

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 102**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013** **PCT/US2013/030458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13158251**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013** **E 13712057 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2838890**

54 Título: **Derivados de benzofurano fluorados**

30 Prioridad:

17.04.2012 US 201261625359 P

10.09.2012 US 201261698994 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2017

73 Titular/es:

SCIFLUOR LIFE SCIENCES, INC. (100.0%)
300 Technology Square Level 2
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

DUGGAN, MARK, E.;
FURUYA, YAKERU y
EDWARD, D. SCOTT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 634 102 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzofurano fluorados

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad para las solicitudes provisionales Estadounidenses Nos. 61/625,359 y 61/698,994, presentadas respectivamente el 17 de abril de 2012 y 10 de septiembre de 2012.

Antecedentes

10 Los dos tipos principales de arritmias son taquicardias (el latido del corazón es demasiado rápido - más de 100 latidos por minuto) y bradicardia (el latido del corazón es demasiado lento - menos de 60 latidos por minuto). Las arritmias pueden ser potencialmente mortales si provocan una disminución severa en la función de bombeo del corazón. Cuando la función de bombeo se reduce severamente por más de unos pocos segundos, la circulación sanguínea esencialmente se detiene, y puede ocurrir daños en los órganos (tales como daño cerebral) en unos pocos minutos. Las arritmias que amenazan la vida incluyen taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. La amiodarona o 2-n-butil-3-[4-(2-dietilaminoetoxi) 3,5-diiodo benzoil]benzofurano ha sido aprobada en una forma de comprimido oral (Cordarone®) para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares que amenazan la vida en los
15 Estados Unidos. Este fármaco es útil no sólo en el tratamiento de estas arritmias, sino también en el tratamiento de arritmias ventriculares menos graves y muchas arritmias supraventricular que incluyen la fibrilación auricular y taquiarritmias por reentradas que implican rutas accesorias.

A pesar de las actividades beneficiosas de la amiodarona, es prácticamente insoluble o ligeramente soluble en un solvente acuoso. Por lo tanto, es difícil formular una forma de dosificación adecuada para administración.
20 Adicionalmente, la amiodarona tiene efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, el tratamiento puede dar lugar a hipotiroidismo. La amiodarona y su metabolito desetil muestran un tiempo de residencia prolongado indeseable en los tejidos. La amiodarona provoca fosfolipidosis en el pulmón, lo que resulta en la destrucción de los macrófagos en los alvéolos. Esta destrucción se expresa en el paciente sometido a tratamiento con amiodarona por la aparición de complicaciones pulmonares, tales como la insuficiencia respiratoria, que requieren la interrupción del tratamiento.
25 Por lo tanto, subsiste la necesidad continua de nuevos compuestos para tratar o prevenir arritmias y otros síndromes patológicos del sistema cardiovascular.

Descripción detallada de la invención

Para los propósitos de la presente invención, se utilizarán las siguientes definiciones (a menos que se indique expresamente lo contrario):

30 El término "un compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" se refiere a un compuesto(s) divulgados aquí por ejemplo, un compuesto(s) de la invención incluye un compuesto(s) de cualquiera de las fórmulas descritas aquí que incluyen las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX y/o una compuesto(s) divulgado explícitamente aquí. Siempre que el término se utilice en el contexto de la presente invención, se debe entender que hace referencia a la base libre y compuestos marcados con deuterio, y las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables o
35 solvatos de los mismos, siempre que ello sea posible y/o apropiado bajo las circunstancias.

El término "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se utiliza aquí como un adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

Por "formulación farmacéutica" se entiende, solvente, excipiente(s) y sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la formulación (por ejemplo, un compuesto de la invención). Se entiende por aquellos expertos en esta
40 técnica que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables, y se utilizan para los propósitos de esta solicitud.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como en formas solvatadas, tales como, por ejemplo, hidratos.

45 "Solvato" significa una forma de adición de solvente que contiene ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia para atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, dicha combinación es capaz de formar uno o más hidratos. En los hidratos, las
50 moléculas de agua están unidas a través de valencias secundarias mediante fuerzas intermoleculares, en particular puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua denominada como agua de cristalización en las relaciones estequiométricas, en las que las moléculas de agua no tienen que ser equivalentes con respecto a su estado de unión. Ejemplos de hidratos son sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente son adecuados los hidratos de sales de los compuestos de la invención.

55 La invención también incluye metabolitos de los compuestos descritos aquí.

Las sales fisiológicamente aceptables, es decir, farmacéuticamente compatibles, pueden ser sales de los compuestos de la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Se da preferencia a sales con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, o ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftalenodisulfónico.

Otras sales farmacéuticamente compatibles que se pueden mencionar son sales con bases habituales, tales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o metilpiperidina.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, X) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De esta manera, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con uno o más grupos funcionales X, entonces X en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de X. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables dentro de una valencia normal del átomo designado.

Como se utiliza aquí, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" aquí, se entiende la disminución de los síntomas, marcadores, y/o efectos negativos de una condición en un grado apreciable en un paciente que tiene actualmente la afección. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar a un sujeto que exhibe sólo los signos tempranos de la afección para el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno, y/o afección.

Como se utiliza aquí, el término "prevenir", "prevención" o "que previene" se refiere a cualquier método para prevenir o retrasar parcial o completamente la aparición de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno, y/o afección. La prevención se puede administrar a un sujeto que no presenta signos de una enfermedad, trastorno y/o afección.

Como se utiliza aquí, "sujeto" significa un humano o animal (en el caso de un animal, más normalmente un mamífero). En un aspecto, el sujeto es un humano. En un aspecto, el sujeto es un macho. En un aspecto, el sujeto es una hembra.

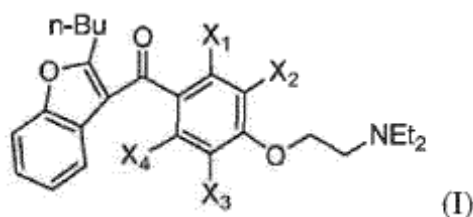
Como se utiliza aquí, el término un "derivado fluorado" es un compuesto derivado que tiene la misma estructura química que el compuesto original, excepto que por lo menos un átomo se reemplaza con un átomo de flúor o con un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor.

El problema que se va a resolver por la presente invención es la identificación de nuevos compuestos para el tratamiento y/o prevención de arritmias y trastornos relacionados. Aunque los fármacos para las arritmias y trastornos relacionados están disponibles, estos fármacos a menudo no son adecuados para muchos pacientes por una variedad de razones. Por ejemplo, muchos de los fármacos de arritmia disponibles tienen un modo de administración inconveniente o ineficaz. Muchos fármacos de arritmia se asocian con efectos adversos. Por ejemplo, los efectos secundarios adversos pueden incluir hipotiroidismo, efecto tóxico en el cerebro o la función de la médula espinal, presión arterial anormalmente baja, neumonitis intersticial, fibrosis de pulmón, inflamación de los alvéolos de los pulmones, piel sensible al sol, y pruebas de función hepática anormales. Adicionalmente, algunos fármacos para arritmia muestran un tiempo de residencia prolongado indeseable en los tejidos. La presente invención proporciona la solución de nuevos derivados de benzofurano fluorados para el tratamiento y/o prevención de arritmias y trastornos relacionados. Los compuestos fluorados descritos aquí tienen la ventaja de proporcionar una mejor potencia, selectividad, penetración en el tejido, vida media, y/o estabilidad metabólica.

Compuestos de la invención

La presente invención se relaciona con derivados de benzofurano fluorados novedosos y su uso. La presente invención relaciona la síntesis de derivados de benzofurano fluorados.

Se describe aquí un compuesto de la fórmula I:

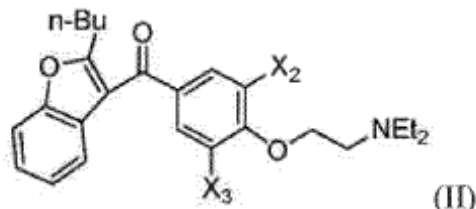


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F , dado que cuando X_1 y X_4 son cada uno un hidrógeno, entonces X_2 y X_3 no son ambos yodo. En un aspecto, el compuesto de la fórmula I. tiene por lo menos un átomo de flúor o tiene un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor. En un aspecto, por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 de la fórmula I es F o un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor.

Aunque todos los compuestos descritos aquí son útiles, se prefieren ciertas clases. Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula I, en el que:

- a) por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 10 b) uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c) uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y los restantes X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se seleccionan de F, I y hidrógeno;
- d) dos de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se seleccionan de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y los restantes X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se seleccionan de F, I de hidrógeno; y
- 15 e) por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F .

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II:



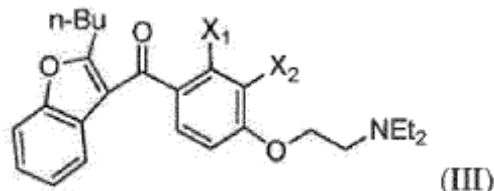
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; X_3 es CF_3 .

20 Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula II, en el que:

- a-1) X_3 es CF_3 y X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- a-2) X_3 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- a-3) X_3 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- a-4) X_3 es CF_3 y X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 25 a-5) X_2 es CF_3 y X_3 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- a-6) X_2 es CF_3 y X_3 se selecciona de hidrógeno, I, y CF_3 .

También se describe aquí un compuesto de la fórmula III:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

30 X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; y

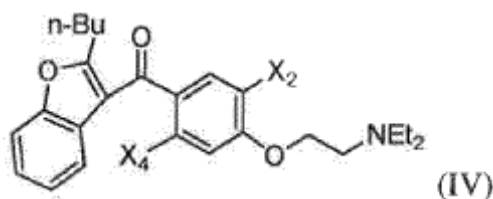
X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F . En un aspecto, el compuesto de la fórmula III tiene por lo menos un átomo de flúor o tiene un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor. En un aspecto, por lo menos uno de X_1 y

X_2 en la fórmula III es F o un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor.

Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula III, en el que:

- b-1) X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_2 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-2) X_2 es I y X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 5 b-3) X_2 es I y X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- b-4) X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-5) X_1 es CF_3 y X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-6) X_1 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 10 b-7) X_1 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- b-8) X_1 es CF_3 y X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-9) X_1 es F y X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-10) X_1 es F y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-11) X_1 es F y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- 15 b-12) X_1 es F y X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-13) X_2 es CF_3 y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-14) X_2 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-15) X_2 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- b-16) X_2 es CF_3 y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 20 b-17) X_2 es F y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-18) X_2 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- b-19) X_2 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ; y
- b-20) X_2 es F y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

También se describe aquí un compuesto de la fórmula IV:



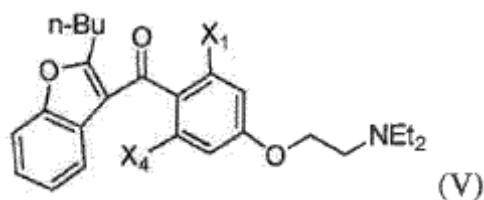
- 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; y
- X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F . En un aspecto, el compuesto de la fórmula IV tiene por lo menos un átomo de flúor o tiene un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor. En un aspecto, por lo menos uno de X_2 y
- 30 X_4 en la fórmula IV es F o un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor.

Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula IV, en el que:

- c-1) X_2 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_4 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 35 c-2) X_2 es I y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-3) X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

- c-4) X_2 es CF_3 y X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-5) X_2 es CF_3 y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-6) X_2 es CF_3 y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- c-7) X_2 es CF_3 y X_4 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 5 c-8) X_2 es F y X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-9) X_2 es F y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-10) X_2 es F y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- c-11) X_2 es F y X_4 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-12) X_4 es CF_3 y X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 10 c-13) X_4 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-14) X_4 es CF_3 y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- c-15) X_4 es CF_3 y X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-16) X_4 es F y X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- c-17) X_4 es F y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 15 c-18) X_4 es F y X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ; y
- c-19) X_4 es F y X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

También se describe aquí un compuesto de la fórmula V:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 20 X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; y
- X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F . En un aspecto, el compuesto de la fórmula V. tiene por lo menos un átomo de flúor o tiene un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor. En un aspecto, por lo menos uno de X_1 y
- X_4 en la fórmula V es F o un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor.
- 25 Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula V, en el que:
- d-1) X_1 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_4 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- d-2) X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_4 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 30 d-3) X_1 es CF_3 y X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- d-4) X_1 es CF_3 y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- d-5) X_1 es CF_3 y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
- d-6) X_1 es CF_3 y X_4 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- d-7) X_1 es F y X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
- 35 d-8) X_1 es F y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

d-9) X_1 es F y X_4 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

d-10) X_1 es F y X_4 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

d-11) X_4 es CF_3 y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

d-12) X_4 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

5 d-13) X_4 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

d-14) X_4 es CF_3 y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

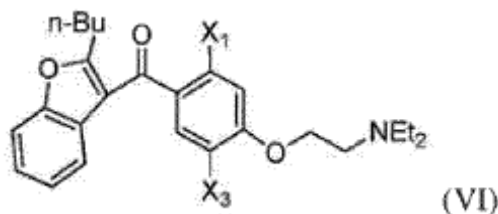
d-15) X_4 es F y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

d-16) X_4 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

d-17) X_4 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ; y

10 d-18) X_4 es F y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

También se describe aquí un compuesto de la fórmula VI:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; y

15 X_4 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F . En un aspecto, el compuesto de la fórmula VI tiene por lo menos un átomo de flúor o tiene un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor. En un aspecto, por lo menos uno de X_1 y X_3 en la fórmula VI es F o un grupo de átomos que contiene por lo menos un átomo de flúor

Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula VI, en el que:

20 e-1) X_1 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_3 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-2) X_3 es I y X_1 se selecciona de I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-3) X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F y X_3 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

25 e-4) X_1 es CF_3 y X_3 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-5) X_1 es CF_3 y X_3 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-6) X_1 es CF_3 y X_3 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

e-7) X_1 es CF_3 y X_3 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-8) X_1 es F y X_3 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

30 e-9) X_1 es F y X_3 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-10) X_1 es F y X_3 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

e-11) X_1 es F y X_3 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

e-12) X_3 es CF_3 y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

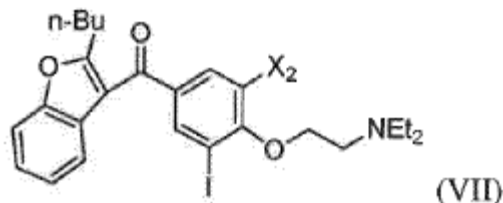
e-13) X_3 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

35 e-14) X_3 es CF_3 y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

e-15) X_3 es CF_3 y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

- e-16) X_3 es F y X_1 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
 e-17) X_3 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
 e-18) X_3 es F y X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ; y
 e-19) X_3 es F y X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

5 También se describe aquí un compuesto de la fórmula VII:



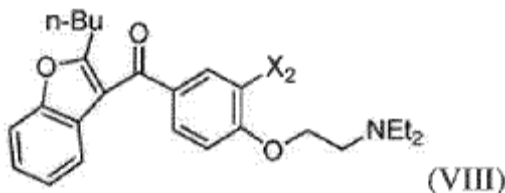
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula VII, en el que:

- 10 f-1) X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
 f-2) X_2 se selecciona de F y CF_3 ;
 f-3) X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
 f-4) X_2 se selecciona de F, OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
 f-5) X_2 se selecciona de F y OCF_3 ; y
 15 f-6) X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

También se describe aquí un compuesto de la fórmula VIII:



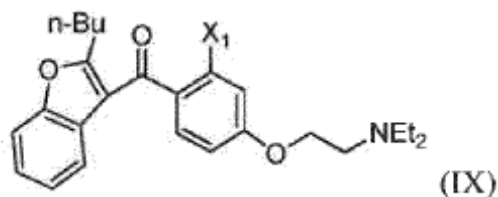
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

20 Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula VIII, en el que:

- g-1) X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
 g-2) X_2 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
 g-3) X_2 se selecciona de F y CF_3 ;
 g-4) X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;
 25 g-5) X_2 se selecciona de F, OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;
 g-6) X_2 se selecciona de F y OCF_3 ; y
 g-7) X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

También se describe aquí un compuesto de la fórmula IX:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

Los siguientes párrafos describen ciertas clases preferidas de un compuesto de la fórmula IX, en el que:

5 h-1) X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

h-2) X_1 se selecciona de F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

h-3) X_1 se selecciona de F y CF_3 ;

h-4) X_1 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F ;

h-5) X_1 se selecciona de F, OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ;

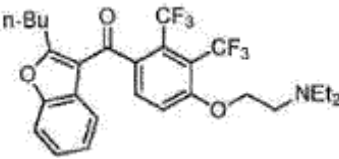
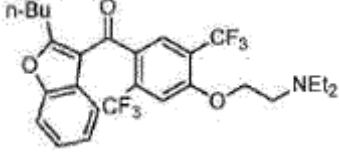
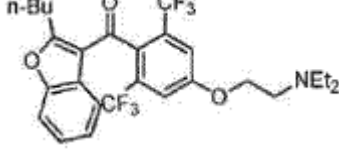
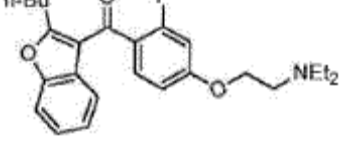
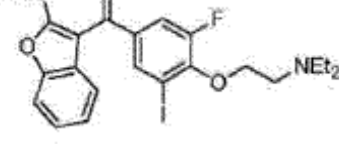
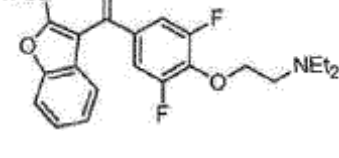
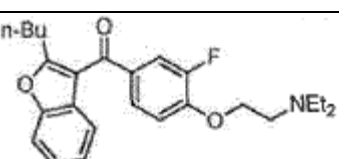
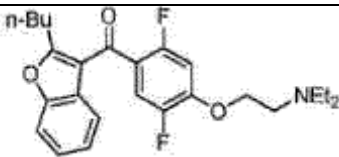
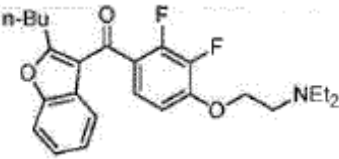
10 h-6) X_1 se selecciona de F y OCF_3 ; y

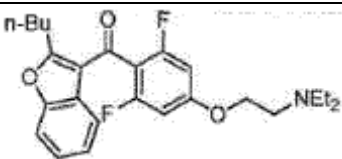
h-7) X_1 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .

En un aspecto, la invención proporciona los Compuestos #1-3 de la Tabla 1. También se describen aquí Compuestos #4-14 de la Tabla 1.

Tabla 1.

Compuesto #	
1	
2	
3	
4	

Compuesto #	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

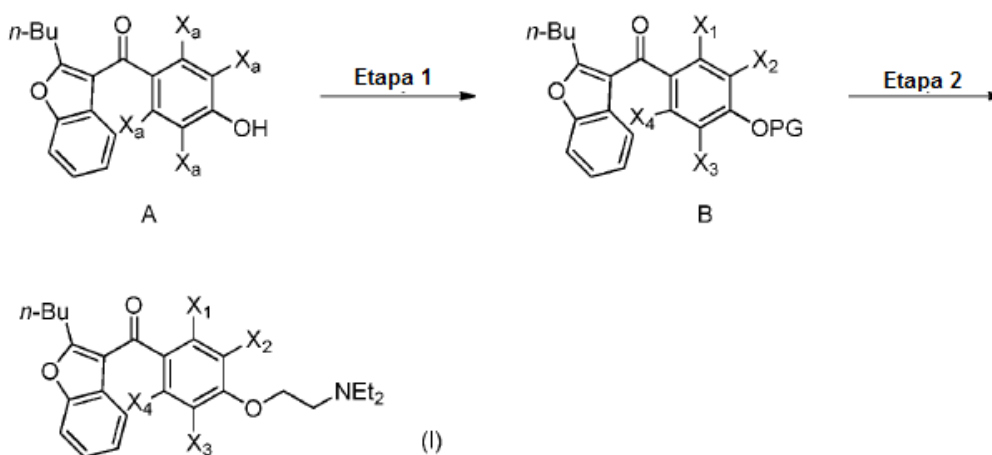
Compuesto #	
14	

En un aspecto, un compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, un compuesto de la invención es un solvato. En un aspecto, un compuesto de la invención es un hidrato.

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos de la invención como un ingrediente activo. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula II o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de las fórmulas I, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los Compuestos #1-3 de la Tabla 1. También se describen aquí composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los Compuestos #4-14 de la Tabla 1.

La presente invención se relaciona con un método para sintetizar un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto de la invención se puede sintetizar utilizando una variedad de métodos conocidos en la técnica. El esquema y descripción adelante representan algunas rutas generales para la preparación de un compuesto de la invención.

Esquema 1A



El esquema 1A representa una preparación para un compuesto de la fórmula I. Se entiende que las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y IX descritas aquí son subconjuntos de la fórmula I. De esta manera, las preparaciones descritas para un compuesto de la fórmula I también se pueden aplicar para la preparación de un compuesto de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y IX.

En el Esquema 1A, la preparación inicia con el Compuesto A. Los compuestos tales como el Compuesto A están disponibles comercialmente, por ejemplo el compuesto en el que X_a es H está disponible de múltiples de suministro químico. En la Etapa 1, el grupo hidroxilo del Compuesto A se protege con un grupo de protección adecuado (PG) para formar el Compuesto B. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del Compuesto A se puede tratar con anhídrido de piridina-acético y DMAP, para formar el compuesto B, en el que PG es acetilo. Ejemplos de grupos de protección adicionales se describen por T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Síntesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., Fourth Edition. En la Etapa 1, después de la protección del grupo hidroxilo, por lo menos uno de X_a del Compuesto A se convierte a un átomo de flúor o un grupo que contiene flúor. Por ejemplo, por lo menos uno de X_a del Compuesto A puede ser un átomo de yodo que se convierte a flúor o un grupo que contiene flúor para formar el Compuesto B. El Compuesto A se puede tratar con fluorosulfonil difluoroacetato de metilo y CuI para formar el Compuesto B, de tal manera que uno de X_a se convierte al grupo que contiene flúor es CF_3 . Se observa que uno o más de X_a del Compuesto A puede no cambiar en la Etapa 1 por ejemplo, X_a es X_1 , en el que X_1 es hidrógeno.

En la Etapa 2, el PG del Compuesto B se desprotege y el grupo hidroxilo resultante se alquila para formar un compuesto de la fórmula I. El PG se puede desproteger utilizando una variedad de condiciones conocidas en la técnica. En un aspecto, las condiciones de desprotección pueden ser básicas. Por ejemplo, cuando el PG es acetilo, el PG se puede desproteger utilizando carbonato de potasio y metanol. El grupo hidroxilo desprotegido se puede alquilar utilizando una variedad de diferentes métodos para formar un compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, el grupo hidroxilo se puede alquilar con 2-cloro-N,N-dietilamina utilizando NaI y K_2CO_3 .

Si alguno o más de X_1 , X_2 , X_3 , o X_4 del Compuesto B es un átomo de yodo, el átomo de yodo se puede reemplazar con un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el átomo de yodo se puede reducir utilizando polvo de zinc en ácido acético.

Si uno de X_a del Compuesto A contiene un átomo de flúor o un grupo que contiene flúor, el grupo hidroxilo del Compuesto A se puede alquilar directamente para formar un compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, el Compuesto A se puede alquilar con 2-cloro-N,N-dietilamina utilizando NaI y K_2CO_3 como reactivos para formar el Compuesto C.

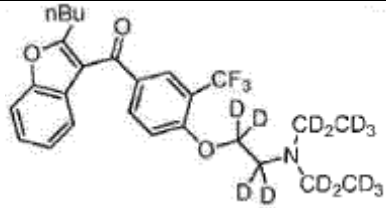
La presente invención también comprende compuestos marcados con deuterio, que son idénticos a aquellos mencionados en las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX y los compuestos enumerados en la Tabla 1 pero por el hecho de que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de deuterio que tiene una abundancia de deuterio en esa posición que es substancialmente mayor que la abundancia natural del deuterio, que es 0.015%.

El término "factor enriquecido con deuterio" como se utiliza aquí significa la relación entre la abundancia de deuterio y la abundancia natural de un deuterio. En un aspecto, un compuesto de la invención tiene un factor enriquecido con deuterio para cada átomo de deuterio de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene el átomo de deuterio(s) mencionado anteriormente está dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, la sustitución con deuterio más pesado, es decir, 2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas lo que resulta de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducida.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto marcado con deuterio de la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto #	
15	

En un aspecto, un compuesto marcado con deuterio de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, un compuesto marcado con deuterio de la invención es un solvato. En un aspecto, un compuesto marcado con deuterio de la invención es un hidrato.

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos marcados con deuterio de la invención como un ingrediente activo. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto marcado con deuterio de la fórmula II o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto marcado con deuterio de las fórmulas I, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Tabla 2.

La presente invención se relaciona con un método para sintetizar un compuesto marcado con deuterio de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos marcados con deuterio de la invención se pueden preparar utilizando cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en el arte. Los compuestos marcados con deuterio en general se pueden preparar al llevar a cabo los procedimientos divulgados en el Esquema 1A y la descripción proporcionada aquí para la preparación de un compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, un compuesto marcado con deuterio se puede preparar al iniciar con el compuesto marcado con deuterio A y/o al sustituir un reactivo marcado con deuterio fácilmente disponible por un reactivo no marcado con deuterio.

Métodos de uso

La presente descripción se relaciona con métodos para el uso de compuestos de la invención. Los compuestos de la invención tienen un espectro de actividad farmacológico útil y por lo tanto son particularmente adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para administración a un sujeto para uso en el tratamiento o prevención de trastornos.

En un aspecto, la invención se relaciona con compuestos para uso en el tratamiento o prevención de arritmias, que incluyen taquicardias y bradicardia, y/o otras afecciones, que incluyen arritmias ventriculares menos graves y muchas arritmias supraventriculares que incluyen fibrilación auricular y taquiarritmias reentrantes que implican rutas accesorias.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar o evitar un síndrome patológico del sistema cardiovascular en un sujeto que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas, las potencialidades ofrecidas por retardada conducción del impulso eléctrico en la célula cardíaca o la prolongación del período resistente.

Aunque muchos estados fisiopatológicos prolongan la repolarización de la célula cardíaca y se asocian con una menor incidencia de la fibrilación cardíaca, el concepto de control farmacológico de los trastornos rítmicos al aumentar el potencial de acción es relativamente nuevo.

El potencial de acción de la célula miocárdica, de hecho, representa una modificación del potencial de reposo de esta célula que, después de haber alcanzado el umbral de potencial (-70 milivoltios) con suficiente rapidez, inicia una secuencia de cambios en el potencial de membrana.

Después del paso del impulso, el miocardio queda transitoriamente insensible a una nueva estimulación; durante el período resistente absoluto es absolutamente imposible excitar el miocardio mientras que durante el período resistente relativo un estímulo suficientemente poderoso puede conducir a una respuesta propagada lentamente. La existencia de los períodos resistentes determina la naturaleza unidireccional de la propagación del impulso.

Las características de la potencial de acción determinan aquellas de los períodos de conducción y resistentes. En consecuencia, cualquier acortamiento de la repolarización es arritmogénica como resultado de la reducción concomitante del período resistente. Por el contrario, cualquier interferencia que alargue de forma uniforme el potencial de acción produce un alargamiento del período resistente absoluto y esto disminuye la arritmogenicidad.

En otras palabras, si se retarda la consecución de un nivel de umbral del potencial de membrana necesaria para generar un segundo potencial de acción, en respuesta a un estímulo, al interferir en procesos que normalmente controlan la velocidad de la repolarización, los períodos resistentes (período absoluto y período efectivo) del músculo cardíaco debe ser prolongado correspondientemente, un fenómeno que se esperaría crea un mecanismo antiarrítmico.

En la actualidad, amiodarona o 2-n-butyl-3-[4-(2-dietilamino etoxi) 3,5-diiodo benzoyl]benzofurano es uno de los raros agentes antiarrítmicos en el mercado que posee las propiedades explicadas anteriormente.

De hecho, el compuesto, prolonga la etapa de repolarización sin modificar la velocidad de despolarización rápida. Su efecto antiarrítmico se deriva del alargamiento uniforme de los potenciales de acción y los períodos resistentes de las células del miocardio.

Adicionalmente, la amiodarona posee propiedades antiadrenérgicas incompleta de los tipos α y β . Por lo tanto, este compuesto no se puede considerar como un β -bloqueador, sino como un adreno-desacelerador, es decir, como un antagonista parcial de las reacciones adrenérgicas α y β . Dichas propiedades son de beneficio indiscutible ya que parece deseable no bloquear las propiedades antagonistas α y β en vista de los efectos secundarios a los que se puede conducir en la clínica ("Bruxelles Medical", No. 9, septiembre de 1969, páginas 543-560).

En un aspecto, un compuesto de la invención posee notables propiedades farmacológicas que se expresan, en particular, por un incremento en la duración del potencial de acción y los períodos resistentes de la célula cardíaca.

La amiodarona posee efectos secundarios no deseados. En particular, se sabe que la amiodarona provoca fosfolipidosas en el pulmón, lo que resulta en la destrucción de los macrófagos en los alveolos. Esta destrucción se expresa en el paciente sometido a tratamiento con amiodarona por la aparición de complicaciones pulmonares, tales como insuficiencia respiratoria que requerirá el cese del tratamiento. En un aspecto, un compuesto de la invención posee menos efectos secundarios que la amiodarona.

En un aspecto, la descripción proporciona un método de tratamiento o prevención de arritmias en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Existen dos grandes tipos de arritmias taquicardias (el latido del corazón es demasiado rápido - más de 100 latidos por minuto) y bradicardia (el latido del corazón es demasiado lento - menos de 60 latidos por minuto). Las arritmias pueden ser potencialmente mortales si provocan una disminución severa en la función de bombeo del corazón. Cuando la función de bombeo se reduce severamente por más de unos pocos segundos, la circulación sanguínea esencialmente se detiene, y pueden ocurrir daños en los órganos (tales como daño cerebral) en unos pocos minutos. Las arritmias que amenazan la vida incluyen taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Las arritmias se identifican por la ubicación donde se producen en el corazón (aurículas o ventrículos), y por lo que ocurre con el ritmo del corazón cuando se producen.

Las arritmias que se originan en las aurículas se denominan arritmias auriculares o supraventriculares (por encima de los ventrículos). Las arritmias ventriculares comienzan en los ventrículos. Las arritmias ventriculares usualmente son provocadas por enfermedades del corazón son muy graves.

Las arritmias originadas en las aurículas incluyen:

1. Fibrilación auricular: En la fibrilación auricular, la actividad eléctrica del corazón no está coordinada, la electricidad viaja sobre las cámaras superiores de una manera caótica, haciendo que las cámaras superiores tiemblen (como un "bolsa de gusanos") y se contraigan de manera ineficiente o no en absoluto. La fibrilación auricular es común especialmente en ancianos y personas con enfermedades del corazón. También es común en pacientes con enfermedad de la válvula del corazón que pueden requerir cirugía para reparar o reemplazar la válvula mitral.

2. Aleteo auricular: El aleteo auricular provoca una estimulación eléctrica rápida pero coordinada de la cámara superior del corazón, a menudo conduce a un pulso rápido. Las aurículas se estimulan con tanta rapidez que no se pueden contraer o apretar. Esta arritmia se debe a un circuito de electricidad en las cámaras superiores del corazón.

3. Taquicardias supraventriculares (TSVP): Este es un ritmo cardíaco rápido de la parte superior del corazón. En esta condición, los repetidos períodos de latidos del corazón muy rápidos comienzan y terminan repentinamente. Estas arritmias por lo general se deben a las conexiones adicionales entre las cámaras superiores de inferior del corazón. A menudo son difíciles de controlar con medicación.

4. Síndrome de Wolff-Parkinson-White: Este es un tipo especial de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). Este síndrome consiste de episodios de frecuencia cardíaca rápida (taquicardia) provocados por una conexión eléctrica anormal en el corazón. En las personas con síndrome de Wolff-Parkinson-White, existe una conexión adicional (accesorio) entre las cámaras superiores de inferior del corazón. El Wolff-Parkinson-White se presenta en aproximadamente 4 de cada 100.000 personas, y es una de las causas más comunes de los trastornos del ritmo cardíaco rápido (taquiarritmias) en bebés y niños.

5. Contracción supraventricular precoz o contracción auricular prematura (PAC):

Los latidos prematuros o latidos adicionales son causa frecuente de ritmos irregulares del corazón. Aquellos que se originan en las cámaras superiores se llaman contracciones auriculares prematuras (PAC). Estos son bastante comunes y son benignos.

6. Síndrome del seno enfermo: El nodo sinusal (marcapasos del corazón) no dispara sus señales correctamente, de tal manera que se ralentiza el ritmo cardíaco. A veces la tasa cambia de ida y vuelta entre lenta (bradicardia) y rápida (taquicardia). Esto ocurre con mayor frecuencia en las personas mayores como resultado de los cambios degenerativos de las rutas de conducción del corazón.

7. Arritmia sinusal: Cambios cíclicos en la frecuencia cardíaca durante la respiración. Comunes en los niños y se encontraron a menudo en adultos normales y saludables. En un aspecto, un marcapasos puede ser necesario para el tratamiento.

8. Taquicardia sinusal: El nodo sinusal envía señales eléctricas más rápido de lo habitual, lo que acelera el ritmo cardíaco. Esta es una respuesta normal al ejercicio.

9. Taquicardia auricular multifocal: En la taquicardia auricular multifocal (M.A.T.), múltiples ubicaciones dentro de las aurículas "se disparan" de inician un impulso eléctrico. La mayoría de estos impulsos son conducidos a los ventrículos, lo que lleva a una aceleración del ritmo cardíaco, entre 100 y 250 latidos por minuto. La M.A.T. es más común en personas de 50 años o más y a menudo se observa en pacientes con enfermedad pulmonar.

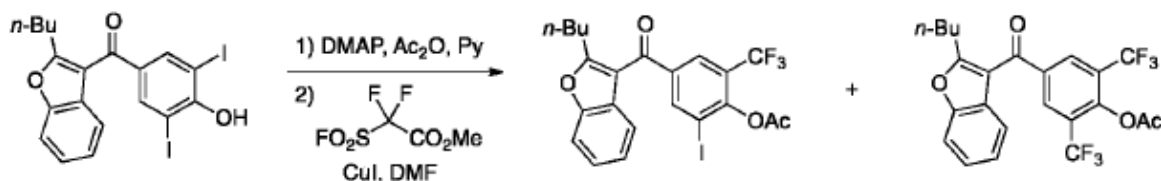
Arritmias originadas en los ventrículos incluyen:

1. Contracción ventricular prematura (PVC): Una señal eléctrica de los ventrículos provoca un latido del corazón temprano que generalmente pasa desapercibido. Luego el corazón parece hacer una pausa hasta que el siguiente latido del ventrículo se produce de manera regular. Estos se detectan comúnmente en adultos normales y saludables.
 2. Fibrilación ventricular es donde las señales eléctricas en los ventrículos se disparan de una manera muy rápida y descontrolada. Esto hace que las cámaras inferiores tiemblen, y no bombeen sangre. Si la persona no recibe atención médica inmediata y no se restablece rápidamente un ritmo normal, el paciente sufrirá daños en el cerebro y el corazón y morirá. Los pacientes que sobreviven a esta deben tener un desfibrilador (CIE) implantado.
 3. La taquicardia ventricular es un ritmo cardíaco rápido y regular que surgen en los ventrículos, la cámara inferior del corazón. Cuando se produce, por lo general es fatal. Cerca de 400.000 personas al año mueren a causa de ella. Una opción de tratamiento para esto incluye, invariablemente, un desfibrilador implantable y o fármaco y/o intervenciones como la ablación para tratar de minimizar o limitar el número de choques.
- En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención que es útil en el tratamiento de arritmias potencialmente mortales agudas y/o la supresión crónica de arritmias. En un aspecto, un compuesto de la invención es útil en arritmias supraventriculares y/o arritmias ventriculares.
- En un aspecto, un compuesto de la invención es útil para el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a choque. En un aspecto, un compuesto de la invención es útil para tratar taquicardia ventricular.
- En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar o prevenir angina de pecho en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar o prevenir hipertensión en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar o evitar insuficiencia circulatoria cerebral en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar o prevenir un síndrome patológico del sistema cardiovascular, en el que el sujeto es un humano.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden poner a disposición en cualquier forma adecuada para administración en terapia humana. En cuanto a la unidad de dosificación, este último puede tomar la forma, por ejemplo, de un comprimido, un comprimido recubierto con azúcar, una cápsula, una cápsula de gelatina, un polvo, una suspensión o un jarabe para administración oral, un supositorio para administración rectal y una solución o suspensión para administración parenteral.
- Las unidades de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender, por ejemplo, de 50 a 500 mg en peso de ingrediente activo para administración oral, de 50 a 200 mg de ingrediente activo para administración rectal y de 50 a 150 mg de ingrediente activo para administración parenteral.
- Dependiendo de la ruta de administración seleccionada, las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan al combinar por lo menos uno de los compuestos de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente adecuado, que este último puede estar constituido por ejemplo mediante por lo menos un ingrediente seleccionado entre las siguientes sustancias: lactosa, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido alginico, sílice coloidal, agua destilada, alcohol bencílico o agentes edulcorantes.
- En un aspecto, la invención proporciona un dispositivo médico que contiene un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el dispositivo es un estent.
- Se ilustran los siguientes ejemplos y no se deben interpretar en ninguna forma como que limitan el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de (2-butilbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi)-3,5-bis(trifluorometil)fenil) metanona (1)

- acetato de 4-(2-butilbenzofuran-3-carbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)fenilo y acetato de 4-(2-butilbenzofuran-3-carbonil)- 2,6-bis(trifluorometil)fenilo



Bajo aire, a (2-butylbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)metanona (2.0 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv) en piridina-Ac₂O (6 mL-6 mL) a 23°C se agregó DMAP (22 mg, 0.18 mmol, 0.050 equiv). Después de agitación durante 40 min a 23°C, se agregó HCl 2N (50 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (30 mL) y se secaron (Na₂SO₄). El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 2.0 g del acetato crudo como sólido amarillo, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Bajo nitrógeno, al acetato crudo (<3.7 mmol, 1.0 equiv) en DMF (10 mL) se agregó CuI (1.8 g, 9.3 mmol, 2.5 equiv) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (4.7 mL, 37 mmol, 10 equiv). Después de agitación durante 40 min a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y los precipitados se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró en vacío y se agregó H₂O-EtOAc (50 mL-10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (30 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice que se eluye con hexanos/EtOAc para proporcionar 843 mg de acetato de 4-(2-butylbenzofuran-3-carbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)fenilo como aceite incoloro (43% de rendimiento, 2 etapas) y 520 mg de acetato de 4-(2-butylbenzofuran-3-carbonil)-2,6-bis(trifluorometil)fenilo como aceite incoloro (30% de rendimiento, 2 etapas).

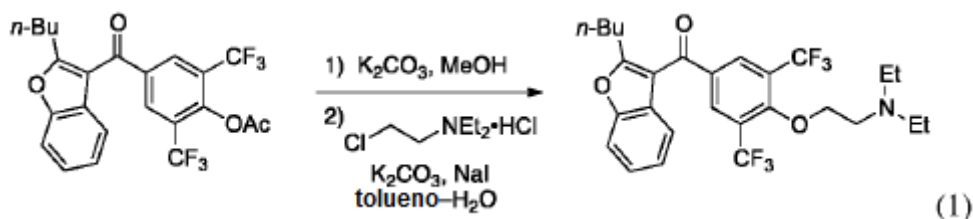
Acetato de 4-(2-butylbenzofuran-3-carbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)fenilo

R_f = 0.50 (hexanos/EtOAc 9:1 (v/v)). Espectroscopia RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -61.33 (m, 3F).

Acetato de 4-(2-butylbenzofuran-3-carbonil)-2,6-bis(trifluorometil)fenilo

R_f = 0.65 (hexanos/EtOAc 9:1 (v/v)). Espectroscopia RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8.33 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -61.03 (m, 6F).

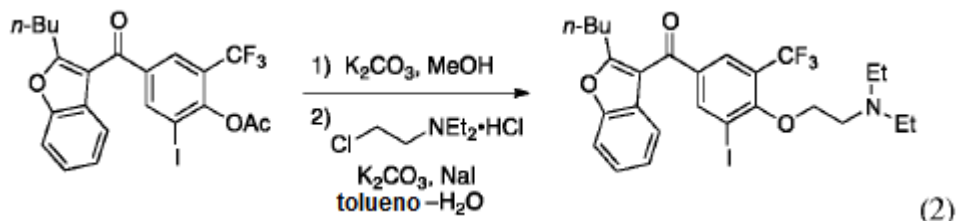
(2-butylbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metanona (1)



Bajo aire, a acetato de 4-(2-butylbenzofuran-3-carbonil)-2,6-bis(trifluorometil)fenilo (22 mg, 0.047 mmol, 1.00 equiv) en MeOH (0.5 mL) a 23°C se agregó K₂CO₃ (19 mg, 0.14 mmol, 3.0 equiv). Después de agitación durante 1 h a 23°C, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se agregó HCl 1N (1 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 17 mg del fenol crudo como aceite incoloro, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Bajo aire, al fenol crudo (<0.047 mmol, 1.0 equiv) en tolueno-H₂O (0.8 mL-0.4 mL) a 23°C se agregó NaI (0.7 mg, 0.005 mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol, 4.0 equiv), y 2-cloro-N,N-dietiletanamina (8.9 mg, 0.052 mmol, 1.1 equiv). Después de agitación durante 45 min a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se agregó CH₂Cl₂ (0.5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 0.5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (1 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con hexanos/EtOAc 1:1 (v/v) para proporcionar 14 mg del compuesto del título como aceite incoloro (56% de rendimiento, 2 etapas). R_f = 0.70 (hexanos/EtOAc 3:7 (v/v)). 8.30 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.11 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -61.02 (m, 6F).

Ejemplo 2. Síntesis de (2-butilbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi)-3-yodo-5-(trifluorometil)fenil) metanona (2)

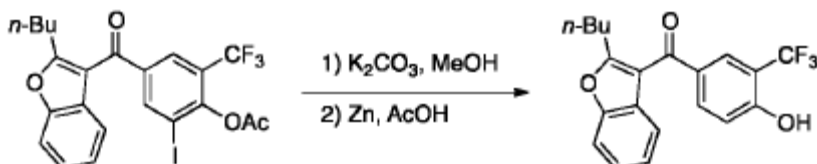


Bajo aire, a acetato de 4-(2-butilbenzofuran-3-carbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)fenilo (14 mg, 0.027 mmol, 1.00 equiv), preparado en el Ejemplo 1, en MeOH (0.5 mL) a 23°C se agregó K₂CO₃ (11 mg, 0.081 mmol, 3.0 equiv). Después de agitación durante 1 h a 23°C, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se agregó HCl 1N (1 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 13 mg del fenol crudo como aceite incoloro, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Bajo aire, al fenol crudo (<0.027 mmol, 1.0 equiv) en tolueno-H₂O (0.6 mL-0.3 mL) a 23°C se agregó NaI (0.4 mg, 0.003 mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (15 mg, 0.11 mmol, 4.0 equiv), y 2-cloro-N,N-dietiletanamina (5.1 mg, 0.030 mmol, 1.1 equiv). Después de agitación durante 2 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se agregó CH₂Cl₂ (0.5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 0.5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (1 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con hexanos/EtOAc 1:1 (v/v) para proporcionar 10 mg del compuesto del título como aceite incoloro (63% de rendimiento, 2 etapas). R_f = 0.40 (hexanos/EtOAc 1:1 (v/v)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.11 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -61.91 (m, 3F).

Ejemplo 3. Síntesis de (2-butilbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanona (3)

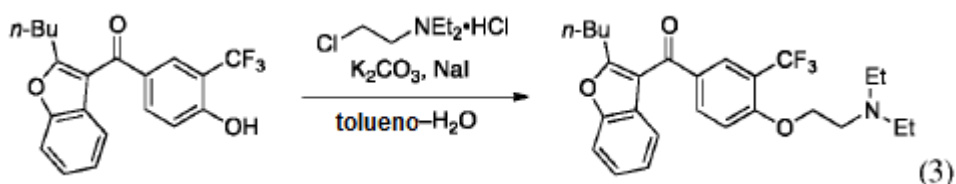
(2-butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)metanona



Bajo aire, a acetato de 4-(2-butilbenzofuran-3-carbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)fenilo (1.8 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv), preparado en el Ejemplo 1, en MeOH (10 mL) a 23°C se agregó K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol, 3.0 equiv). Después de agitación durante 1.5 h a 23°C, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se agregó HCl 1N (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (30 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 1.7 g del fenol crudo como aceite incoloro, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

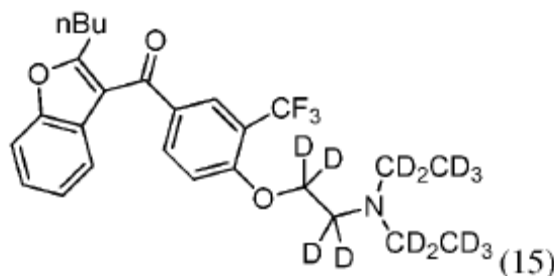
Bajo aire, al fenol crudo (<3.4 mmol, 1.0 equiv) en AcOH (10 mL) a 23°C se agregó polvo de Zn (6.5 g, 10 mmol, 30 equiv). Después de agitación durante 1 hr a 23°C, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar 550 mg del compuesto del título como sólido amarillo (45% de rendimiento, 2 etapas). R_f = 0.75 (hexanos/EtOAc 1:1 (v/v)). Espectroscopia RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -61.62 (m, 3F).

(2-butilbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanona (3)



Bajo aire, a (2-butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)metanona (82 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) en tolueno-H₂O (1.2 mL-0.6 mL) a 23°C se agregó NaI (3.4 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (127 mg, 0.92 mmol, 4.0 equiv), y 2-cloro-N,N-dietiletanamina (40 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv). Después de agitación durante 1.5 h a 90°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se agregó CH₂Cl₂ (1 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con hexanos/EtOAc 1:1 para proporcionar 65 mg del compuesto del título como aceite incoloro (61% de rendimiento). R_f = 0.35 (hexanos/EtOAc 7:3 (v/v)). Espectroscopia RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.08 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (281 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -62.90 (m, 3F).

Ejemplo 4. Síntesis de (2-butilbenzofuran-3-il)(4-(2-(dietilamino)etoxi-d14)-3-(trifluorometil)fenil)metanona (15)



Bajo aire, a (2-butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)metanona (82 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) en tolueno-H₂O (1.2 mL-0.6 mL) a 23°C se agrega NaI (3.4 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv), K₂CO₃ (127 mg, 0.92 mmol, 4.0 equiv), y 2-cloro-N,N-dietiletanamina-d14 (0.23 mmol, 1.0 equiv). Después de agitación durante 1.5 h a 90°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se agrega CH₂Cl₂ (1 mL). Las fases se separan se extrae y la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentra en vacío y el residuo se purifica mediante TLC preparativa eluyendo con hexanos/EtOAc 1:1 para proporcionar el compuesto del título 15.

Ejemplo 5. Pruebas de actividad de canales iónicos cardíacos

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para su actividad anti-arrítmica en una serie de ensayos de canales iónicos in vitro cardíacos utilizando los canales humanos clonados expresados en células CHO o células HEK293:

1. canales de calcio clonados de tipo L (hCav1.2, codificados por el gen CACNA1C humano y coexpresados con la subunidad β2, codificada por el gen CACNB2 humano y la subunidad α2δ1 codificada por el gen CACNA2D1 humano, en células CHO), responsable de I_{Ca,L}, la corriente de calcio de alto umbral.

2. canales de potasio hERG clonados (codificados por el gen KCNH2 y expresados en células de riñón embrionario humano, HEK293,) responsable de I_{Kr}.

3. canales de potasio hKir2.1 clonados (codificadas por el gen KCNJ2 humano y expresados en células HEK293), responsable de I_{K1}, dentro de la corriente de potasio de rectificación.

4. canales de potasio hKvLQT1/hminK clonados (codificados por los genes KCNQ1 y KCNE1 y humanos coexpresados en células CHO), responsable de I_{Ks}, corriente rectificadora de potasio lento a retardada.

5. canales de potasio hKv1.5 clonados (codificadas por el gen KCNA5 humano y expresados en células CHO), responsable de I_{Kur}, corriente de potasio rectificadora retardada ultra-rápida.

6. canales de sodio hNav1.5 clonados (gen SCN5A, expresado en células CHO).

7. canales de potasio hKir3.1/hKir3.4 clonados (expresados por genes KCNJ3 y KCNJ5 humanos y coexpresados en células HEK293) responsable para I_{ACh}, corriente de potasio rectificadora interiormente.

Se aplicó una concentración de un compuesto de la presente invención para un intervalo de cinco minutos a través de puntas de micropipeta de polietileno desechable a células intactas (n≥2, donde n = el número de células/concentración). Cada intercambio de solución, realizada por cuadruplicado, consistió en la aspiración y la restitución del volumen de 45 μL del pozo extracelular del Sealchip₁₆. Duración de la exposición al compuesto de prueba fue de tres minutos. Para el ensayo de hKir3.1/hKir3.4, dos concentraciones de un compuesto de la presente invención se utilizaron y la duración de la exposición fue de 3 minutos.

En la preparación para una sesión de registro de procedimiento de fijación de voltaje automatizado, la solución intracelular se cargó en los compartimentos intracelulares de electrodo planar Sealchip₁₆ o Qplate. La suspensión celular se pipeteó en los compartimentos extracelulares del electrodo planar Sealchip₁₆ o Qplate. Después del establecimiento de una configuración de célula completa, se registraron las corrientes de membrana utilizando

amplificadores de fijación de voltaje de dos canales en el sistema PatchXpress® o Qpatch HT®. Antes de la digitalización, los registros actuales se filtraron bajo paso en una quinta parte de la frecuencia de muestreo.

Los registros denominados completos válidos cumplen los siguientes criterios:

1. Resistencia de membrana (R_m) $\geq 200 \text{ m}\Omega$
2. Fugas de corriente $\leq 25\%$ de la corriente de canal.

10 Procedimiento de prueba hCav1.2

Se midió el inicio y bloqueo de estado estacionario de los canales hCav1.2/ $\beta 2/\alpha 2\delta$ utilizando un patrón de voltaje de estímulo que consiste en un pulso de prueba despolarizante (duración, 200 ms; amplitud, 10 mV) a intervalos de 10 s desde un potencial de mantenimiento -80 mV. La corriente de pico se midió durante la etapa de 10 mV. La concentración de saturación del control positivo, nifedipina (10 μM), se agregó al final de cada experimento para bloquear la corriente hCav1.2. La corriente de fuga se sustrae digitalmente del registro total de la membrana actual.

Procedimiento de ensayo hERG

Se midió el inicio y bloqueo de la corriente de hERG utilizando un patrón de voltaje de estímulo que consiste en un prepulso de 500 ms a -40 mV (sustracción de fuga), un pulso de activación de 2 segundos a +40 mV, seguido un pulso de prueba de 2 segundos a -40 mV. La corriente de fuga se calcula a partir de la amplitud de corriente evocada por el prepulso y se sustrae de la ficha de membrana total actual.

Procedimientos de prueba hKir2.1

Se midió el inicio y el bloqueo de estado estacionario de la corriente hKir2.1 utilizando un modelo de pulso con amplitudes fijas (hiperpolarización: -110 mV de amplitud, 300 ms de duración) repetidas a intervalos de 10 s desde un potencial de mantenimiento de -70 mV. Se midió la amplitud de la corriente al final de la etapa a -110 mV.

25 Procedimientos de prueba hKvLQT1/hminK

Se midió el inicio y el bloqueo de estado estacionario de la corriente hKvLQT1/hminK utilizando un patrón de pulso con amplitudes fijas (despolarización: +40 mV durante 2 s; repolarización: -40 mV durante 0,5 s) repetido a intervalos de 15 s de un potencial de mantenimiento de -80 mV. Se midió la amplitud de corriente al final de la etapa a +40 mV. La concentración de saturación del control positivo, se agregó 293B cromanol (300 μM), al final de cada experimento para bloquear hKvLQT1/hminK actual. La corriente de fuga se midió después de adición de cromanol 293B y se sustrajo del registro de membrana total actual.

Procedimiento de prueba hKv1.5

Se midió el inicio y el bloqueo de estado estacionario de la corriente hKv1.5 utilizando un patrón de pulso con amplitudes fijas (despolarización: +20 mV de amplitud, 300 ms de duración) repetido a intervalos de 10 s desde un potencial de mantenimiento de -80 mV. Se midió la amplitud de la corriente al final de la etapa a +20 mV.

Procedimiento de prueba hNav1.5

Se midió el inicio y el bloqueo de estado estacionario de la corriente hNav1.5 utilizando patrón de impulso doble que consiste en una serie de dos pulsos de prueba despolarizantes a -15 mV. Desde un potencial de mantenimiento de -80 mV, un pre-pulso acondicionado de hiperpolarización inicial (-120 mV de amplitud, a 200 ms de duración,) fue seguido inmediatamente por el primer pulso de prueba de despolarización a -15 mV (200 ms de duración). Esto fue seguido de un inter-pulso de acondicionamiento de hiperpolarización a -80 mV (200 ms de duración) y luego un segundo de pulso de prueba despolarizante a -15 mV durante 20 ms. El patrón de pulsos se repitió a intervalos de 10 s y se midieron las amplitudes de corriente de pico en ambos pulsos de prueba.

Procedimiento de prueba hKir3.1/hKir3.4

Los efectos in vitro de los compuestos de la presente invención se evaluaron a temperatura ambiente utilizando la PatchXpress (Modelo 7000A, Molecular Devices, Union City, CA), un sistema de fijación de voltaje paralelo automatizado.

La tabla 3 muestra los datos de la inhibición del canal de iones cardiaco para los compuestos sintetizados en los Ejemplos 1, 2 y 3.

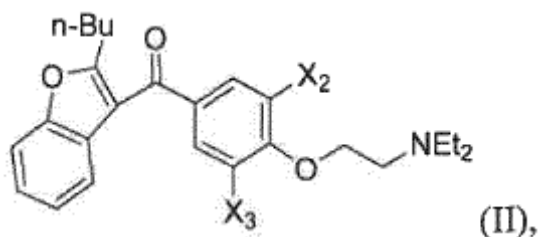
Tabla 3.

Tabla 3.

Canal de ión @ 10 µM	Amiodarona	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
Nav1.5 tónico	6.8%	11.5%	23%	48%
Nav1.5 fásico	44%	26%	44%	86%
Cav1.2	7.7%	101%	81%	2%
hERG	65%	55%	75%	74%
Kv1.5	0.7%	54%	21%	25%
Kir2.1	0.9%	0.3%	2.7%	9.7%
KvLQT	-0.6%	49%	2.5%	8.4%
K _i (ach)	23%	49%	4.6%	11%
K(ach) @ 1 µM	4.5%	16%	1.4%	2.1%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F ; y X_3 es CF_3 .
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 se selecciona de CF_3 , CHF_2 , y CH_2F .
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, y OCH_2F .
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 se selecciona de hidrógeno, I, F, CF_3 , CHF_2 , y CH_2F .
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 se selecciona de hidrógeno, I, y CF_3 .
7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

Compuesto #	
1	
2	
3	

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

- 15 8. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno en un sujeto seleccionado del grupo que consiste de síndrome patológico del sistema cardiovascular, angina de pecho, hipertensión, arritmias y insuficiencia circulatoria cerebral, en el que el compuesto se administra a un sujeto en necesidad del mismo en una cantidad efectiva.
- 5 10. Un método para sintetizar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un dispositivo médico que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo
12. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el dispositivo es un estent.
- 10 13. Un compuesto marcado con deuterio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto marcado con deuterio de la reivindicación 13, en el que el compuesto marcado con deuterio es

