

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 043**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2005 E 05752679 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1765832**

54 Título: **Compuestos de oxabispidina novedosos y su uso en el tratamiento de arritmias cardiacas**

30 Prioridad:

15.06.2004 SE 0401539

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

13.12.2013

73 Titular/es:

**ANIMEDA AB (100.0%)
Bassåsvägen 21
436 55 Hovås, SE**

72 Inventor/es:

**BJÖRE, ANNIKA;
BONN, PETER;
GRAN, ULRIK;
KAJANUS, JOHAN;
OLSSON, CHRISTINA y
PONTEN, FRITIOF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 434 043 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de oxabispidina novedosos y su uso en el tratamiento de arritmias cardiacas

Campo de la Invención

5 Esta invención se relaciona con compuestos farmacéuticamente útiles novedosos, en particular compuestos que son útiles en el tratamiento de arritmias cardiacas.

Antecedente y Técnica Anterior

10 Las arritmias cardíacas se pueden definir como anomalías en la frecuencia, regularidad, o sitio de origen del impulso cardíaco o como perturbaciones en la conducción lo que provoca una secuencia anormal de activación. Las arritmias se pueden clasificar clínicamente por medio del supuesto sitio de origen (es decir, como arritmias supraventriculares, que incluyen auriculares y auriculoventriculares, y arritmias ventriculares) y/o por medio de las frecuencias (es decir, bradiarritmias (lenta) y taquiarritmias (rápida)).

15 En el tratamiento de las arritmias cardiacas, el resultado negativo en los ensayos clínicos (véase, por ejemplo, el resultado del Ensayo de Supresión de Arritmia Cardíaca (CAST) reportado en el New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989)), con fármacos antiarrítmicos "tradicionales", que actúan principalmente al reducir la velocidad de conducción (fármacos antiarrítmicos de clase I), ha impulsado el desarrollo de fármacos hacia compuestos que retrasan selectivamente la repolarización cardiaca, prolongando de esta manera el intervalo QT. Se pueden definir los fármacos antiarrítmicos de clase III como fármacos que prolongan la duración del potencial de acción transmembrana (lo que puede ser provocado por un bloque de corrientes de K^+ de salida o de un aumento de corrientes iónicas de entrada) y la refractariedad, sin afectar la conducción cardiaca.

20 Una de las desventajas claves de los fármacos hasta ahora conocidos que actúan al retrasar la repolarización (clase III o de otra forma) es que se sabe que todos exhiben una forma única de proarritmia conocida como torsades de pointes (giro de puntos), que puede, ocasionar la muerte. Desde el punto de vista de la seguridad, la minimización de este fenómeno (que también se ha mostrado para ser exhibido como un resultado de la administración de fármacos no cardiacos tales como fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antihistaminas y antibióticos) es un problema importante que se va a resolver en el suministro de fármacos antiarrítmicos efectivos.

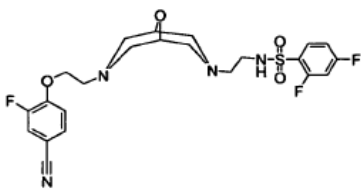
30 Se conocen los fármacos antiarrítmicos con base en bispidinas (3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonanos), a partir, entre otras cosas a las solicitudes de patente internacionales WO 91/07405 y WO 99 31100, solicitudes de patente Europea 306 871, 308 843 y 655 228 y patentes Estadounidenses 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 y 5,468,858, así como también artículos de revistas, que incluyen, entre otros, J. Med. Chem. 39, 2559, (1996), Pharmacol. Res., 24, 149 (1991), Circulation, 90, 2032 (1994) y Anal. Sci. 9429, (1993).

35 Se describen ciertos compuestos de oxabispidina como curiosidades químicas en Chem. Ber., 96, 2872 (1963). El uso de ciertos otros compuestos de oxabispidina en el tratamiento de las arritmias cardiacas se describe en el documento WO 01/28992. Los métodos para la preparación de dichos compuestos de oxabispidina se describen en los documentos WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 y WO 02/83691. No se describen ni se sugieren compuestos de oxabispidina en los que uno o ambos de los átomos de N lleva un sustituyente que incluye un grupo sulfonamida "en cadena".

40 Hemos encontrado sorprendentemente que un nuevo grupo de compuestos a base de oxabispidina exhiben actividad electrofisiológica y por lo tanto se espera que sean útiles en el tratamiento de arritmias cardiacas. El grupo novedoso de compuestos con base en oxabispidina tiene propiedades ventajosas en comparación con los compuestos de la técnica anterior, tales como potencia intensificada, selectividad mejorada, y/o reducción de eliminación total. Estas propiedades ventajosas pueden distinguir el uso de dicho compuesto como agentes farmacéuticos al reducir la dosis clínica diaria, extender la duración de acción, y/o mejorar el perfil de efecto secundario.

Descripción de la Invención

45 De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto que es N-(2-{7-[2-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]- 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il}-etil)-2,4- difluorobencenosulfonamida,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporcionan los intermedios:

sal de ácido 3-fluoro-4-[2-(9-oxa-3,7- diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-etoxi]-benzonitrilo clorhídrico,

- 5 éster de terc-butilo de ácido (2-{7-[2-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}-etil)-carbámico,

sal de ácido 4-[2-[7-(2-amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi]-3-fluorobenzonitrilo trifluoroacético y

sal de ácido 4-[2-[7-(2-amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi]-3-fluorobenzonitrilo clorhídrico.

Uso médico y farmacéutico

- 10 Los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica. Por lo tanto son indicados como productos farmacéuticos.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporcionan los compuestos de la invención para uso como productos farmacéuticos.

- 15 En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad electrofisiológica del miocardio, por ejemplo como se demuestra en la prueba descrita adelante.

Por lo tanto se espera que los compuestos de la invención sean útiles en la profilaxis y el tratamiento de arritmias, y en particular arritmias auriculares y ventriculares.

- 20 Por lo tanto los compuestos de la invención son indicados en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardíacas, o en indicaciones relacionadas con enfermedades cardíacas, en las cuales se considera que las arritmias cumplen una función importante, que incluyen enfermedad cardíaca isquémica, ataque cardíaco repentino, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca y eventos tromboembólicos.

En el tratamiento de arritmias, se ha encontrado que los compuestos de la invención retrasan selectivamente la repolarización cardíaca y aumentan la refractariedad.

- 25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una arritmia, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una persona que sufre de, o es susceptible a, dicha afección.

Preparaciones Farmacéuticas

- 30 Los compuestos de la invención se administrarán normalmente oralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, intranasalmente, mediante inhalación, o por cualquier otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre o una sal de adición de ácido orgánica o inorgánica, no tóxica, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente que se va a tratar, así como también la ruta de administración, se pueden administrar las composiciones en dosis variables.

- 35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención de esta manera se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de aproximadamente 0.005 a 50.0 mg/kg de peso corporal en la administración oral y de aproximadamente 0.005 a 15.0 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral. Los rangos preferibles de dosis diarias de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son aproximadamente de 0.005 a 20.0 mg/kg de peso corporal en la administración oral y de aproximadamente 0.005 a 10.0 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja que son eficaces contra arritmias cardiacas.

10 Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener un rango más amplio de actividad (que incluye exhibir cualquier combinación de actividad de clase I, clase II, clase III y/o clase IV (especialmente actividad de clase I y/o clase IV además de la actividad de clase III)) que, ser más potentes que, tener acción más prolongada que, producir menos efectos secundarios (que incluyen una menor incidencia de proarritmias tales como torsades de pointes) que, ser absorbidos más fácilmente que, o que pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles sobre, los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Ensayos Biológicos

15 Ensayo A

Efectos electrofisiológicos principales en conejillos de indias anestesiados

Se utilizan conejillos de indias que pesan entre 500 y 1000 g. Los animales se alojan durante por lo menos una semana antes del experimento y tienen acceso libre a alimento y agua de grifo durante ese período.

20 Se induce anestesia mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital (50 a 60 mg/kg) y se introducen catéteres en una arteria carótida (para el registro de la presión sanguínea y muestreo de sangre) y en una vena yugular (para infusiones de fármaco). Se colocan electrodos de aguja en las extremidades para registrar el ECG (derivación II). Se coloca un termistor en el recto de los animales y se ubican en una almohadilla de calefacción, ajustada a una temperatura rectal de entre 375 y 385° C.

25 Se realiza una traqueotomía y el animal se ventila artificialmente con aire ambiente mediante el uso de un ventilador pequeño para animales, ajustado para mantener los gases de la sangre dentro del rango normal para la especie. Con el fin de reducir las influencias autonómicas se cortan ambos nervios vagos en el cuello, y se les proporciona 0.5 mg/kg de propranolol intravenosamente, 15 minutos antes del inicio del experimento.

30 Se expone el epicardio ventricular izquierdo mediante toracotomía del lado izquierdo, y se aplica un electrodo de succión de diseño personalizado para registro del potencial de acción monofásico (MAP) a la pared libre del ventrículo izquierdo. El electrodo se mantiene en posición mientras que se pueda registrar una señal aceptable, de lo contrario, se mueve a una nueva posición. Un electrodo bipolar para electroestimulación con marcapasos se engancha en la aurícula izquierda. Se realiza electroestimulación con marcapasos (1 ms de duración, dos veces el umbral diastólico) con un simulador de corriente constante personalizado. El corazón se electroestimula con marcapasos a una frecuencia justo por encima de la frecuencia sinusal espontánea durante 30 s cada quinto minuto
35 durante todo el estudio.

40 Se recolectan la señal MAP, la señal de la presión sanguínea y la derivación II del ECG (la frecuencia de muestreo es de 1000 Hz y cada periodo de muestreo de 10 s) en un ordenador personal durante los últimos 10 s de cada secuencia de electroestimulación con marcapasos de 30 s y los últimos 10 s de los siguientes minutos de la frecuencia sinusal. Se procesan las señales utilizando un programa informático de diseño personalizado (PharmLab v 4.0).

45 El procedimiento de ensayo consiste de dos registros de control basales, con 3 minutos de diferencia, durante la electroestimulación con marcapasos y la frecuencia sinusal. Después del segundo registro de control, la primera dosis de la sustancia de prueba se infunde en un volumen de 0.2 ml/kg en el catéter de la vena yugular durante 30 segundos. Tres minutos más tarde, se inicia la electroestimulación con marcapasos y se realiza un nuevo registro. Cinco minutos después de la dosis previa, se administra la siguiente dosis de la sustancia de prueba. Se les proporciona de seis a diez dosis consecutivas durante cada experimento.

Análisis de Datos

5 De las numerosas variables medidas en este análisis, se seleccionan tres como las más importantes para la comparación y selección de los compuestos activos. Las tres variables seleccionadas son la duración de MAP en 75 por ciento de repolarización durante electroestimulación con marcapasos, el tiempo de conducción aurículo-ventricular (AV) (definido como el intervalo entre el pulso de electroestimulación con marcapasos auricular y el comienzo del MAP ventricular) durante la electroestimulación con marcapasos, y la frecuencia cardíaca (definido como el intervalo RR durante la frecuencia sinusal). La presión sanguínea sistólica y diastólica se mide con el fin de juzgar el estado hemodinámico del animal anestesiado. Adicionalmente, se comprueba el ECG para las arritmias y/o cambios morfológicos.

10 La media de los dos registros de control se ajusta a cero y los efectos registrados después de dosis consecutivas de la sustancia de prueba se expresan como cambios porcentuales de este valor. Al graficar estos valores porcentuales contra la dosis acumulada administrada antes de cada registro, es posible construir curvas de dosis-respuesta. De esta forma, cada experimento genera tres curvas de dosis -respuesta, una para la duración del MAP, una para el tiempo de conducción AV y una para la frecuencia sinusal (RR interna). Se calcula una curva media de todos los experimentos realizados con una sustancia de prueba, y se derivan los valores de potencia a partir de la curva media. Todas las curvas de dosis-respuesta en estos experimentos se construyen mediante conexión lineal de los puntos de datos obtenidos. Se utiliza la dosis acumulada que prolonga la duración de MAP en un 10% a partir del valor de referencia de como un índice para evaluar la potencia electrofisiológica clase III del agente bajo investigación (D_{10}).

Prueba B

20 Ensayo de eflujo Rb^+ para detección de bloqueadores de los canales de HERG

El gen humano relacionado con eter -a- go-go (HERG) codifica el canal de K^+ activado por voltaje que subyace a la corriente I_{Kr} de rectificador de retardo rápido cardíaco. Se determina el valor IC50 para bloqueo de los canales HERG utilizando un ensayo funcional de alto rendimiento con base en el eflujo Rb^+ inducido por despolarización de células de ovario de hámster chino que expresan de forma estable el canal HERG.

25 Se hacen crecer las células en Ham F12 (Life Technologies 31765-027) complementado con 10% de FBS y 0.6 mg/ml de higromicina B y se pasan rutinariamente dos veces por semana. Para estudios experimentales, se colocan células en placas a una densidad de 15.000 células/pozo en placas Falcon de 384 pozos de fondo transparente con paredes negras tratadas con el cultivo de tejido y después de esto se incuban durante la noche a 37° C en una incubadora de cultivo celular.

30 Luego de incubar durante la noche, las placas de células se lavan y se agrega un regulador de carga Rb^+ (un regulador fisiológico que contiene Rb^+). Las placas de células luego se incuban durante 3 horas y después de esto se lavan. Luego de este lavado, se agregan los compuestos de prueba. Luego se incuban las placas de células durante otros 10 minutos y, después de este período de incubación, se incrementa la concentración de K^+ externo con el fin de despolarizar las células y activar los canales de HERG. Después de un período de exposición de diez minutos para la concentración de K^+ en aumento, los sobrenadantes se transfieren a nuevas microplacas para la determinación posterior de contenido Rb^+ , utilizando análisis de Espectrometría de Absorción Atómica.

35 El eflujo Rb^+ basal (contenido de Rb^+ (mg/L) en los sobrenadantes de pozos que reciben sólo el regulador de lavado) se define como 100% de inhibición y el eflujo Rb^+ estimulado (contenido de Rb^+ (mg/L) en los sobrenadantes de pozos expuestos sólo para aumentar la concentración de potasio externa) se define como 0% de inhibición.

40 Se expresa la actividad del compuesto como:

$$100 \times \left[1 - \frac{A-B}{C-B} \right]$$

A: contenido Rb^+ en pozos que reciben el compuesto de prueba + K^+ externo con aumento.

B: Eflujo Rb^+ basal.

C: Eflujo Rb^+ basal estimulado.

45 La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos Experimentales Generales

Se registran los espectros de masas en uno de los siguientes instrumentos: MUX(8)-LCT, ZQ Massspectrometer y Quattro micro, todo de Waters Micromass.

5 LC-MS:

Se realiza separación utilizando Módulos Agilent 1100 Series o bomba Waters 1525 en una C8 ACE de 3 x 50 mm 3 µm de ACT (Advanced Cromatografía Technologies) con un gradiente de elución. Las muestras se inyectan con Administrador de Muestra Waters 2700.

Fases Móviles:

10 Se aplican gradientes genéricos de 5% a 95% de acetonitrilo.

Se utilizan reguladores que contienen acetato de amonio 10 mM o formiato de amonio 5 mM /ácido fórmico 5 mM. Los espectros de masas se registran con Waters ZQ2000 o Waters ZMD equipado con una interfaz de electrorrociado, que conmuta el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros UV se recolectan mediante un Agilent 1100 PDA o Waters 2996 DAD y señal de dispersión de luz evaporativa (ELS) mediante un Sedere Sedex 55 o 75.

15

Se realiza recolección y evaluación de datos utilizando el software MassLynx.

Se realizan mediciones de ¹H RMN y ¹³C RMN en espectrómetros BRUKER ACP 300 y Varian 300, 400, 500 y 600 Mercury, Unity Plus e Inova, que operan a frecuencias de ¹H de 300 400, 500 y 600 MHz, respectivamente, y en las frecuencias de ¹³C 75.4, 100.6, 125.7 y 150.9 MHz, respectivamente.

20 Se pueden o no denotar los rotámetros en los espectros dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A menos que se indique de otra forma, los desplazamientos químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno.

Síntesis de Intermedios

25 Los siguientes intermedios no están disponibles comercialmente, y por lo tanto se preparan mediante los métodos descritos adelante.

Preparación A

Sal de ácido 4-{2-[7-(2-Amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}-3-fluoro-benzonitrilo clorhídrico

(i) 4-Bromo-2-fluorofenol

30 Se agrega bromuro (68.7 ml, 1.339 mol) disuelto en ácido acético (300 ml) gota por gota a una solución fría de 2-fluorofenol (150 g, 1.339 mol) en ácido acético (1300 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con solución de bisulfito de sodio ac. y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de solvente bajo presión reducida proporciona 4-bromo-2-fluorofenol (210 g) como un líquido. Esto se toma directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 (ii) 4-Bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno

40 Se agrega yoduro de metilo (182.1 ml, 1.319 mol) a 0° C a una suspensión bien agitada de 4-bromo-2-fluorofenol (210 g, 1.099 mol, de la etapa (i) anterior) y K₂CO₃ (303.92 g, 2.19 mol) en acetona seca (1.7 L) y se continúa la agitación a 60° C durante dos días bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se concentra bajo presión reducida para producir 4-bromo-2-fluoro-anisol (225 g) como un líquido. Esto se toma directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iii) 3-Fluoro-4-metoxibenzonitrilo

- Una mezcla de 4-Bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno (107 g, 0.5244 mol, de la etapa (ii) anterior), CuCN (70.4 g, 0.7866 mol) en DMF seco (150 ml) se agita a 120° C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con agua y solución salina y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de solvente bajo presión reducida seguida mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando 3% de acetato de etilo en éter de petróleo proporciona el compuesto del subtítulo (24.4 g) como un sólido.
- 5
- (iv) 3-Fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo
- Se agrega BBr₃ (23 ml, 0.242 mol) a 3-Fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (24.4 g, 0.16 mol) en diclorometano (200 ml) a -78° C y se continúa agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega otra porción de BBr₃ (23 ml, 0.242 mol) a -78° C y se continúa la agitación a RT durante 2 días bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se detiene con agua helada y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de solvente bajo presión reducida proporciona 20 g del compuesto del subtítulo como un sólido. Esto se toma para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10
- (v) 4-(2-Bromo-etoxi)-3-fluorobenzonitrilo
- Una suspensión de 3-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo (20 g, 0.1459 mol, de la etapa (iv) anterior), K₂CO₃ anhidro (40.33 g, 0.2918 mol) y 1,2-dibromo etano (76.8 ml, 0.8754 mol) en DMF seco (150 ml) se agita a 60° C durante 5 días bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando 2% de acetato de etilo en éter de petróleo, como eluyente para producir el compuesto del subtítulo (21.6 g) como un sólido.
- 15
- (vi) éster de tert-butilo de ácido 7-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico
- Una suspensión de 4-(2-Bromo-etoxi)-3-fluoro-benzonitrilo (21.6 g, 0.0885 mol, de la etapa (v) anterior), éster de tert-butilo de ácido 9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (21.1 g, 0.07965 mol; véase WO 01/28992) y K₂CO₃ seco (48.9 g, 0.354 mol) en 200 ml de acetonitrilo seco se agita a 60° C durante cinco días bajo la atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando 27% de acetato de etilo en éter de petróleo, como eluyente para producir el compuesto del subtítulo (20.5 g) como un sólido.
- 20
- (vii) Sal de ácido 3-Fluor-4-[2-(9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il)-etoxi]-benzonitrilo clorhídrico
- Éster de tert-butilo de ácido 7-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (20.5 g, de la etapa (vi) anterior) se toma en 20 ml de dioxano y se agrega 100 ml de dioxano (saturado con gas de HCl) y se agita durante 1 h a RT bajo atmósfera de nitrógeno. Se decanta el solvente y el sólido precipitado se lava con dietiléter seco (4 veces) y se seca bajo vacío para dar sal de HCl del compuesto del subtítulo (21 g) como un sólido.
- 25
- (viii) Éster de tert-butilo de ácido (2-{7-[2(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil}-carbámico
- Una suspensión de intermedio clorhidrato de 3-fluoro-4-[2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etoxi]-benzonitrilo (5 g, 0.0137 mol, de la etapa (vii) anterior), y 2-bromoetilcarbamatato de tert-butilo (3.98 g, 0.0178 mol, véase WO 01/28992) y carbonato de potasio (7.57 g, 0.0548 mol) en acetonitrilo seco (100 ml) se agita a 60° C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando 5% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo (4.6 g) como un aceite.
- 30
- (viv) Sal de ácido 4-{2-[7-(2-Amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}-3-fluoro-benitrilo trifluoroacético
- Éster de tert-butilo de ácido (2-{7-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil}-carbámico (4.6 g a partir de la etapa (viii) anterior) se toma en diclorometano seco (20 ml) y se enfría a 0° C. Se agrega gota a gota ácido trifluoroacético (75 ml) y la mezcla de reacción se agita a RT durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporan el solvente y ácido trifluoroacético bajo presión reducida para dar la sal de TFA del compuesto del subtítulo (7.6 g) como un aceite.
- 35
- (x) Sal de ácido 4-{2-[7-(2-Amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}-3-fluoro-benzonitrilo clorhídrico
- 40
- 45

Sal de ácido 4-{2-[7-(2-Amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}-3-fluoro-benzonitrilo trifluoroacético (8.3 g, 12.3 mmol, de la etapa (viv) anterior) se disuelve en dioxano (15 ml). Se agrega HCl (15 ml de una solución 4 M en dioxano) mientras que se agita resultando en la precipitación de la sal de HCl. La sal se filtra y se seca, se disuelve en agua y se liofiliza. Rendimiento: 3.6 g del compuesto del título como un sólido.

5 Ejemplo

Ejemplo 1 N-(2-{7-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etil)-2,4-difluorobencenosulfonamida

Sal de clorhidrato de 4-{2-[7-(2-Amino-etil)-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}3-fluoro-benzonitrilo (0.266 g, 0.6 mmol; preparación A anterior) y cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0.170 g, 0.80 mmol) se disuelven en DCM (6 mL). Se agrega trietilamina (0.416 mL, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra y luego se redisuelve en DCM (3 mL) y se transfiere a un separador de fase. la capa DCM se lava con agua (3 mL) y las capas se separan. El agua retenida se extrae con DCM (3 mL) y las capas se separan. Las fracciones DCM combinadas se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol saturado con amoniaco en diclorometano como eluyente, que proporciona 173 mg (56%) del compuesto del título. ¹H -RMN (500 MHz, CD₃OD) 8 7.89-7.94 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.10-7.26 (3H, m), 4.42-4.45 (2H, t), 3.86 (2H, m), 3.05-3.09 (4H, m), 2.78-2.82 (4H, m), 2.60-2.65 (4H, m), 2.34-2.37 (2H, m).

Ejemplo 2

Se prueba el compuesto del Ejemplo anterior en la Prueba A anterior y se encuentra que exhibe valores D₁₀ de más de 5.5.

Ejemplo 3

Se prueba el compuesto del Ejemplo anterior en la Prueba B anterior y se encuentra que exhibe valores pIC₅₀ de mayor de 4.5.

Abreviaturas

- 25 Ac = acetilo
- API = ionización a presión atmosférica (en relación con MS)
- ac. = acuoso
- br = amplio (en relación con RMN)
- Bt = benzotriazol
- 30 t-BuOH = tert-butanol
- CI = ionización química (en relación con MS)
- mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
- d = doblete (en relación con RMN)
- DBU = diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- 35 DCM = diclorometano
- dd = doblete de dobletes (en relación con RMN)
- DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- DMF = N,N-dimetilformamida

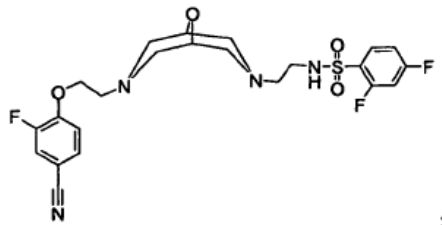
	DMSO =	dimetilsulfóxido
	EDC =	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
	Et =	etilo
	EtOAc =	acetato de etilo
5	eq. =	equivalentes
	ES =	electrorrociado (en relación con MS)
	FAB =	bombardeo con átomos rápidos (en relación con MS)
	FBS =	suero bovino de fetal
	h =	hora (s)
10	HCl =	ácido clorhídrico
	HEPES =	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
	HPLC =	cromatografía líquida de alto desempeño
	IMS =	alcoholes metilados industriales
	IPA =	alcohol iso-propílico (propan-2-ol)
15	m =	multiplete (en relación con RMN)
	Me =	metilo
	MeCN =	acetonitrilo
	MeOH =	metanol
	min. =	minuto(s)
20	pf. =	punto de fusión
	MS =	espectroscopía de masa
	NADPH =	fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida
	OAc =	acetato
	Pd/C =	paladio sobre carbono
25	q =	cuarteto (en relación con RMN)
	RT =	temperatura ambiente
	s =	singlete (en relación con RMN)
	t =	triplete (en relación con RMN)
	TEA =	triethylamina
30	THF =	tetrahidrofurano

tlc = cromatografía de capa fina

Los prefijos n-, s-, i-, t- y tert- tienen sus significados usuales: normal, secundario, iso, y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es N-(2-{7-[2-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}-etil)-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,



;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en la Reivindicación 1 en mezcla con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador.
3. Una formulación farmacéutica para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia, que comprende un compuesto como se define en la Reivindicación 1.
- 10 4. Un compuesto como se define en la Reivindicación 1 para uso como un producto farmacéutico.
5. Un compuesto como se define en la Reivindicación 1 para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.
6. El uso de un compuesto como se define en la Reivindicación 1 como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o el tratamiento de una arritmia.
7. El uso como se reivindica en la Reivindicación 6, en donde la arritmia es arritmia auricular o ventricular.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con cualquier otro fármaco para uso como un medicamento para el tratamiento de arritmias o trastornos cardiovasculares.
9. Un compuesto que es sal de ácido 3-fluoro-4-[2-(9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-etoxi]-benzonitrilo clorhídrico.
- 20 10. Un compuesto que es éster de tert-butilo de ácido (2-{7-[2-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-etil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}-etil)-carbámico.
11. Un compuesto que es sal de ácido 4-[2-[7-(2-amino-etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi]-3-fluoro-benzonitrilo trifluoroacético.
12. Un compuesto que es sal de ácido 4-[2-[7-(2-amino-etil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi]-3-fluoro-benzonitrilo clorhídrico.