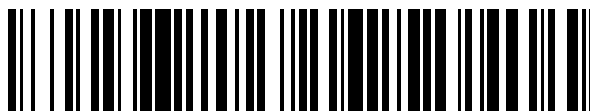


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 314**

51 Int. Cl.:

A61K 31/675 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

C07F 9/6512 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2013 PCT/US2013/044882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13188254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2013 E 13730444 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2858987**

54 Título: **Profármacos de ácido fosforamídico de 5-[5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il] piridin-3-sulfonamida**

30 Prioridad:

11.06.2012 US 201261657913 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**WARRIER, JAYAKUMAR S. y
YADAV, NAVNATH DNYANOBA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 675 314 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

Profármacos de ácido fosforamídico de 5-[5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il]piridin-3-sulfonamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a profármacos y, más específicamente, a profármacos de ácido fosforamídico, sus composiciones y tales compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de la arritmia, trastornos asociados a I_{Kur} y otros trastornos mediados por la función del canal iónico.

10

Antecedentes de la invención

La fibrilación auricular (AF) es el tipo de arritmia cardíaca que se observa con más frecuencia y, en general, se identifica clínicamente cuando se toma el pulso; también se puede confirmar con un electrocardiograma (ECG). La AF produce embolia cerebral cardiogénica y, por lo tanto, se la reconoce como una arritmia que afecta en gran medida el pronóstico vital y la calidad de vida. Se sabe que el comienzo de la AF aumenta con la edad, y que las apoplejías por AF reiterada producen AF crónica (*The Journal of American Medical Association*, 285:2370-2375 (2001) y *Circulation*, 114:119-123 (2006)).

15

20

El proceso de repolarización cardíaca se regula mediante numerosas corrientes salientes, de las cuales se considera que la corriente de potasio rectificadora tardía ultrarrápida (I_{Kur}) cumple una función de gran importancia. Esta corriente está ausente en los ventrículos y, por ende, representa una diana adecuada para modular selectivamente los potenciales de acción (AP) en la aurícula (Wang, Z. et al., "Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: evidence for a novel delayed rectifier K^+ current similar to $K_{v1.5}$ cloned channels currents", *Circ Res.*, 73:1061-1076 (1993); Courtemanche, M. et al., "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model", *Cardiovasc Res.*, 42:477-489 (1999); y Nattel, S., "New ideas about atrial fibrillation 50 years on", *Nature*, 415:219-226 (2002)).

25

30

Se considera que la corriente K^+ rectificadora tardía de activación ultrarrápida (I_{Kur}) representa la contraparte nativa de un canal de potasio clonado denominado $K_{v1.5}$ y, si bien está presente en la aurícula humana, pareciera estar ausente en el ventrículo humano. Además, gracias a su rapidez de activación y a su inactivación lenta limitada, se considera que I_{Kur} contribuye ampliamente a la repolarización en la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueador específico de I_{Kur} , es decir un compuesto que bloquea $K_{v1.5}$, solucionaría las desventajas de otros compuestos al prolongar la refractariedad retrasando la repolarización en la aurícula humana sin provocar las demoras en la repolarización ventricular presentes en la displasia arritmogénica después de las despolarizaciones y el síndrome QT largo adquirido observado durante el tratamiento con los actuales agentes antiarrítmicos de clase III. Un agente mejorado para la prevención y el tratamiento de la AF debería prolongar el período refractario auricular y mantener la frecuencia sinusal normal sin afectar el ventrículo.

35

40

La publicación de PCT WO 2011/028741 A1 describe compuestos útiles como inhibidores de la función del canal de potasio, que son útiles para el tratamiento y la prevención de la arritmia y trastornos asociados a I_{Kur} .

45

Los compuestos inhibidores de I_{Kur} pueden mostrar una solubilidad dependiente del pH y una biodisponibilidad dependiente del pH. Para mitigar el riesgo de desarrollar biodisponibilidad reducida a largo plazo en pacientes con terapias de supresión de ácidos gástricos concomitantes, sería ideal contar con un profármaco que atenuara esta propiedad.

50

Los profármacos son entidades químicas nuevas que, al momento de la administración al paciente, regeneran la molécula de origen respectiva en el cuerpo. Las metodologías o estrategias con profármacos se pueden usar para mejorar notablemente las propiedades de un profármaco o para superar una deficiencia inherente en las propiedades farmacéuticas o farmacocinéticas de un fármaco. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos, y estas se describen en:

55

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

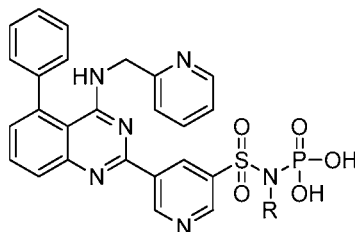
60

Existe una gran cantidad de estrategias con profármacos que brindan alternativas para modular las condiciones para la regeneración del fármaco de origen, las propiedades físicas, farmacéuticas o farmacocinéticas del profármaco, y la funcionalidad donde se pueden incorporar las modificaciones del profármaco. A menudo, es difícil identificar profármacos con las propiedades convenientes.

65

Breve descripción de la invención

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula estructural I

**Fórmula I**

en donde R es H o $-PO_3H$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula estructural I.

Asimismo, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la Fórmula estructural I para su uso en el control de la frecuencia cardíaca.

Además, la invención proporciona un método para controlar la frecuencia cardíaca y un método para tratar afecciones asociadas a I_{Kur} , que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula estructural I.

Al menos un compuesto descrito en la presente puede usarse para el tratamiento (que incluye mejoras) o la prevención de arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno del movimiento intestinal), enfermedades inflamatorias o inmunológicas (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migraña, epilepsia, hipertensión; el tratamiento de trastornos asociados a I_{Kur} o el control de la frecuencia cardíaca.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente y un vehículo o portador de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Tales composiciones también pueden comprender uno o más de otros agentes. Por ejemplo, al menos otro agente antiarrítmico (tal como sotalol, dofetilide, diltiazem o Verapamil), al menos un bloqueador del canal de calcio, al menos un agente antiplaquetario (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidine, CS-747, ifetroban y aspirina), al menos un agente antihipertensivo (tal como un bloqueador beta-adrenérgico, un inhibidor de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), un antagonista A II, un antagonista de ET, un antagonista de ET/A II dual o un inhibidor de vasopepsidasa (por ejemplo, omapatrilat o gemopatrilat)), o al menos un agente antitrombótico o antitrombolítico (tal como inhibidores de tPA, tPA recombinante, TNK, nPA o del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores del factor XIa o inhibidores de trombina), al menos un anticoagulante (tal como warfarina o heparina), al menos un inhibidor de HMG-CoA reductasa (pravastatine, lovastatine, atorvastatine, simvastatine, NK-104 o ZD-4522), al menos un agente antidiabético (tal como biguanida o una combinación de biguanida/gliburida), al menos un mimético tiroideo, al menos un antagonista del receptor de mineralocorticoides (tal como espironolactone o eplerenone) o al menos un glucósido cardíaco (tal como digitalis o ouabain).

También se incluyen compuestos para el uso en la terapia. También se incluyen compuestos para el uso en la terapia, en donde la terapia consiste en el tratamiento (que incluye mejoras) o la prevención de arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno del movimiento intestinal), enfermedades inflamatorias o inmunológicas (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migraña, epilepsia, hipertensión; el tratamiento de trastornos asociados a I_{Kur} o el control de la frecuencia cardíaca. Además, la terapia comprende tratar o prevenir la arritmia cardíaca.

También se incluye el uso de compuestos de las Fórmulas I, II o III para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno del movimiento intestinal), enfermedades inflamatorias o inmunológicas (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migraña, epilepsia, hipertensión; el tratamiento de trastornos asociados a I_{Kur} o el control de la frecuencia cardíaca. Además, el tratamiento consiste en la prevención de la arritmia cardíaca.

Descripción detallada de la invención

A continuación se enumeran las definiciones de varios términos que se usan para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan en toda la descripción (a menos que se limiten en casos específicos), ya sea en forma individual o como parte de un grupo más grande.

La invención también incluye compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H o D y ^3H o T , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tal como ^{36}Cl , de flúor, tal como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I e ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tal como ^{32}P , y de azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución del tejido en fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H , y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ^2H o D , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.

"Aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable o que fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) como aceptables para usar en seres humanos o animales domésticos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descritos en la presente. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" varía según el compuesto, el trastorno, la gravedad y la edad del paciente que se desea tratar, pero una persona del oficio de nivel medio la puede determinar de manera rutinaria.

"Tratar" o "tratamiento", como se usan en la presente, abarcan el tratamiento, la profilaxis y/o la reducción del riesgo de una enfermedad o un trastorno descritos en la presente, o el tratamiento, la profilaxis o la reducción del riesgo de un síntoma de una enfermedad o un trastorno, en un sujeto, tal como un ser humano, e incluye:

- i. inhibir una enfermedad o un trastorno, es decir, detener su desarrollo; o
- ii. aliviar una enfermedad o un trastorno, es decir, generar la regresión del trastorno.

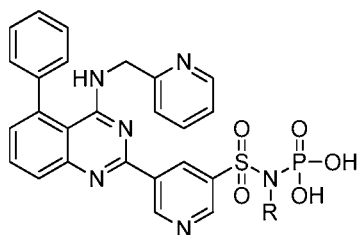
"Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano o un niño humano, que padece o tiene el potencial de padecer una o más enfermedades o trastornos descritos en la presente.

Las expresiones "que incluye", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden referirse a las modalidades de ejemplo y no limitan el alcance de la presente invención.

Los compuestos descritos en la presente, que contienen una porción ácida, pueden formar sales con diversas bases orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcali, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

Si bien las sales de los compuestos de la presente invención se ilustran con carga negativa (y, por ende, carecen de un hidrógeno) en ciertos átomos, cabe destacar que la carga negativa puede estar presente en otro de los átomos del sustituyente, y que uno de los otros átomos de hidrógeno se puede eliminar (tautómero del anión). Además, la carga negativa puede estar presente en diferentes átomos o en diferentes moléculas, lo que permite la formación de una mezcla de aniones. La presente invención no pretende limitarse a la representación específica de la carga aniónica que se muestra en los compuestos.

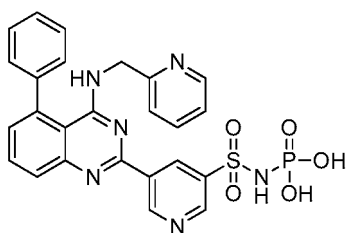
La primera modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula estructural I



Fórmula I

5 en donde R es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

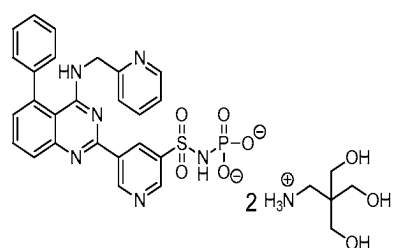
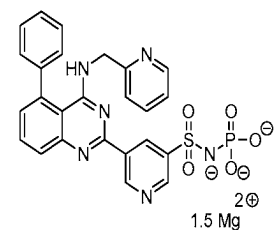
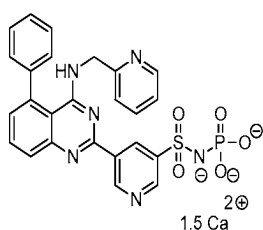
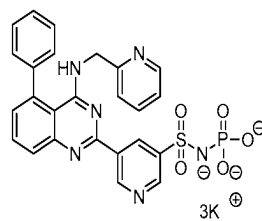
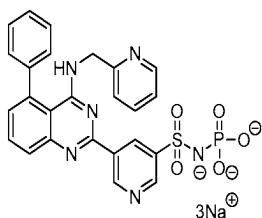
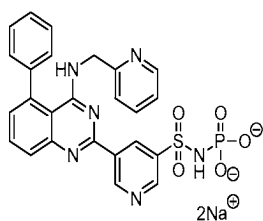
La segunda modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula estructural II



Fórmula II

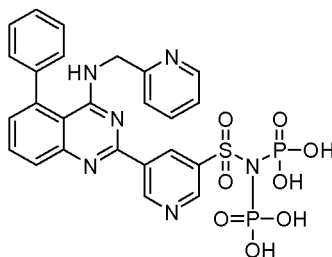
La tercera modalidad de la presente invención proporciona sales de la Fórmula estructural I y de la Fórmula estructural II, en donde la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es Na⁽⁺⁾, K⁽⁺⁾, Ca⁽⁺²⁾, Mg⁽⁺²⁾ o NH₃⁽⁺⁾-CH₂-C(CH₂OH)₃.

La cuarta modalidad de la presente invención proporciona compuestos seleccionados de un grupo que consiste en



o tautómeros de aquellos.

La quinta modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula III



Fórmula III

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La sexta modalidad de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I o Fórmula II.

10 La primera modalidad del sexto aspecto proporciona al menos otro agente terapéutico.

La séptima modalidad de la presente invención proporciona al menos un compuesto de cualquiera de fórmula estructural I o fórmula estructural II para uso en el tratamiento o prevención de la arritmia.

15 La octava modalidad de la presente invención proporciona al menos un compuesto de cualquiera de la Fórmula estructural I o la Fórmula estructural II para usar en el control de la frecuencia cardíaca.

La novena modalidad de la presente invención proporciona al menos un compuesto de cualquiera de la Fórmula estructural I o la Fórmula estructural II para uso en el tratamiento de una condición asociada a I_{Kur}.

20 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades preferidos de la invención expuestas en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades más preferidas adicionales. Además, cabe destacar que
25 cada elemento individual de las modalidades preferidas es su propia modalidad preferida independiente. Asimismo, cualquier elemento de una modalidad tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

30 Las abreviaturas que se usan en la presente solicitud, que incluyen, en particular, los siguientes ejemplos ilustrativos, son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Algunas de las abreviaturas que se usan son las siguientes:

Boc = terc-butiloxycarbonilo
AcOH o HOAc = ácido acético
35 CH₂Cl₂ o DCM = diclorometano
CH₃CN o ACN = acetonitrilo
CDCl₃ = deutero-cloroformo
CHCl₃ = cloroformo
Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
40 DEA = dietilamina
dil = diluido
DIPEA o base de Hunig = diisopropiletilamina
DME = 1,2-dimetioxietano
DMF = dimetilformamida
45 DMSO = sulfóxido de dimetilo
cADN = ADN complementario
EDTA = ácido etilendiamintetraacético
Et₃N o TEA = trietilamina
EtOAc = acetato de etilo
50 Et₂O = dietiléter
EtOH = etanol
eq = equivalentes
HCl = ácido clorhídrico
H₂SO₄ = ácido sulfúrico
55 K₂CO₃ = carbonato de potasio
KOAc = acetato de potasio

K₃PO₄ = fosfato de potasio
 LiOH = hidróxido de litio
 MeOH = metanol
 min = minuto o minutos
 5 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 NaCl = cloruro de sodio
 NaH = hidruro de sodio
 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
 Na₂CO₃ = carbonato de sodio
 10 NaOH = hidróxido de sodio
 Na₂SO₃ = sulfito de sodio
 Na₂SO₄ = sulfato de sodio
 NH₃ = amoníaco
 NH₄Cl = cloruro de amonio
 15 NH₄OH = hidróxido de amonio
 PG = grupo protector
 POCl₃ = oxiclóruo de fósforo
 i-PrOH o IPA = isopropanol
 PS = poliestireno
 20 SiO₂ = óxido de sílice
 SnCl₂ = cloruro de estaño (II)
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano

25 Los siguientes ejemplos tienen como finalidad ilustrar, por ejemplo, algunas de las modalidades preferidas de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en la presente se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en la presente o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

30 Métodos generales

Excepto que se indique lo contrario, se usaron los siguientes métodos en los ejemplos de trabajo.

35 Los métodos de HPLC/MS y HPLC analítica usados en la caracterización de los ejemplos son los siguientes:

Se realizó la HPLC/MS analítica de fase inversa en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados a espectrómetros de masa Waters ZMD o en el sistema Waters AQUITY® acoplado a un espectrómetro de masa Waters MICROMASS® ZQ.

40 Método A:

Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 3,2 min, con 1,5 min de retención a 100 % de B;
 visualización de UV a 220 nm;
 45 columna: Ascentis Express C18 (5 x 2,1 mm, 2,7 µm);
 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 fase móvil A: 10 mM de NH₄COOH, 98 % de agua, 2 % de acetonitrilo;
 fase móvil B: 10 mM de NH₄COOH, 2 % de agua, 98 % de acetonitrilo.

50 Método B:

Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 15 min, con 12 min de retención a 100 % B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros SC/ 1072;
 55 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
 fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
 fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

60 Método C:

Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 15 min, con 12 min de retención a 100 % B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: SUNFIRE C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros SC/ 862;
 65 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;

fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método D:

- 5 Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 2 min;
visualización de UV a 220 nm;
columna: PUROSPHER@star RP-18 (5 x 55 mm, 3 µm);
velocidad de flujo: 2,5 mL/min;
- 10 amortiguador: 10 mM de NH₄OAc en agua;
fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (90:10);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (10:90).

Método E:

- 15 Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 23 min, con 18 min de retención a 100 % de B;
visualización de UV a 220 nm;
columna: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros;
velocidad de flujo: 1 mL/min;
- 20 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método F:

- 25 Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 30 min, con 25 min de retención a 100 % B;
visualización de UV a 220 nm;
columna: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm), 3,5 micrómetros;
velocidad de flujo: 1 mL/min;
- 30 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método G:

- 35 Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 30 min, con 25 min de retención a 100 % B;
visualización de UV a 220 nm;
columna: SUNFIRE C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros;
velocidad de flujo: 1 mL/min;
- 40 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método H:

- 45 Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 15 min, con 12 min de retención a 100 % B;
visualización de UV a 220 nm;
columna: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros SC/ 749;
velocidad de flujo: 1 mL/min;
- 50 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método I:

- 55 Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 3,2 min, con 1,5 min de retención a 100 % de B;
visualización de UV a 220 nm;
columna: Ascentis Express C8 (5 x 2,1 mm, 2,7 µm);
velocidad de flujo: 1 mL/min;
- 60 fase móvil A: 10 mM de NH₄COOH, 98 % de agua, 2 % de acetonitrilo;
fase móvil B: 10 mM de NH₄COOH, 2 % de agua, 98 % de acetonitrilo.

Método J:

- 65 Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 30 min, con 25 min de retención a 100 % B;
visualización de UV a 220 nm;

columna: SUNFIRE C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros SC/ 862;
 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
 fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
 fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método K:

Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 15 min, con 12 min de retención a 100 % B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros;
 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
 fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
 fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Método L:

Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 2,5 min, con 2 min de retención a 100 % de B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: PUROSPHER®star RP-18 (4 x 55 mm, 3 µm);
 velocidad de flujo: 2,5 mL/min;
 amortiguador: 20 mM de NH₄OAc en agua;
 fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (90:10);
 fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (10:90).

Método M:

Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 30 min, con 25 min de retención a 100 % B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: Eclipse XDB C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm);
 velocidad de flujo: 1,0 mL/min;
 fase móvil A: 20 mM de NH₄OAc en agua;
 fase móvil B: acetonitrilo.

Método N:

Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 2 min, con 3 min de retención a 0 % de B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: ZORBAX® SB C18 (50 x 4,6 mm, 5 µm);
 velocidad de flujo: 5,0 mL/min;
 fase móvil A: 10 % de MeOH-90 % de H₂O-0,1 % de TFA;
 fase móvil B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O-0,1 % de TFA.

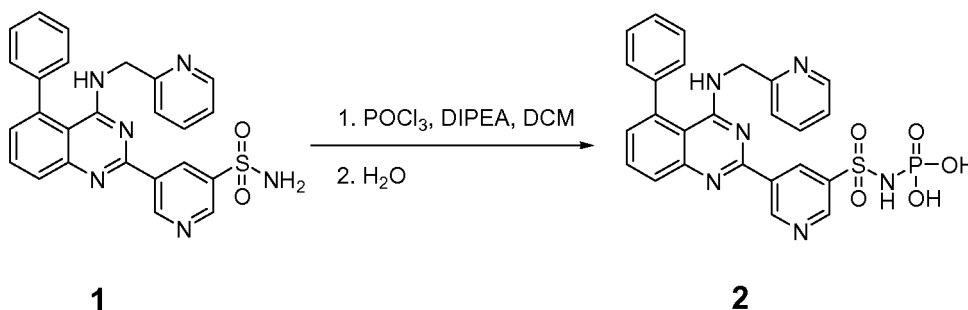
Método O:

Gradiente lineal de 10 a 100 % de B durante 15 min, con 12 min de retención a 100 % B;
 visualización de UV a 220 nm;
 columna: SUNFIRE C18 (4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros);
 velocidad de flujo: 1 mL/min;
 amortiguador: 0,05 % de TFA en agua a pH 2,5;
 fase móvil A: amortiguador: acetonitrilo (95:5);
 fase móvil B: acetonitrilo: amortiguador (95:5).

Los espectros de ¹H NMR se obtuvieron con espectrómetros de la transformada de FOURIER® Bruker o JEOL que funcionan con las siguientes frecuencias: ¹H NMR: 400 MHz (Bruker o JEOL) o 500 MHz (JEOL). ¹³C NMR: 100 MHz (Bruker o JEOL). Los datos espectrales se informan en el formato de desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y cantidad de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm a campo más bajo de un estándar interno de tetrametilsilano (unidades de δ, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o con referencia a picos de solventes que, en los espectros de ¹H NMR, aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD y 7,24 ppm para CHCl₃ y, en los espectros de ¹³C NMR, aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C NMR se sometieron a desacoplamiento protónico.

Ejemplo 1

Ácido 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-ilsulfonilfosforamídico (2)



5

La preparación de 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (**1**) se puede encontrar en WO 2011/028741.

- 10 A una solución de 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (**1**) (3,0 g, 6,4 mmol) en DCM (50 mL), se agregó DIPEA (2,237 mL, 12,81 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se agregó POCl₃ (2,39 mL, 25,6 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se retiraron DCM y el exceso de POCl₃ al vacío, y el residuo se disolvió en 100 mL de agua y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró, y el sólido se lavó con exceso de agua y se secó al vacío para obtener ácido 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-ilsulfonilfosforamídico (**2**) (2,5 g, 4,6 mmol, 71 % de rendimiento, 97 % de pureza, color blancuzco).
- 15

Proceso de recristalización: A una solución de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamídico amorfo (**2**) (6,00 g, 10,9 mmol) (97 % de pureza mediante HPLC) en DMSO (100 mL), se agregó agua (40 mL), y la suspensión se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para obtener ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamídico cristalino puro (**2**) (4,6 g, 8,4 mmol, 77 % de rendimiento).

20

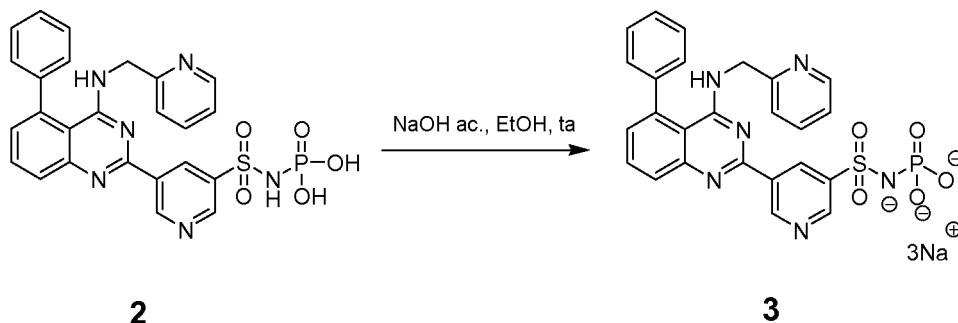
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,78 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 & 8,4 Hz, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 9,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,28 (t, J = 2 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H). ESI MS+: 549. HPLC: pureza 99,3 %, tiempo de retención = 6,30 min. Método B. Condiciones de MS: Intervalo de masa: m/z 100-1200. Ionización y modo: ESI+ modo positivo. Análisis elemental: MF C₂₅H₂₁N₆O₅PS. 4H₂O, calculado C, 48,57; H, 4,69; N, 13,53; S, 5,46; H₂O, 11,53; encontrado C, 48,26; H, 4,80; N, 13,19; S, 5,53; H₂O, 12,42.

25

30

Ejemplo 2

(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato trisódico (**3**)



35

A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamídico (**2**) (0,030 g, 0,054 mmol) en etanol (3 mL), se agregó NaOH (6,40 mg, 0,161 mmol) en 0,500 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 8 mL), acetona (2 x 8 mL) y acetonitrilo (2 x 8 mL) para obtener (5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato trisódico (**3**) (0,028 g, 0,046 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido rosa. ¹H NMR (400 MHz, óxido de deuterio) δ (ppm) 4,54 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 5H), 7,61 - 7,79 (m, 3H), 8,28 (d, J = 4,52

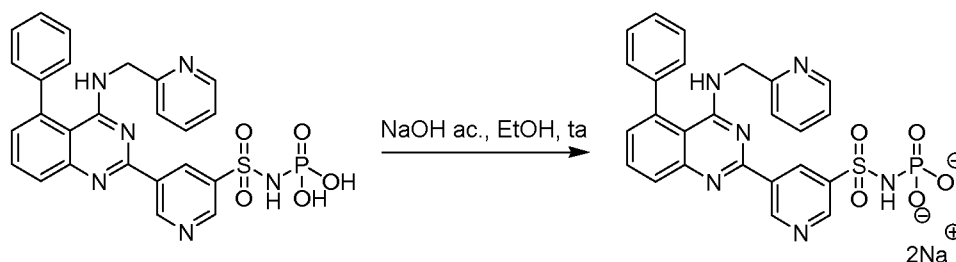
40

Hz, 1H), 8,89 - 8,95 (m, 1H), 9,08 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,20 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H); método D de LCMS: tiempo de retención 1,24 min, $[M+1] = 469$. Método C de HPLC: Pureza 95,1 %, tiempo de retención 6,18 min, método E de HPLC: Pureza 94,0 %, tiempo de retención 12,16 min. Análisis elemental: El compuesto fue higroscópico, y no se obtuvo EA preciso.

5

Ejemplo 3

(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato disódico (4)

**2****4**

10

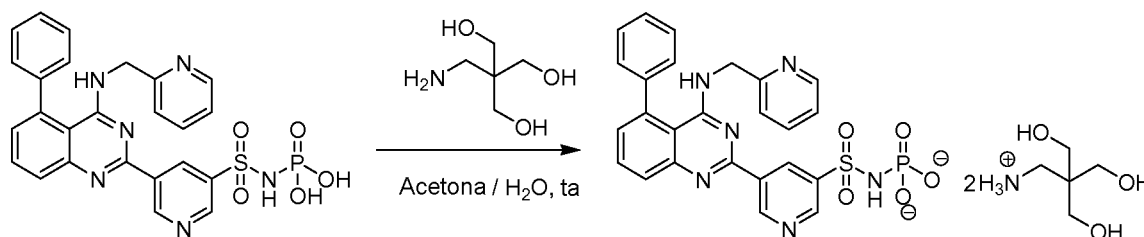
A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamidico (**2**) (0,070 g, 0,13 mmol) en etanol (5 mL), se agregó NaOH (9,95 mg, 0,249 mmol) en 1 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL), acetona (2 x 10 mL) y acetonitrilo (2 x 15 mL) para obtener (5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato disódico (**4**) (0,040 g, 0,068 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, óxido de deuterio) δ (ppm) 4,46 (s, 2H), 7,04 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 6,27$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H), 7,57 - 7,72 (m, 3H), 8,27 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 8,88 (br. s., 1H), 9,03 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); ^{31}P (162,0 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -5,19; Método I de LCMS: tiempo de retención 1,61 min, $[M+1] = 549$. Método K de HPLC: Pureza 94 %, tiempo de retención 8,59 min. Análisis elemental: MF $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{SPO}_5 \cdot 2,3 \text{ Na} \cdot 3,8 \text{ H}_2\text{O}$, calculado C, 45,03; H, 4,02; N, 12,60; Na, 7,79; H_2O , 10,27; encontrado C, 44,90; H, 3,58; N, 12,40; Na, 7,79; H_2O , 10,61.

15

20

Ejemplo 4

Tris-(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato (5)

**2****5**

30

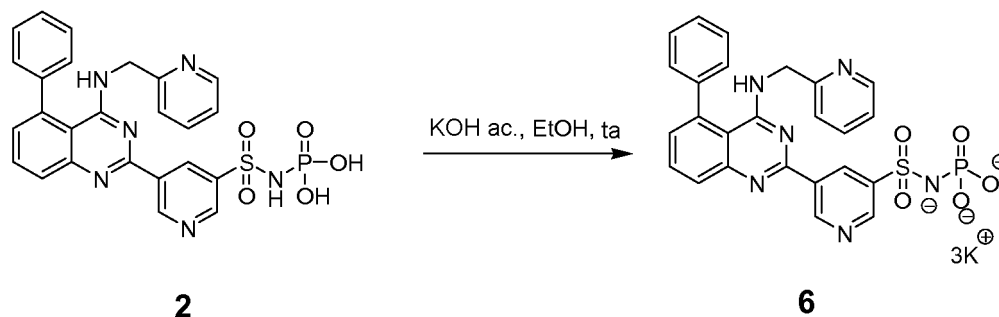
A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamidico (**2**) (0,030 g, 0,054 mmol) en acetona/agua (2:2 mL), se agregó 2-amino-2-hidroxi-1,3-diol (0,012 g, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 8 mL) y acetona (2 x 8 mL) para obtener tris-(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato (**5**) (0,028 g, 0,034 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 3,56 (s, 12H), 4,62 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 5H), 7,71 (t, $J = 7,78$ Hz, 2H), 7,77 - 7,86 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 5,02$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,30 (s, 1H). Método A de LCMS: tiempo de retención 1,60 min, $[M+1] = 549$. Método K de HPLC: Pureza 94,6 %, tiempo de retención 6,41 min, método C de HPLC: Pureza: 95,0 %; tiempo de retención: 6,35 min.

35

40

Ejemplo 5

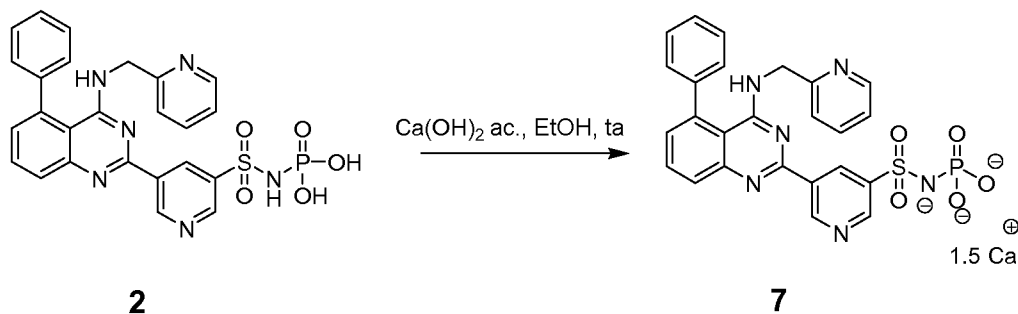
(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato tripotásico (6)



A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamídico (**2**) (0,030 g, 0,054 mmol) en etanol (3 mL), se agregó KOH (9,0 mg, 0,16 mmol) en 0,5 mL de agua. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 8 mL), acetona (2 x 8 mL) y acetonitrilo (2 x 8 mL) para obtener (5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato tripotásico (**6**) (0,028 g, 0,043 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 4,52 (s, 2H), 7,09 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 7,61 - 7,77 (m, 3H), 8,28 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 8,91 (t, J=1,88 Hz, 1H), 9,08 (d, J=2,26 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,76 Hz, 1H); LCMS Método A de LCMS: tiempo de retención 1,60 min, [M+1] = 549,2. Método B de HPLC: Pureza 96,0 %, tiempo de retención 6,09 min, método C de HPLC: Pureza 96,0 %, tiempo de retención 5,86 min. Análisis elemental: MF C₂₅H₁₈N₆SPO₅·2,6 K·4,5 H₂O, calculado C 41,22; H, 3,72; N, 11,54; K, 14,12; H₂O, 11,00; encontrado C, 40,79; H, 3,56; N, 11,17; K, 13,76; H₂O, 10,49.

Ejemplo 6

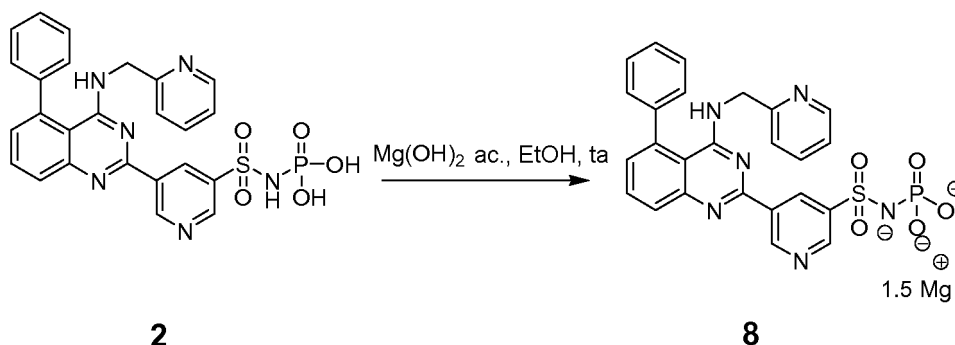
(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato de calcio (7)



A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamídico (**2**) (0,200 g, 0,365 mmol) en etanol (5 mL), se agregó hidróxido de calcio (0,041 g, 0,55 mmol) en 2 mL de agua. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL), acetona (2 x 10 mL) y acetonitrilo (2 x 15 mL) para obtener (5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato de calcio (**7**) (0,195 g, 0,322 mmol, 88,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,77 (d, J = 4,27 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 4,14 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 5H), 7,79 (td, J = 7,65, 1,76 Hz, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 1H), 8,30 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,25 (t, J = 2,13 Hz, 1H), 9,73 (d, J = 2,01 Hz, 1H); Método I de LCMS: tiempo de retención 1,66 min, [M-1] = 547. Método B de HPLC: Pureza 94,3 %, tiempo de retención 6,17 min, método C de HPLC: Pureza 94,45 %, tiempo de retención 5,97 min. Análisis elemental: El compuesto fue higroscópico, y no se obtuvo un análisis elemental.

Ejemplo 7

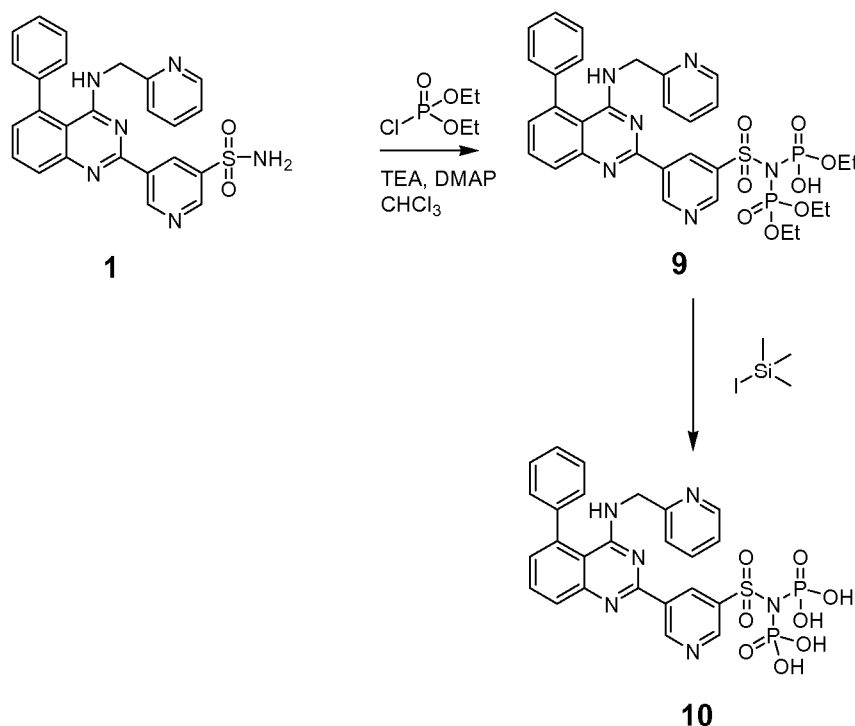
(5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonilfosforamidato de magnesio (8)



A una suspensión de ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonyl)fosforamídico (**2**) (0,050 g, 0,091 mmol) en etanol (5 mL), se agregó hidróxido de magnesio (7,97 mg, 0,137 mmol) en 1 mL de agua. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 5 mL), acetona (2 x 10 mL) y acetonitrilo (2 x 10 mL) para obtener 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonyl)fosforamidato de magnesio (**8**) (0,040 g, 0,069 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. La ^1H NMR no se tomó debido a la escasa solubilidad. Método I de LCMS: tiempo de retención 1,66 min, $[\text{M}-1] = 547$. Método B de HPLC: Pureza 98,1 %, tiempo de retención 6,18 min, método C de HPLC: Pureza 95,6 %, tiempo de retención 5,98 min. Análisis elemental: MF $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{SPO}_5\cdot\text{Mg}\cdot\text{H}_2\text{O}$, calculado C, 46,15; H, 4,41; N, 12,92; Mg, 4,15; H_2O , 11,70; encontrado C, 40,66; H, 4,12; N, 11,23; Mg, 4,14; H_2O , 11,70; C y N no concuerdan.

Ejemplo 8

Ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonyl)(fosfono)fosforamídico (**10**)



A una suspensión de 5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (**1**) (0,150 g, 0,320 mmol) en CHCl_3 (10 mL), se agregó trietilamina (0,268 mL, 1,92 mmol) y luego 4-dimetilaminopiridina (7,8 mg, 0,064 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, y se agregó por goteo fosforocloridato de dietilo (0,331 g, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (20 mL), y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC para obtener dietoxifosforil((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonyl)fosforamidato de hidrógeno etilo (**9**) (0,045 g, 0,063 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Condiciones de HPLC preparativa (masa de agua): Columna: Atlantis

dc18 (19 x 250 mm) 10 μ m; fase móvil A : 10 mm de acetato de amonio. Fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 10 a 60 % de B en 10 min; velocidad de flujo: 15 mL/min; tiempo de retención: 11,35 min.; ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) (δ ppm) 1,20 - 1,34 (m, 9H) 4,06 - 4,22 (m, 6H) 4,60 - 4,77 (m, 2H) 6,63 (br. s., 1H) 7,09 - 7,20 (m, 3H), 7,44 - 7,54 (m, 5H) 7,61 - 7,72 (m, 2H) 7,85 - 7,96 (m, 1H) 8,42 (d, $J=4,02$ Hz, 1H) 9,21 (dd, $J=6,78$, 2,01 Hz, 2H) 9,67 (d, $J=2,01$ Hz, 1H).; Método D de LCMS: tiempo de retención 1,56 min, $[\text{M}+1] = 713,2$.

A una suspensión de dietoxifosforil((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)fosforamidato ácido de etilo (**9**) (0,040 g, 0,056 mmol) en DCM (5 mL), se agregó por goteo iodotrimetilsilano (0,067 g, 0,34 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se enfrió a 0°C y se trató con una mezcla de acetona (10 mL) y H_2O (0,20 mL). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con acetona (20 mL), se secó y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido ((5-(5-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfonil)(fosfono)fosforamídico (**10**) (0,025 g, 0,040 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. Condiciones de HPLC preparativa: Columna: KROMASIL® C-4 (250 X 21,2) mm, 5 μ m; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 20 a 40 % de B durante 7 min, 100 % de B durante 12,5 min; velocidad de flujo: 17 mL/min; tiempo de retención: 9 min.; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,78 (d, $J = 3,76$ Hz, 2H), 6,96 (br. s., 1H), 7,23 (dd, $J = 6,53$, 5,27 Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,03$, 1,25 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 5H), 7,73 (td, $J = 7,65$, 1,76 Hz, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,41$, 1,13 Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H) 9,17 (t, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,67 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H); ^{31}P (162,0 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -8,820, -8,917, -15,535, -15,629; Método I de LCMS: tiempo de retención 1,56 min, $[\text{M}-1] = 627$. Método H de HPLC: Pureza: 95,0 %; tiempo de retención: 5,27 min.

Protocolo para los estudios de solubilidad de los compuestos de la presente invención

La solubilidad de los compuestos de la presente invención se evaluaron a varios niveles de pH. La solubilidad se evaluó mediante el procedimiento descrito más adelante.

La cantidad en exceso de compuesto en polvo se equilibró con 1 mL de amortiguador en un vial de vidrio de 2 mL, y la dispersión del compuesto en amortiguador se aseguró mediante la mezcla en vórtex y el posterior ultrasonido. Los viales se agitaron a 300 rpm a temperatura ambiente durante 24 h. Después de 24 h de incubación, la suspensión se filtró, y el filtrado se analizó mediante HPLC para cuantificar la fracción solubilizada del compuesto usando una curva de calibración de cuatro puntos.

Nota: El tiempo de incubación se determinó según los datos de estabilidad acuosa. Si el compuesto era estable en el amortiguador hasta 24 h, entonces la solubilidad se medía después de 24 h; de lo contrario, se informaban datos de solubilidad cinética. Los datos de solubilidad en diferentes condiciones de pH a las 24 h (mg/mL) se proporcionan en la siguiente Tabla 1.

Mediante la prueba descrita con anterioridad, se generaron los siguientes datos.

Tabla 1

Números de comp,	Solubilidad a diferentes condiciones de PH a las 24 h (mg/ml)							
	1	2	3	5	6	7	8	10
pH 1	base libre	ácido libre*	sal Na*	sal Di-Tris	sal K	sal Ca	sal Mg	difosfato
pH 2	6,2	0,25	0,75	1,62	0,29	0,99	0,6	>1,74
pH 3	0,41	0,03	0,11	0,08	0,09	0,12	0,02	>4,05
pH 5	<0,001	0,01	0,02	0,03	0,07	0,02	0,02	>2,11
pH 6,5	<0,001	0,11	4,62	2,023	0,3	1,15	0,16	>4,58
<0,001	0,56	7,3	2,514	>1,07	2,41	0,19	>1,99	
	* - Forma cristalina							

Al mejorar la solubilidad dependiente del pH, los compuestos de la presente invención pueden superar la absorción dependiente del pH del compuesto. Por lo tanto, la absorción del compuesto no dependería de las variaciones de los niveles de ácido en el estómago del paciente. Las variaciones del pH en el estómago se pueden producir por otros medicamentos o la ingestión de alimentos. El compuesto sería absorbido de manera más uniforme independientemente del pH del estómago.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles como profármacos del compuesto (1). Se ha demostrado que el compuesto (1) es un inhibidor de I_{Kur} , y por ello, los compuestos de la presente invención son útiles para el

tratamiento de trastornos relacionados con I_{Kur} .

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de I_{Kur} son conocidos en el estado de la técnica y se describen en referencias tales como *J. Gen. Physiol.*, 101(4):513-543 (Apr. 1993), y *Br. J. Pharmacol.*, 115(2):267-274 (mayo de 1995).

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de otros miembros de la subfamilia K_v1 también son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, la inhibición de $K_v1,1$, $K_v1,2$ y $K_v1,3$ se puede medir mediante los procedimientos descritos por Grissmer, S. et al., *Mol. Pharmacol.*, 45(6):1227-1234 (junio de 1994); la inhibición de $K_v1,4$ se puede medir mediante los procedimientos descritos por Petersen, K.R. et al., *Pflugers Arch.*, 437(3):381-392 (Feb. 1999); la inhibición de $K_v1,6$ se puede medir mediante los procedimientos descritos por Bowlby, M.R. et al., *J. Neurophysiol.* 73(6):2221-2229 (junio de 1995); y la inhibición de $K_v1,7$ se puede medir mediante los procedimientos descritos por Kalman, K. et al., *J. Biol. Chem.*, 273(10):5851-5857 (6 de marzo de 1998).

Se cree que los datos $K_v1,5$ ($IC_{50} = 46$ nM) muestran la capacidad del compuesto 1 y, por lo tanto, los compuestos de la presente invención que actúan como profármacos del compuesto 1, a fin de aumentar de manera significativa la inhibición del canal $K_v1,5$ de los canales de K^+ regulados por el voltaje. Al exhibir actividad como inhibidores del canal $K_v1,5$ de los canales de K^+ regulados por el voltaje, se prevé que los compuestos de la presente invención sean útiles para el tratamiento de enfermedades humanas asociadas al canal $K_v1,5$.

Los profármacos de ácido fosforamídico de la presente invención se sometieron a ensayos *in vitro* celulares (fijación de alto voltaje) o modelo de corazón aislado (Lagendorff), y se observó que los compuestos de la presente invención se convirtieron en su compuesto de origen en presencia de las fosfatasas presentes en estos ensayos.

Se usaron modelos PD de conejo *in vivo* para estudiar los compuestos de la presente invención. Se seleccionó el modelo PD de conejo como estudio puente para los profármacos de la presente invención, ya que la expresión predominante de I_{Kur} en la aurícula de conejo y ser humano permite obtener datos de seguridad y farmacodinámica significativos para los bloqueadores de I_{Kur} . En particular, se usó el modelo del período refractario eficaz auricular (AERP) de conejo para estudiar los compuestos de la presente invención. Los modelos *in vivo* que se usaron para evaluar los compuestos de esta descripción confirmaron que los profármacos de la presente se unen de manera eficaz a los compuestos de origen respectivos para proporcionar la actividad terapéutica deseada de inhibición de I_{Kur} .

Además, la evaluación farmacodinámica de una sola dosis en conejos indicó que los compuestos de la presente invención tienen una farmacología similar *in vivo* en los conejos en comparación con la forma de origen de los profármacos.

Asimismo, se realizó un estudio cruzado del compuesto 1 y compuesto 2 (de conformidad con el Ejemplo 1) después de la única administración oral a monos *Macaca fascicularis* macho ya tratados, con o sin tratamiento previo con famotidina.

Especies: Para este estudio, se usaron monos *Macaca fascicularis* macho (N=5) previamente caracterizados como sensibles a famotidina.

Diseño del estudio: Estudio cruzado con cuatro grupos, con un período de reposo farmacológico de 7 días entre los tratamientos. Los compuestos de prueba y famotidina se administraron en cápsulas de gelatina. La dosis del compuesto 2 fue de 66,2 mg/cápsula/animal, equivalente a 50 mg/cápsula/animal del compuesto 1. La forma física del compuesto 1 y compuesto 2 fue cristalina. D90; D50 y D10 para el compuesto 1 fueron 12,5; 4,8 y 1,2 micrómetros, respectivamente. D90; D50 y D10 para el compuesto 2 fueron 13,9; 4 y 3,3 micrómetros, respectivamente.

Tabla 2

Fase	Tratamiento
I	Compuesto 1 (50 mg/cápsula/animal)
II	Famotidina (40 mg/cápsula/animal), administrada 3 h antes que el compuesto 1 (50 mg/cápsula/animal)
III	Compuesto 2 (66,2 mg/cápsula/animal)
IV	Famotidina (40 mg/cápsula/animal), administrada 3 h antes que el compuesto 2 (66,2 mg/cápsula/animal)

Puntos temporales de muestreo: Se tomaron muestras de sangre a los 0 min (antes de la dosis), 15 min, 30 min, 45

min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h y 48 h después de la dosis.

Bioanálisis: Las muestras de plasma se analizaron para determinar las concentraciones de compuesto 1 y compuesto 2, usando métodos bioanalíticos validados científicamente.

5 Análisis PK: Los parámetros farmacocinéticos C_{max}, T_{max} y AUC (0-t) se calcularon usando un método de análisis no compartimental.

10 Estudio de famotidina en *Macaca fascicularis*: La biodisponibilidad observada del compuesto 1 en este estudio fue del 16 %, y la biodisponibilidad observada del compuesto 1 cuando se administró como profármaco, compuesto 2, fue del 83 %. Para el compuesto 1, la disminución de C_{max} fue del 66-75 % cuando los monos *Macaca fascicularis* se trataron previamente con famotidina, y la AUC (24 h) disminuyó 21-66 %. Para el compuesto 2 (medición del compuesto 1), se observó una disminución de C_{max} de 31 a 25 %, y la AUC (24 h) disminuyó de 2 a 15 % cuando los monos *Macaca fascicularis* se trataron previamente con famotidina. Estudio de famotidina en *Macaca fascicularis*: La biodisponibilidad del compuesto 1 en DIC mejoró de 16 a 83 % con la dosis del compuesto 2 (a 10 mpk). Se observó un cambio mínimo de C_{max} y AUC del compuesto 1 con el tratamiento con famotidina, con el compuesto 2.

20 Los profármacos de ácido N-sulfonilfosforamídico tienen un mejor perfil de solubilidad dependiente del pH del compuesto 1 (que se muestra en el Ejemplo 1) con una excelente exposición a 5 mpk y 100 mpk; se observó una dosis de suspensión cristalina en ratas con mayor biodisponibilidad y sin niveles significativos de profármaco en circulación. Se realizaron estudios de PK con altas dosis (100 mpk), y se descubrió la presencia de <1 % de profármacos en circulación.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera IV o PO para mitigar la solubilidad dependiente del pH. Las propiedades físicas, químicas y de solubilidad de estos profármacos también se pueden modular mediante la elección del contraión de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30 Los compuestos de la presente invención son profármacos del compuesto (1). Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles en proporcionar el compuesto (1) como un agente terapéutico.

35 El compuesto (1) inhibe la subfamilia K_v1 de los canales de K⁺ regulados por el voltaje, y como tales, se cree que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de varios trastornos: arritmias cardíacas, que incluyen arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de isquemia cardíaca y el uso como agentes de control de la frecuencia cardíaca, que incluyen el mantenimiento de la frecuencia sinusal normal; angina de pecho, que incluye alivio de los síntomas de la angina de Prinzmetal, vasoespástica y variante; trastornos gastrointestinales, que incluyen esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, trastornos del movimiento intestinal (que incluyen constipación y diarrea) y síndrome del colon irritable; trastornos del músculo liso vascular y visceral, que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad vascular periférica (que incluye claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmos cerebrales y coronarios y enfermedad de Raynaud; enfermedades inflamatorias e inmunológicas, que incluyen enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, rechazo al injerto, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos proliferativos celulares, que incluyen restenosis y cáncer (que incluye leucemia); trastornos del sistema auditivo; trastornos del sistema visual, que incluyen degeneración macular y cataratas; diabetes, que incluye retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética; enfermedad muscular, que incluye miotonia y atrofia; neuropatía periférica; trastornos cognitivos; migraña; pérdida de la memoria, que incluye enfermedad de Alzheimer y demencia; disfunción motriz mediada por el SNC, que incluye enfermedad de Parkinson y ataxia; epilepsia; y otros trastornos mediados por el canal iónico.

50 Como compuesto (1) es un inhibidor de la subfamilia K_v1 de los canales de K⁺ regulados por el voltaje. Se cree que el compuesto (1) es útil para el tratamiento de muchos otros trastornos, que incluyen resistencia al trasplante de órganos o tejido, enfermedades del injerto contra el hospedador generadas por el trasplante de médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveitis, diabetes mellitus juvenil o reciente, uveitis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampuloso, epidermolisis ampulosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveitis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia corneal epitelial, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergia al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por leucotrieno B₄, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,

migraña, rinitis, eczema, nefritis intersticial, síndrome del buen pastor, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, vitiligo vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de linfocitos T, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome aórtico, poliarteritis nudosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones gingivales, del periodonto y hueso alveolar, pérdida sustancial de los dientes, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senilis al prevenir la epilación o facilitar la germinación de cabello y/o promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular; síndrome de Pyoderma y Sezary, enfermedad de Addison, lesiones de órganos por isquemia-revascularización que se produce después de la conservación, el trasplante o enfermedad isquémica, choque de endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno en los pulmones o fármacos, cáncer pulmonar, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis, pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización de la cámara posterior del ojo, quemadura corneal por álcali, dermatitis y eritema multiforme, dermatitis ampollar por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar o colangitis esclerosante primarias, hepatectomía parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda y crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Se sospecha que el compuesto (1) es un agente antiarrítmico útil para la prevención y el tratamiento (que incluye la cura o el alivio parcial) de arritmias. Como inhibidores de K_{v1,5}, los compuestos dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles para la prevención y el tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares, tales como fibrilación auricular y aleteo auricular. "Prevención y tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares" significa la prevención o el tratamiento de arritmias supraventriculares, en donde la proporción entre la prolongación del período refractario auricular eficaz y la prolongación del período refractario ventricular eficaz es mayor de 1:1. Esta proporción también puede ser mayor de 4:1, incluso mayor de 10:1. Además, la proporción puede ser tal que se logra la prolongación del período de respuesta refractario auricular eficaz sin una prolongación significativamente detectable del período refractario ventricular eficaz.

Además, el compuesto (1) bloquea I_{Kur} y, por ello, puede ser útil para la prevención y el tratamiento de todas las afecciones asociadas a I_{Kur}. Una "afección asociada a I_{Kur}" es un trastorno que se puede prevenir, aliviar parcialmente o curar mediante la administración de un bloqueador de I_{Kur}. Se sabe que el gen K_{v1,5} se expresa en el tejido del estómago, el tejido del intestino/colon, la arteria pulmonar y las células beta pancreáticas. Por ello, la administración de un bloqueador de I_{Kur} puede proporcionar un tratamiento útil para trastornos tales como: esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, constipación, asma y diabetes. Además, se muestra que K_{v1,5} se expresa en el lóbulo anterior de la hipófisis. Por ello, la administración de un bloqueador de I_{Kur} puede estimular la secreción de hormonas del crecimiento. Los inhibidores de I_{Kur} también pueden ser útiles en trastornos proliferativos celulares, tales como leucemia, y enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide y rechazo al trasplante.

Por ello, la presente invención al menos un compuesto de las Fórmulas I, II o III, preferentemente los compuestos que se indican en los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 1-8, aun con mayor preferencia, el Ejemplo 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados. Se pueden usar otros agentes terapéuticos, tales como los descritos más adelante, con los compuestos de la invención. Tales otros agentes terapéuticos antes, durante o después de la administración de los compuestos de la presente.

Dosis y formulación

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, preferentemente, los compuestos indicados en todos los ejemplos, con mayor preferencia, el Ejemplo 1, o las sales de estos capaces de prevenir o tratar uno o más de los trastornos antes mencionados en una cantidad eficaz, y un vehículo o diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describe más adelante, y se pueden formular, por ejemplo, usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) de conformidad con las técnicas conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de las Fórmulas I, II, III, preferentemente los compuestos indicados en todos los ejemplos, con mayor preferencia, el Ejemplo 1, se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como

mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como mediante atomizador para inhalaciones; por vía tópica, tal como en forma de crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la presente se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida se pueden lograr usando composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los compuestos de la presente, o en particular, en el caso de la liberación extendida, usando dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Cuando los compuestos de las Fórmulas I, II, III, preferentemente, los compuestos indicados en todos los ejemplos, con mayor preferencia, el Ejemplo 1, se administran para prevenir o tratar arritmias, los compuestos se pueden administrar para lograr la conversión química en ritmo sinusal normal u, opcionalmente, se pueden usar junto con la cardioversión eléctrica.

Las composiciones de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para generar volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica. Los compuestos de las Fórmulas I, II, III, preferentemente los compuestos ejemplificados en todos los ejemplos, con mayor preferencia el Ejemplo 1, también se pueden administrar por vía oral, de manera sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos compactos o los comprimidos liofilizados son las formas de ejemplo que se pueden usar. Las composiciones de ejemplo incluyen aquellas que formulan los compuestos de la presente con diluyentes de rápida disolución, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En esas formulaciones también se pueden incluir excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG). Las formulaciones también pueden incluir un excipiente auxiliar de la adhesión mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones de ejemplo para la administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica.

Las composiciones de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes adecuados no tóxicos aceptables para la administración parenteral, tales como manitol, 1,3 butandiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes, humectantes o de suspensión adecuados, que incluyen monoglicéridos y diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Las composiciones de ejemplo para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones de ejemplo para la administración tópica incluyen un portador tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Una persona del oficio de nivel medio puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención; los ejemplos de cantidades de dosis para un ser humano adulto son de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que se puede administrar en una sola dosis o como dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Los intervalos de dosis preferidos para seres humanos son de alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg una vez por día y, con mayor preferencia, de 2 mg a alrededor de 6 mg una vez por día. Se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, con máxima preferencia, especies de mamíferos, tales como seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos y similares, que padecen los trastornos antes mencionados.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con cada uno y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de los trastornos antes indicados u otros trastornos, que incluyen los siguientes: Otros agentes antiarrítmicos, tales como los agentes de la clase I (por ejemplo, propafenone), los agentes de la clase II (por ejemplo, carvediol y propranolol), los agentes de la clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilide,

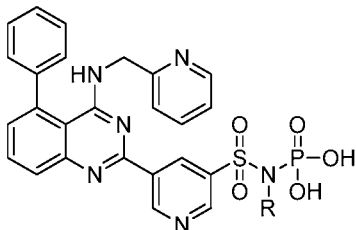
amiodarone, azimilide y ibutilide), los agentes de la clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serraline y tropsetron), y dronedarone; bloqueadores del canal de calcio (tipo L y tipo T), tales como diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mybefradil; inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2), tales como aspirina, indomethacin, ibuprofeno, piroxicam, naproxen, CELEBREX®, VIOXX® y NSAID; agentes antiplaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatide y tirofiban), antagonistas de P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidine y CS-747), antagonistas de P2Y₁, antagonistas del receptor de thromboxane (por ejemplo, ifetroban), aspirina, e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamole) con o sin aspirina; diuréticos, tales como chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ácido etacrínico, tricrynafén, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrenene, amiloride y spironolactone; agentes antihipertensivos, tales como bloqueadores adrenérgicos alfa, bloqueadores adrenérgicos beta, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de A II (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos descritos en las patentes estadounidenses Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista de ET/All dual (por ejemplo, compuestos descritos en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE dual) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos y combinaciones de esos agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos, tales como activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores de XIa, inhibidores de trombina (por ejemplo, hirudin y argatroban), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de α 2-antiplasmina, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de plasminógeno/estreptoquinasa anisólada, y activadores de plasminógeno de las glándulas salivales o animales; anticoagulantes, tales como warfarina y heparinas (que incluyen heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, tales como enoxaparin y dalteparin); inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como pravastatin lovastatin, atorvastatin, simvastatin, NK-104 (también conocido como itavastatin, nisvastatin o nisbastatin) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatin, atavastatin o visastatin); otros hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes, tales como inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos y secuestrantes del ácido biliar (por ejemplo, QUESTRAN®); agentes antiproliferativos, tales como ciclosporina A, TAXOL®, FK 506 y adriamycin; agentes antitumorales, tales como TAXOL®, adriamycin, epothilones, cisplatín y carboplatín; agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformin), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbose), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinide), sulfonilureas (por ejemplo, glimepiride, glyburide y glipizide), combinaciones de biguanide/glyburide (es decir, GLUCOVANCE®), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazone, rosiglitazone y pioglitazone), agonistas PPAR-gamma, inhibidores de α P2 e inhibidores de DP4; miméticos tiroideos (que incluyen antagonistas del receptor tiroideo) (por ejemplo, thyrotropin, polythyroid, KB-130015 y dronedarone); antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como spironolactone y eplerinone; secretagogos de la hormona del crecimiento; agentes contra la osteoporosis (por ejemplo, alendronate y raloxifene); agentes para la terapia de reemplazo hormonal, tales como estrógeno (que incluye estrógenos conjugados en premarina) y estradiol; antidepresivos, tales como nefazodone y sertraline; ansiolíticos, tales como diazepam, lorazepam, buspirone e hydroxyzine pamoate; anticonceptivos orales; agentes antiulcerosos y contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico, tales como famotidine, ranitidine y omeprazole; agentes contra la obesidad, tales como orlistat; glucósidos cardíacos que incluyen digitalis y ouabain; inhibidores de fosfodiesterasa que incluyen inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de la proteína tirosina quinasa; agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como prednisone y dexamethasone; y otros agentes antiinflamatorios, tales como ENBREL®. Las combinaciones pueden estar coformuladas o en forma de kits envueltos para proporcionar dosis adecuadas para la coadministración.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determine un experto en el estado de la técnica.

Si bien en esta descripción se hizo énfasis en modalidades particulares, será evidente para las personas del oficio de nivel medio que se pueden usar variaciones de los compuestos que se prevé que la descripción se pueda poner en práctica de maneras distintas a las que se describen específicamente en la presente. En consecuencia, esta descripción abarca todas las modificaciones incluidas en el espíritu y el alcance de la descripción, como se definen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por que tiene la Fórmula estructural I

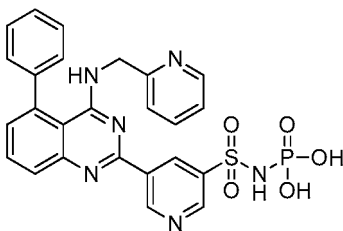


Fórmula I

en donde R es H o -PO₃H, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es H o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

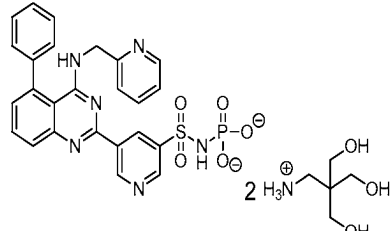
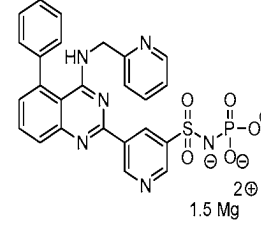
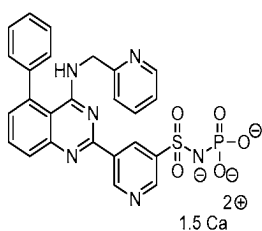
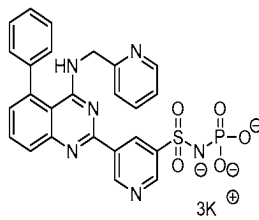
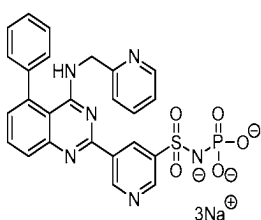
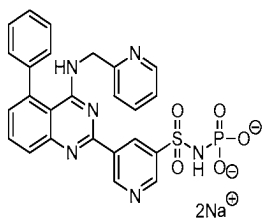
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la Fórmula estructural II



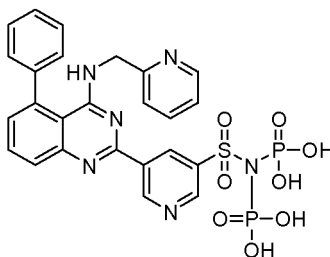
Fórmula II

4. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es un contraión y el contraión es Na⁺, K⁺, Ca⁺², Mg⁺² o NH₃ - CH₂-C(CH₂OH)₃.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:



6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la Fórmula III



Fórmula III

- 5 o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
7. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque también comprende al menos otro agente terapéutico.
9. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia.
- 15 10. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de la arritmia.
11. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el control de la frecuencia cardíaca.