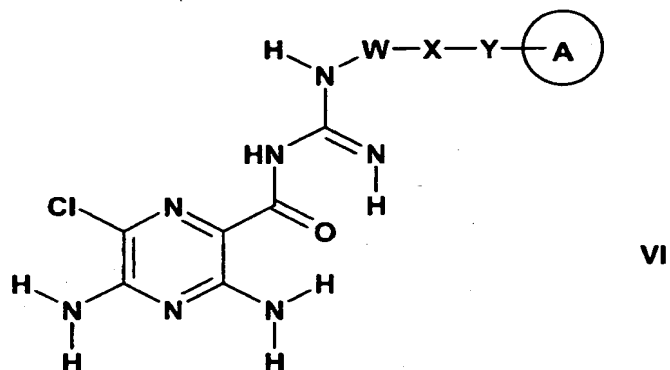
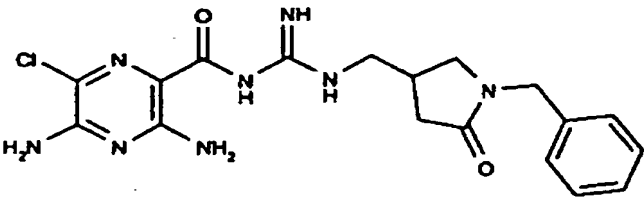
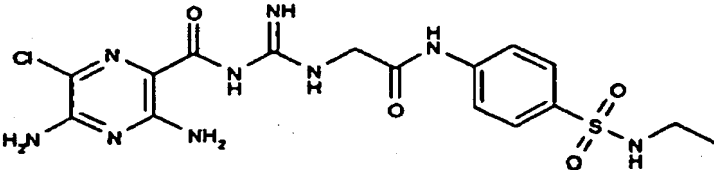
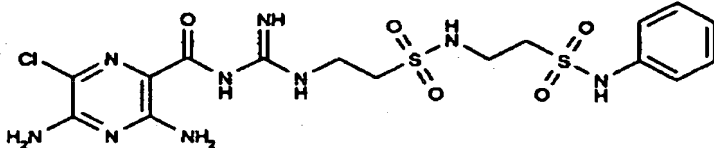
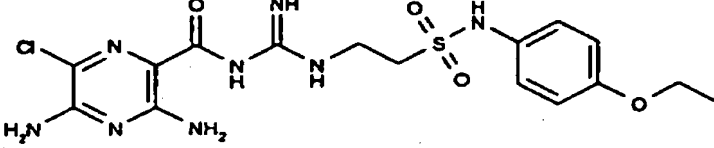
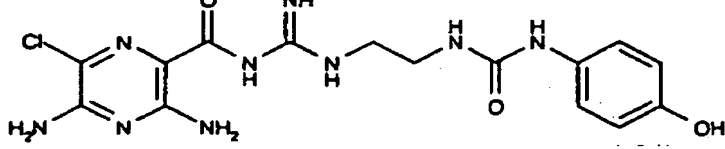
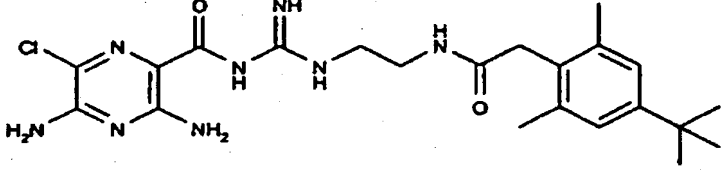
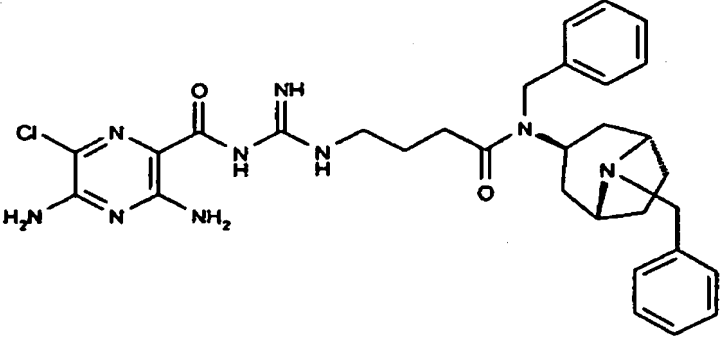
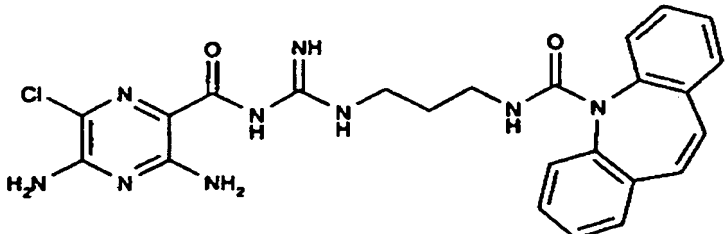
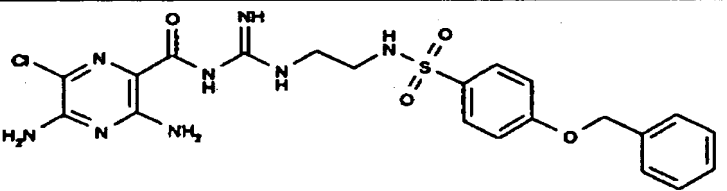
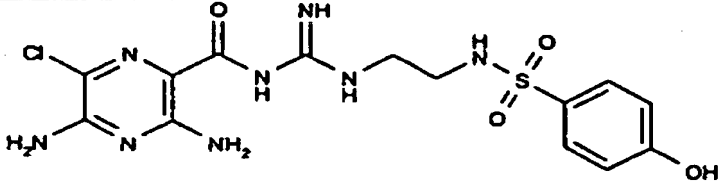
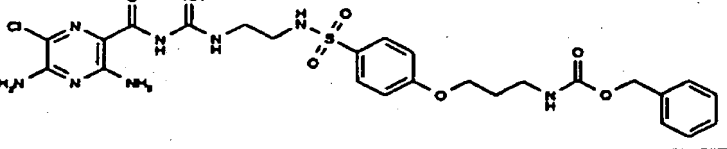
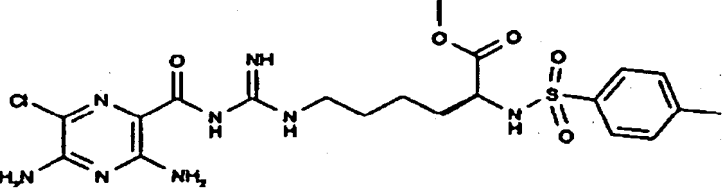
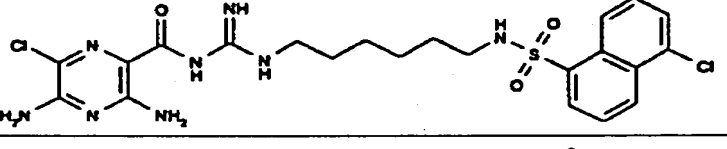
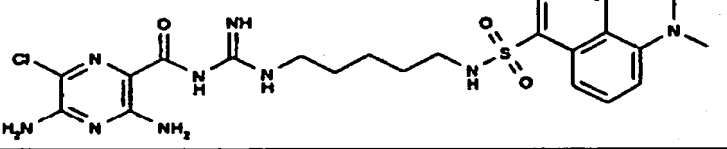
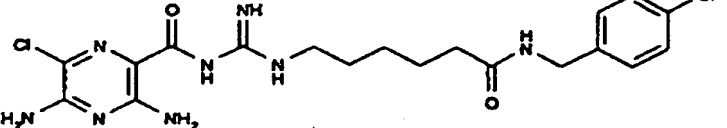


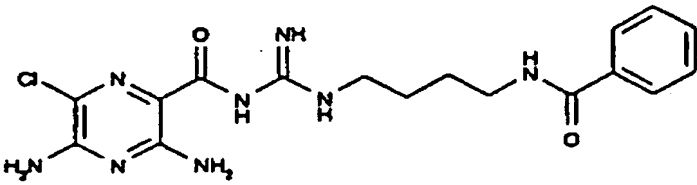
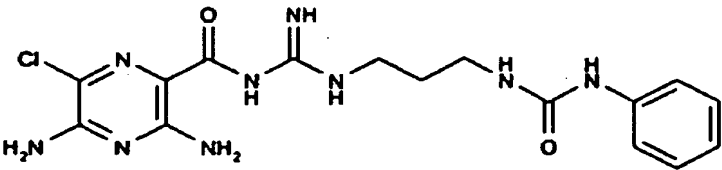
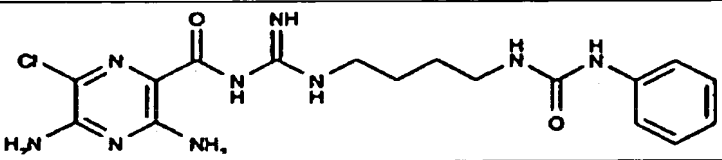
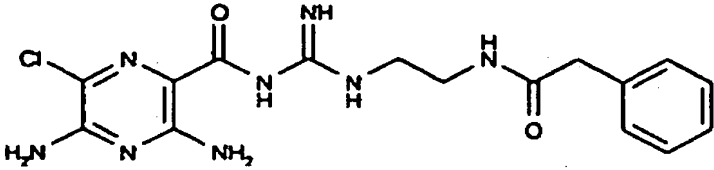
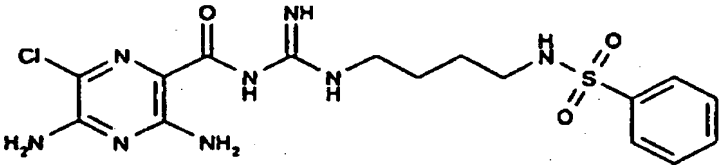
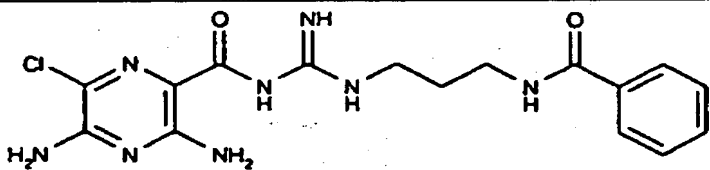
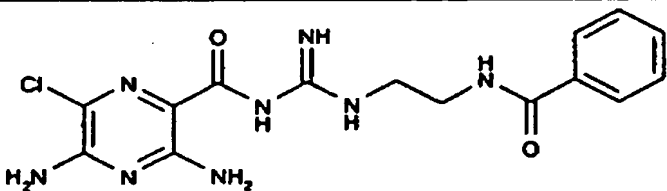
Tabela 1

Ex.	Estrutura	M/S M+
1		410,1
2		451,4
3		519,1
4		501,22
5		589,17

Ex.	Estrutura	M/S M+
6		417,4
7		470,1
8		520,3
9		457,1
10		408,4
11		475,2
12		604,5

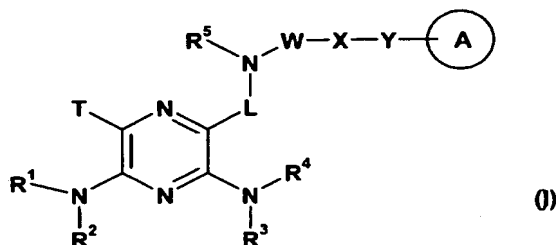
Ex.	Estrutura	M/S M+
13		506,43
14		519,4
15		429,3
16		620,4
17		527,06
18		533,04
19		548,13
20		467,07

Ex.	Estrutura	M/S M+
21		469,13
22		542,12
23		413,26
24		405,21
25		419,15
26		392,13
27		427,11

Ex.	Estrutura	M/S M+
28		405,19
29		406,16
30		420,19
31		391,07
32		441,07
33		391,07
34		377,26

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



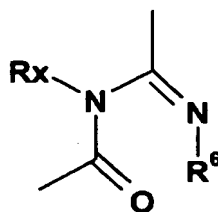
ou tautômeros, ou estereoisômeros, ou solvatos ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, em que

- 5 R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, alquilcarbóxi C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, alquilcarbonila C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, um grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅ membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros,

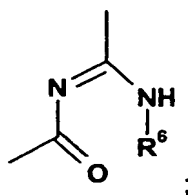
ou R¹ e R², com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de C₃-C₁₄ membros opcionalmente substituído por R¹⁴,

- 15 ou R³ e R⁴, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico de C₃-C₁₄ membros opcionalmente substituído por R¹⁴;

L é selecionado de



e



R^6 , R^5 e R^x são selecionados de H e alquila C_1-C_8 , alquilcarbóxi C_1-C_8 , alquilalcóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcoxicarbonila C_1-C_8 , nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, uma alquila C_1-C_8 substituída por um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros e uma alquila C_1-C_8 substituída por um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros;

W é selecionado de alquilenos C_1-C_7 ;

X é selecionado de $-NR^7(C=O)-$,

10 $-NR^7(C=O)NR^7-$,

$-NR^8SO_2-$,

$-NR^8(SO_2)NR^8-$,

$-NR^7(C=O)O-$,

$-O(C=O)-$,

15 $-O(C=O)O-$,

$-O(C=O)NR^7-$,

$-(C=O)NR^7-$,

$-(C=O)O-$,

$-(SO_2)NR^8-$, e

20 $-(SO_2)NR^8-Z-(SO_2)NR^8$;

Y é alquilenos C_0-C_8 ou $-(\text{alquilenos } C_0-C_8)-SO_2NH-$;

Z é alquilenos C_1-C_4 ;

onde

W, Y e Z são opcionalmente substituídos por alquila C_1-C_8 , halogênio, alcóxi C_1-C_8 , carbóxi, alquilcarbóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , haloalcóxi C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcoxicarbonila C_1-C_8 , nitro, ciano, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, um grupo alquila C_1-C_8 substituído por um carbocíclico aromá-

5 tico de C₆-C₁₅ membros, um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;



é um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

10 R⁷, R⁸, R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, haloalquila C₁-C₈ e um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros; R⁷ e R⁸, independentemente, através de um grupo alquila de C₁ a C₄, podem formar uma ligação com um átomo de carbono do grupo W ou Y para criar um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

15 T é selecionado de H, halogênio, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros;

20 em que cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a não ser que seja especificado de outra forma, é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio, SO₂NR¹¹R¹², hidroxialcóxi C₁-C₈, opcionalmente substituído por hidroxila, (alquileno C₀₋₄)CONR¹¹R¹², (alquileno C₀₋₄) N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquileno C₁₋₄)-N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquileno C₁₋₄)-CONR¹¹R¹², aralcóxi C₆-C₁₀, aralquila C₇-C₁₀, SH, S(alquileno C₁₋₈), SO₂ (alquileno C₁₋₈) SO(alquileno C₁₋₈), NR¹¹R¹², R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁵, R¹⁶, uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁶, O(alquileno C₁-C₈)-NR¹¹C(C=O)O-(alquileno C₀-C₄)-R¹⁵, ciano, oxo, carbóxi, nitro, alquilcarbonila C₁-C₈, hidroxialquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, aminoalquila C₁-C₈, amino(hidróxi)alquila C₁-C₈ e alcóxi C₁-C₈ opcionalmente substituído por aminocarbonila;

30 e em que cada grupo alquileno, a não ser que seja especificado de outra

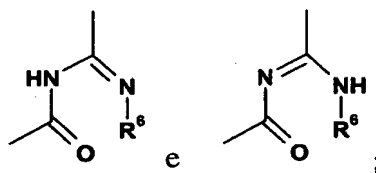
forma, seja opcionalmente substituído por alquila C₁-C₈, halogênio, alcóxi C₁-C₈, carbóxi, alquilcarbóxi C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, alquilcarbonila C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, nitro, ciano, R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituído por R¹⁵, R¹⁶ ou uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁶;

R¹⁴ é selecionado de H, halogênio, alquila C₁-C₈, OH, grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, aralquila C₇-C₁₄ e O-aralquila C₇-C₁₄;

R¹⁵ é um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈; e

R¹⁶ é um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈.

2. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou tautômeros, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈ e alquilcarbóxi C₁-C₈; L é selecionado de



R⁵ e R⁶ são selecionados de H e alquila C₁-C₈;

W é selecionado de alquilenos C₁-C₇;

X é selecionado de -NR⁷(C=O)-,

-NR⁷(C=O)NR⁷ -,

-NR⁸SO₂ -,

-NR⁸(SO₂)NR⁸ -,

-NR⁷(C=O)O-,

-O(C=O)-,

-O(C=O)O-,

-O(C=O)NR⁷-,

-(C=O)NR⁷-,

-(C=O)O-,

-(SO₂)NR¹⁸-, e

5 -(SO₂)NR⁸-Z-(SO₂)NR⁸ -;

Y é selecionado de alquilenos C₀-C₈ ou de -(alquilenos C₀-C₈)-SO₂NH-;

Z é alquilenos C₁-C₄;

(A)

é selecionado de um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros;

10 R⁷, R⁸, R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros e R⁷ e R⁸, independentemente, através de um grupo alquila de C₁ a C₄, podem formar uma ligação com um átomo de carbono do grupo W ou Y criando um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

15 T é selecionado de H, halogênio, alquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e uma alquila C₁-C₈ substituída por um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros;

em que cada grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros e
20 cada grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, a não ser que seja especificado de outra forma, é independentemente opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio, SO₂NR¹¹R¹², hidroxialcóxi C₁-C₈, opcionalmente substituída por hidroxila, (alquilenos C₀₋₄)CONR¹¹R¹², (alquilenos C₀₋₄)N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁₋₄)-N=C(NR¹¹R¹²)₂, -O-(alquilenos C₁₋₄)-CONR¹¹R¹², aralcóxi C₆-C₁₀, aralquila C₇-C₁₀, SH, S(alquilenos C₁₋₈), SO₂ (alquilenos C₁₋₈) SO(alquilenos C₁₋₈), NR¹¹R¹², R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituído por R¹⁵, R¹⁶, uma alquila C₁-C₈ substituído por R¹⁶, O(alquilenos C₁-C₈)-NR¹¹C(C=O)O-(alquilenos C₀-C₄)-R¹⁵, ciano, oxo, carbóxi, nitro, alquilcarbonila C₁-C₈, hidroxialquila C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, aminoalquila C₁-C₈, amino(hidróxi)alquila C₁-C₈ e alcóxi C₁-C₈ opcionalmente substituído por aminocarbonila;

e em que cada grupo alquilenos, a não ser que seja especificado de outra

forma, é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₈, halogênio, alcóxi C₁-C₈, carbóxi, alquilcarbóxi C₁-C₈, haloalquila C₁-C₈, haloalcóxi C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, alquilcarbonila C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, nitro, ciano, R¹⁵, uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁵, R¹⁶ ou uma alquila C₁-C₈ substituída por R¹⁶;

R¹⁵ é um grupo carbocíclico aromático de C₆-C₁₅ membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈; e

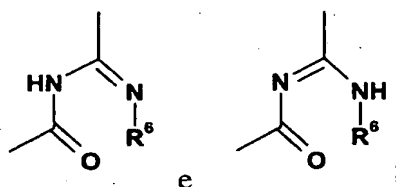
R¹⁶ é um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈.

3. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou tautômeros, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

em que

R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são H;

L é selecionado de:



R⁶ é H;

W é selecionado de alquilenos C₁-C₇;

X é selecionado de -NR⁷(C=O)-,

-NR⁷(C=O)NR⁷-,

-NR⁸SO₂-,

-NR⁸(SO₂)NR⁸-,

-NR⁷(C=O)O-,

-O(C=O)-,

-O(C=O)O-,

-O(C=O)NR⁷-,

-(C=O)NR⁷-,

-(C=O)O-,

$-(\text{SO}_2)\text{NR}^8-$, e

$-(\text{SO}_2)\text{NR}^8-\text{Z}-(\text{SO}_2)\text{NR}^8$;

Y é selecionado de alquilenos C_0-C_8 ou $-(\text{alquilenos } \text{C}_0-\text{C}_8)-\text{SO}_2\text{NH}-$;

Z é alquilenos C_1-C_4 ;

- 5 $\textcircled{\text{A}}$ é selecionado de um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros e um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros;

R^7 e R^8 são H, ou R^7 e R^8 , independentemente, através de um grupo alquila de C_1 a C_4 , podem formar uma ligação com um átomo de carbono do grupo W ou Y criando um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros.

- 10 R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de alquila C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 e um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros;

T é um halogênio;

em que

- 15 cada grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros e cada grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, a não ser que seja especificado de outra forma, é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de OH, alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , halogênio, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, hidroxialcóxi C_1-C_8 , opcionalmente substituído por hidroxila, (alquilenos C_0-C_4) $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, (alquilenos C_0-C_4) $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$, $-\text{O}-(\text{alquilenos } \text{C}_1-\text{C}_4)-$
 20 $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$, $-\text{O}-(\text{alquilenos } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, aralcóxi C_6-C_{10} , aralquila C_7-C_{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, R^{15} , uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{15} , R^{16} , uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{16} , $\text{O}(\text{alquilenos } \text{C}_1-\text{C}_8)-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O}-(\text{alquilenos } \text{C}_0-\text{C}_4)-$
 25 R^{15} , ciano, oxo, carbóxi, nitro, alquilcarbonila C_1-C_8 , hidroxialquila C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , aminoalquila C_1-C_8 , amino(hidróxi)alquila C_1-C_8 e alcóxi C_1-C_8 opcionalmente substituído por aminocarbonila;

- e em que cada grupo alquilenos, a não ser que seja especificado de outra forma, é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_8 , halogênio, alcóxi C_1-C_8 , carbóxi, alquilcarbóxi C_1-C_8 , haloalquila C_1-C_8 , haloalcóxi C_1-C_8 , grupo carbocíclico C_3-C_{15} , alquilcarbonila C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 ,
 30 nitro, ciano, R^{15} , uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{15} , R^{16} ou uma alquila C_1-C_8 substituída por R^{16} ;

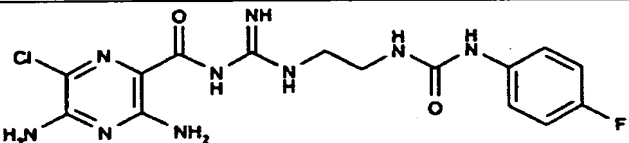
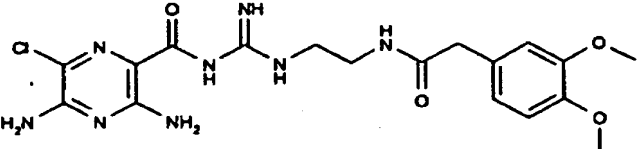
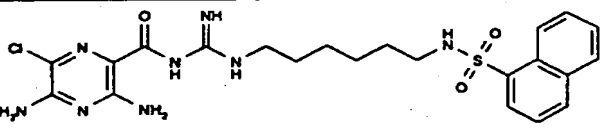
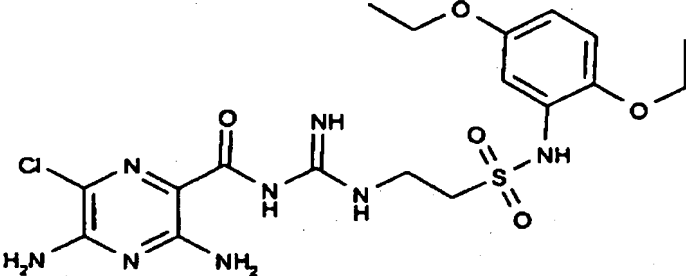
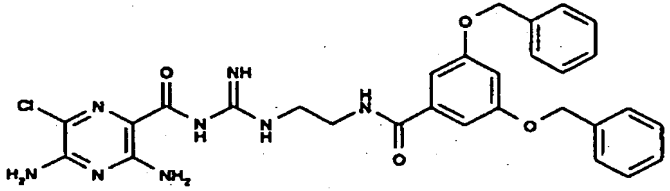
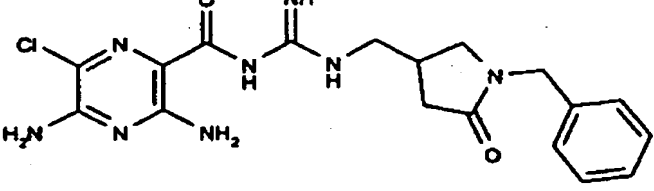
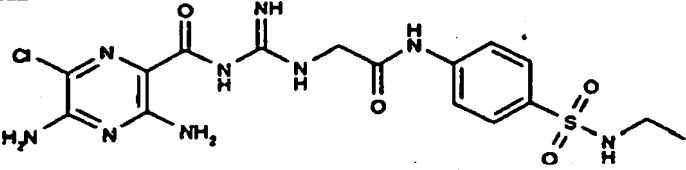
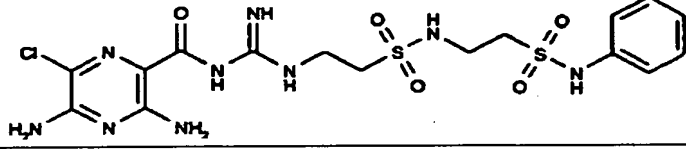
R^{15} é um grupo carbocíclico aromático de C_6-C_{15} membros, op-

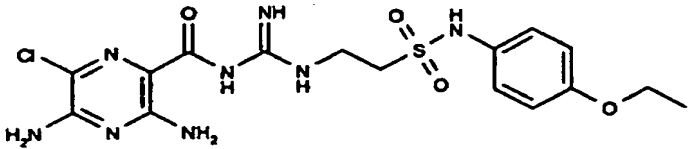
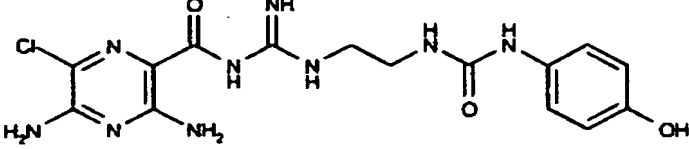
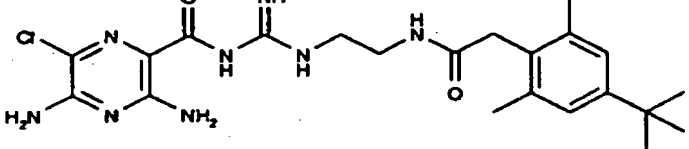
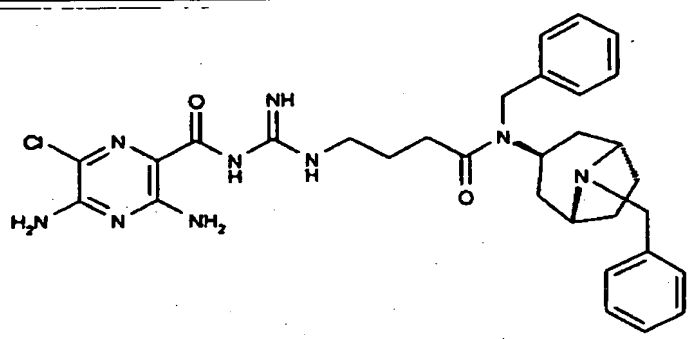
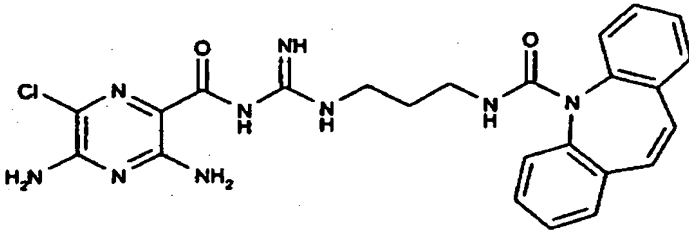
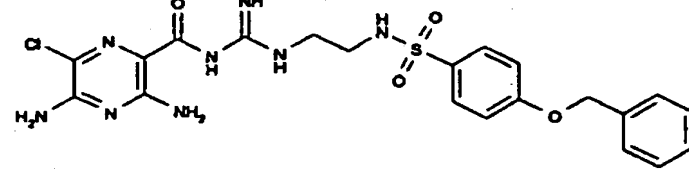
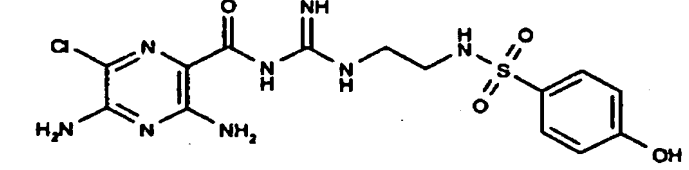
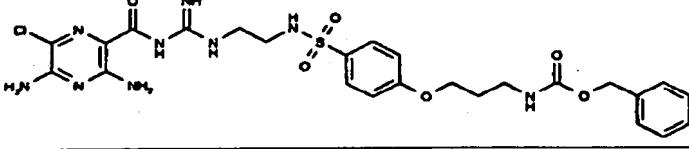
cionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈; e

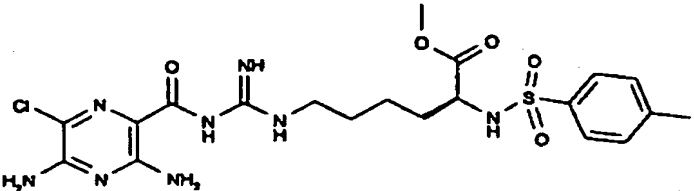
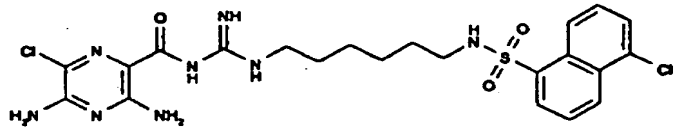
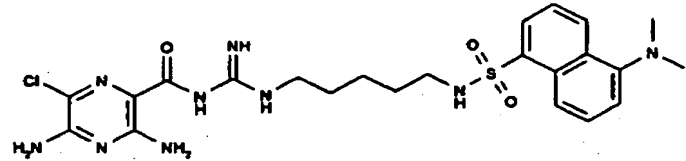
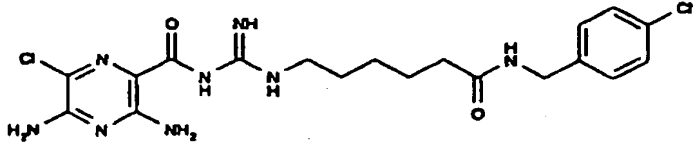
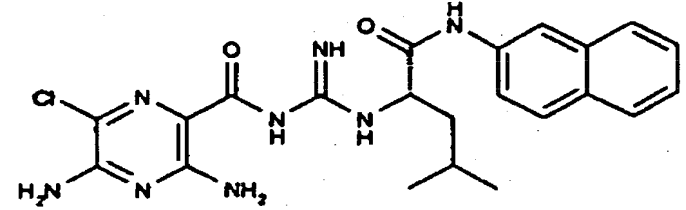
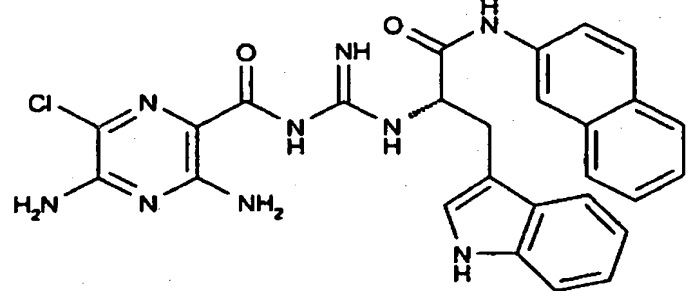
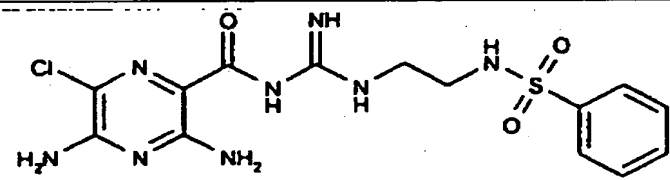
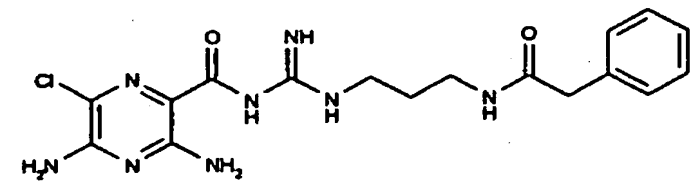
R¹⁶ é um grupo heterocíclico de 3 a 14 membros, opcionalmente substituído por OH, alcóxi C₁-C₈, alquila C₁-C₈, halogênio e haloalquila C₁-C₈.

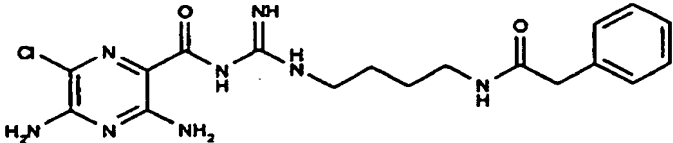
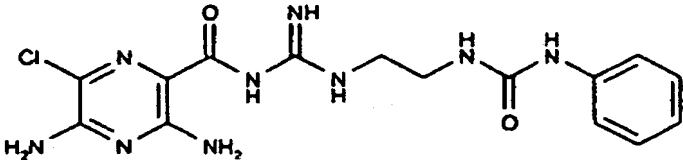
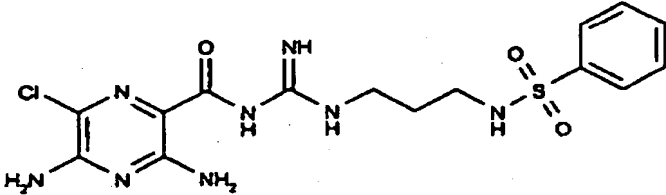
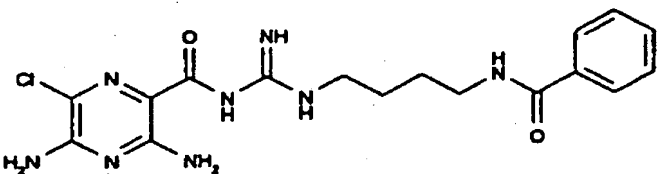
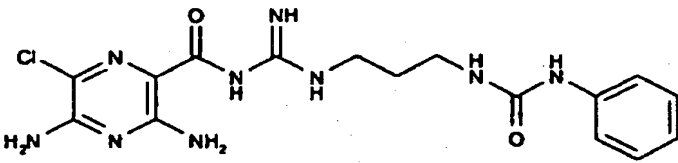
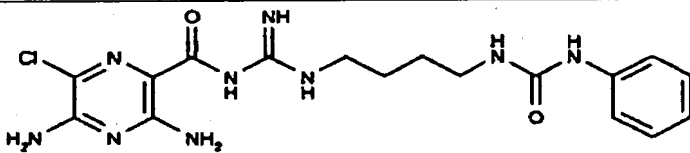
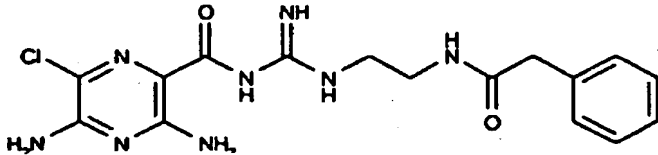
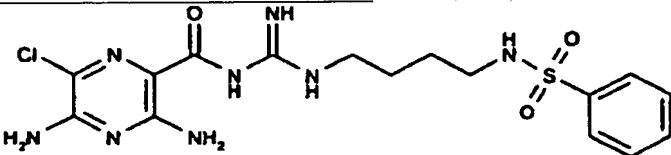
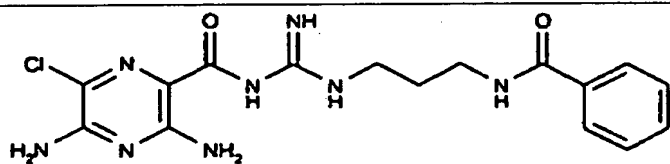
5

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto é selecionado de:

Exemplo	Estrutura
1	 <chem>Nc1nc(N)c(=O)n(c1Cl)C(=O)NC(=N)NCCNC(=O)Nc1ccc(F)cc1</chem>
2	 <chem>COc1cc(OC)ccc1CC(=O)NCCNC(=N)NC(=O)c1nc(N)c(N)c(Cl)n1</chem>
3	 <chem>Nc1nc(N)c(=O)n(c1Cl)C(=O)NC(=N)NCCCCCCNS(=O)(=O)c1ccc2ccccc12</chem>
4	 <chem>CCOc1cc(OC)cc(NC(=O)NCCNC(=N)NC(=O)c1nc(N)c(N)c(Cl)n1)cc1</chem>
5	 <chem>Nc1nc(N)c(=O)n(c1Cl)C(=O)NC(=N)NCCNC(=O)c1cc(OCc2ccccc2)cc(OCc3ccccc3)cc1</chem>
6	 <chem>Nc1nc(N)c(=O)n(c1Cl)C(=O)NC(=N)NCCN1CCC(=O)N1Cc2ccccc2</chem>
7	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1ccc(NC(=O)NCCNC(=N)NC(=O)c1nc(N)c(N)c(Cl)n1)cc1</chem>
8	 <chem>Nc1nc(N)c(=O)n(c1Cl)C(=O)NC(=N)NCCS(=O)(=O)NCCS(=O)(=O)Nc1ccccc1</chem>

Exemplo	Estrutura
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Exemplo	Estrutura
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

Exemplo	Estrutura
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
	E

Exemplo	Estrutura
34	

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, para uso como medicamento.

6. Composições farmacêuticas compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4.

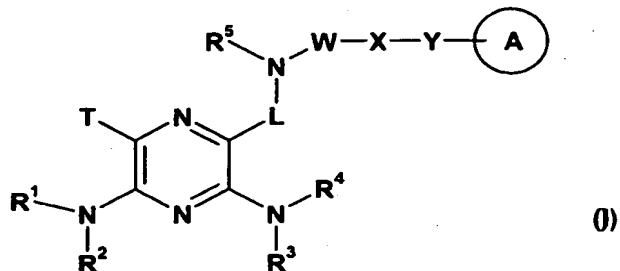
5 7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, na produção de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pelo bloqueio de um canal de sódio epitelial.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, na produção de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica, particularmente de uma doença das vias aéreas inflamatória ou obstrutiva.

9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, na produção de um medicamento para o tratamento de uma condição inflamatória ou alérgica selecionada de fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infecções do trato respiratório, carcinoma de pulmão, xerostomia e queratoconjuntivite seca.

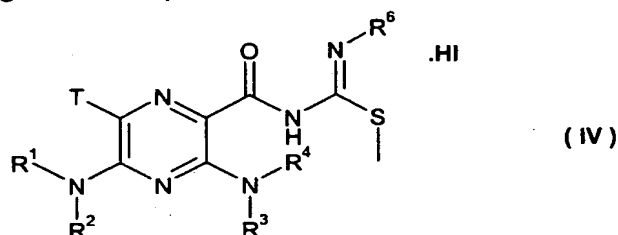
10. Combinação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, com uma substância farmacológica antiinflamatória, broncodilatadora, antiistamínica ou antitussígena.

11. Processo para a preparação dos compostos de fórmula (I),



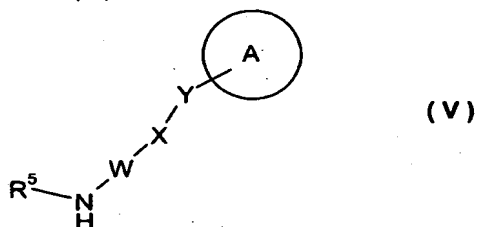
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , T, L, W, X, Y e $\textcircled{A}$ são conforme definido mais acima, o qual compreende as etapas de:

(i) reagir um composto de fórmula (IV),



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e T são conforme mais acima definido,

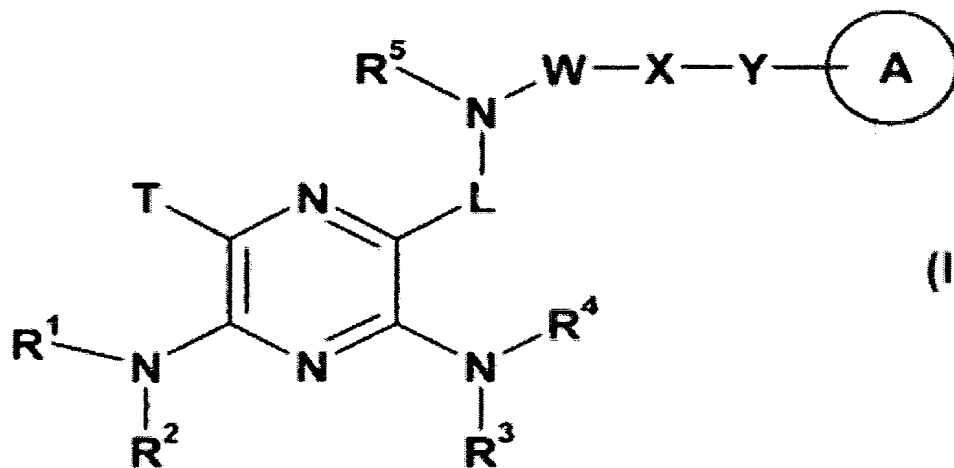
5 com compostos de fórmula (V)



em que R^5 , W, X, Y, e $\textcircled{A}$ são mais acima definidos,

opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, de uma base orgânica; e em um solvente orgânico, por exemplo, em um solvente dipolar não-prótico; e

10 (ii) recuperar o composto resultante de fórmula (I), na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável.



RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRAZINA COMO BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO EPITELIAL".**

5 A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou tautômeros, ou estereoisômeros, ou solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , T, L, W, X, Y e A são conforme definidos aqui para o tratamento das condições mediadas pelo bloqueio de um canal de sódio epitelial, particularmente de uma condição inflamatória ou alérgica.