



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 802900 E

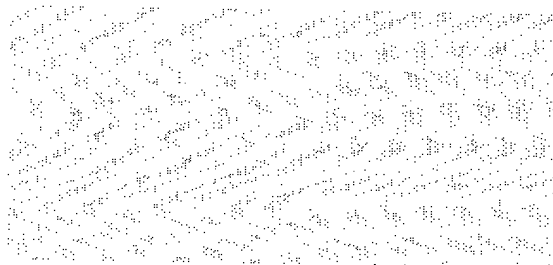
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C311/08 A A61K031/18 B


(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.12.21</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.01.10 US 371533</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.10.29</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.02.16</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 301 HENRIETTA STREET KALAMAZOO, MICHIGAN 49001 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> JACKSON B. HESTER, JR. US KENNETH J. GIBSON US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
--	---

(54) *Epígrafe:* ENANTIÓMEROS S DE METANOSSULFONAMIDAS ANTI-ARRÍTMICOS

(57) *Resumo:*





DESCRIÇÃO

"Enantiómeros S de metanossulfonamidas, anti-arrítmicos"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a metanossulfonamidas enantioméricas (S) seleccionadas, caracterizadas por uma ligação hidroxi-alquilo entre um grupo amino terciário possuindo uma cadeia lateral substituída e um fenilo substituído com metanossulfonamida, úteis como anti-arrítmicos da Classe III. Estas novas metanossulfonamidas enantioméricas prolongam o período refractário efectivo do miocárdio e são muito potentes e estáveis contra o metabolismo. Mais importante, estes compostos anti-arrítmicos da Classe III não têm o efeito lateral indesejável de produzir taquicardia ventricular polimórfica ("PVT").

As drogas anti-arrítmicas actuam sobre as propriedades electrofisiológicas do miocárdio e dos tecidos condutores. Tipicamente, as contracções rítmicas do coração dependem da capacidade do miocárdio e dos tecidos condutores para responder a impulsos eléctricos. Quando a condutividade do músculo do coração e do tecido condutor é alterada por uma oclusão de uma artéria ou por uma doença, é provável uma deterioração cardiovascular possivelmente letal. É portanto desejável tratar as propriedades electrofisiológicas do miocárdio e do tecido condutor para restaurar as contracções rítmicas.

Um modo de restaurar a contracção rítmica é com um agente anti-arrítmico que prolongue selectivamente a duração do potencial de acção e simultaneamente aumente o período refractário das células do coração sem efeito significativo sobre a condução cardíaca. Estas drogas são classificadas como agentes anti-arrítmicos da Classe III. Os anti-arrítmicos da Classe III que têm boa biodisponibilidade e que não afectam outros parâmetros circulatórios tais como a pressão sanguínea e o ritmo cardíaco são continuamente procurados. Os presentes compostos são anti-arrítmicos da Classe III que são adequados para o tratamento de mamíferos que sofrem de desordens ou doença arrítmicas.

Infelizmente, sabe-se que os agentes anti-arrítmicos da Classe III produzem PVT ou *torsades de pointes*, que é uma arritmia induzida por drogas, numa percentagem de pacientes tratados com estes agentes. Esta arritmia potencialmente letal representa uma responsabilidade para esta classe de agentes

anti-arrítmicos. Surpreendentemente, verificou-se que os presentes compostos, apesar de potentes anti-arrítmicos da Classe III, não causam PVT num modelo animal para esta arritmia. Isto constitui um enorme avanço na preparação de um anti-arrítmico da Classe III sem o grave efeito lateral que é a PVT.

A biodisponibilidade é uma característica importante de qualquer droga. Infelizmente, com compostos semelhantes aos presentes compostos, tais como os revelados em U.S. 5 155 268, a biodisponibilidade é prejudicada por um rápido metabolismo da cadeia lateral amino. A presente invenção resolve este problema, como previamente revelado no PCT WO 91/01299, substituindo a cadeia lateral com pelo menos um átomo de flúor para evitar o rápido metabolismo e assim aumentar a biodisponibilidade.

DECLARAÇÃO DE INFORMAÇÃO REVELADA

Os presentes compostos estão de um modo geral relacionados com os compostos descritos na Patente Europeia No. 0164865, que podem ser utilizados como intermediários para a preparação dos presentes compostos; e no PCT WO 91/01299 que não revela a forma enantiomérica S vantajosa dos presentes compostos.

O Pedido de Patente Europeia EP 0134424 revela sais de amónio quaternário de compostos que são isómeros das presentes alcanossulfonamidas.

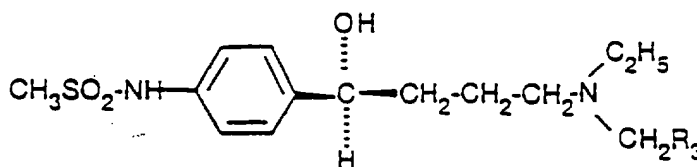
T.K. Morgan, Jr. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 29, 1398 (1986) reporta compostos alcanossulfonamidas com amina terciária.

As Patentes norte-americanas 3 341 584 e 3 478 149 revelam compostos de sulfonamida dos quais alguns podem ser utilizados como intermediários para a preparação dos presentes compostos.

Outras Patentes norte-americanas, com exemplos de compostos contendo sulfonamida e actividade anti-arrítmica, são 4 507 320 de DeMarinis *et al.*, 4 569 801 e 4 596 827 de Molloy *et al.* e 3 574 741 de Gould *et al.*

SUMÁRIO DA INVENÇÃO


Num aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I, onde o carbono assimétrico do álcool tem configuração absoluta (S), a seus enantiómeros noutros carbonos assimétricos ou a seus sais farmacologicamente aceitáveis.



A fórmula I é definida onde R_3 é um alquilo C_{1-9} substituído com um átomo de flúor.

Noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento de arritmia cardíaca em mamíferos compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis. Uma quantidade eficaz é de cerca de 0,01 a cerca de 300 mg. Preferivelmente, o composto é administrado numa forma de dosagem unitária para administração oral, sublingual, transdérmica ou parentérica.

Os compostos de fórmula I são geralmente preparados em preparações ou composições farmacêuticas para administração terapêutica a pacientes que sofrem de arritmia cardíaca. Os compostos são classificados como compostos anti-arrítmicos da Classe III que são agentes que prolongam selectivamente a duração do potencial de acção e simultaneamente aumentam o período refractário de células do coração sem efeitos significativos sobre a condução cardíaca. De modo vantajoso, os compostos de fórmula I não causam PVT.



DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Descrevem-se alcanossulfonilidas enantioméricas (S) que prolongam o período refractário efectivo do miocárdio e são úteis para o tratamento de arritmias cardíacas em mamíferos sem o efeito lateral de PVT. Os compostos da presente invenção são representados pela fórmula estrutural I, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. A fórmula I é definida onde R_3 é um alquilo C_{1-9} substituído com um átomo de flúor.

Tipicamente, compostos semelhantes aos aqui descritos sofrem do efeito lateral indesejável da PVT, que é eliminado pela utilização da preparação enantiomérica (S). A biodisponibilidade é também aumentada devido às substituições na cadeia lateral que evitam vantajosamente o rápido metabolismo e assim aumentam a utilidade terapêutica dos compostos.

Um "alquilo" é uma cadeia de carbonos, linear ou ramificada, contendo o número de átomos de carbono designado, tal como C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-10} , etc. Um alquilo "substituído" é uma cadeia de carbonos, linear ou ramificada, possuindo um átomo de hidrogénio substituído por outro grupo químico tal como um átomo de flúor.

"Sais farmacologicamente aceitáveis" são sais de adição de ácido que podem ser preparados por qualquer meio reconhecido na arte. Os sais de adição de ácido típicos incluem cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, fosfato, acetato, propionato, lactato, maleato, malato, succinato, tartarato, ciclo-hexanossulfamatos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, toluenossulfonatos, fumaratos e outros contra-íons farmacologicamente aceitáveis para aminas.

Os compostos de fórmula I são utilizados para o tratamento de arritmia sempre que é indicada uma droga anti-arrítmica da Classe III. Os compostos e composições de fórmula I são administrados numa quantidade terapêuticamente eficaz que é uma quantidade suficiente para controlar a arritmia num hospedeiro a ser tratado tal como mamíferos incluindo humanos. Tipicamente, os agentes anti-arrítmicos de fórmula I são utilizados em dosagens unitárias de 0,01 a 300 mg em preparações injectáveis ou orais. Preferivelmente, os compostos de fórmula I são utilizados em dosagens unitárias de 0,001 a 10 mg/kg para administração por vias oral, sublingual, transdérmica ou parentérica tal como injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa.



A dose particular de composto administrado de acordo com a presente invenção será evidentemente determinada pelas circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo o composto administrado, a via de administração, a arritmia particular a tratar e considerações semelhantes.

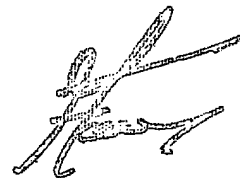
Os compostos de fórmula I podem ser formulados em preparações farmacêuticas típicas para administração oral ou parentérica. Por exemplo, o composto de fórmula I pode ser formulado numa composição por mistura com qualquer dos vários diluentes e transportadores farmacêuticos adequados tais como lactose, sacarose, amido em pó, celulose, sulfato de cálcio, benzoato de sódio e semelhante. Estas formulações podem ser prensadas em comprimidos ou podem ser encapsuladas em cápsulas de gelatina para uma administração oral conveniente.

Uma cápsula de gelatina adequada para administração oral pode conter, por exemplo, um composto de fórmula I numa quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg. Esta formulação pode ser administrada oralmente com a frequência necessária dependendo da condição e do paciente particulares a tratar.

Para administração parentérica, um composto de fórmula I pode ser formulado para administração intramuscular ou intravenosa. No caso de tratamento de um paciente que sofre de uma grave arritmia cardíaca, pode ser desejável administrar o composto de fórmula I por infusão intravenosa de modo a efectivar uma conversão rápida para um ritmo cardíaco normal. Esta condição normal pode ser então mantida por administração oral.

As composições de acordo com a presente invenção podem também incluir formas de dosagem oral de libertação sustentada e formas de dosagem de libertação controlada, através das quais o efeito da dosagem é obtido através da pele. Estas composições são conhecidas do perito ou podem ser determinadas por experiências normais a partir de composições conhecidas tais como cremes, geles, pastas ou líquidos. São compostos transdérmicos típicos o polietilenoglicol, a triacetina, o carbonato de propilo, o etanol e o miristato de isopropilo.

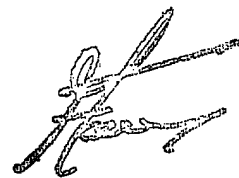
Os compostos de fórmula I podem ser combinados com outros agentes anti-arrítmicos possuindo o mesmo mecanismo de acção ou mecanismos de acção diferentes. Por exemplo, as combinações podem incluir agentes anti-arrítmicos da Classe I, tais como quinidina, tocainida, lidocaína ou semelhantes; agentes



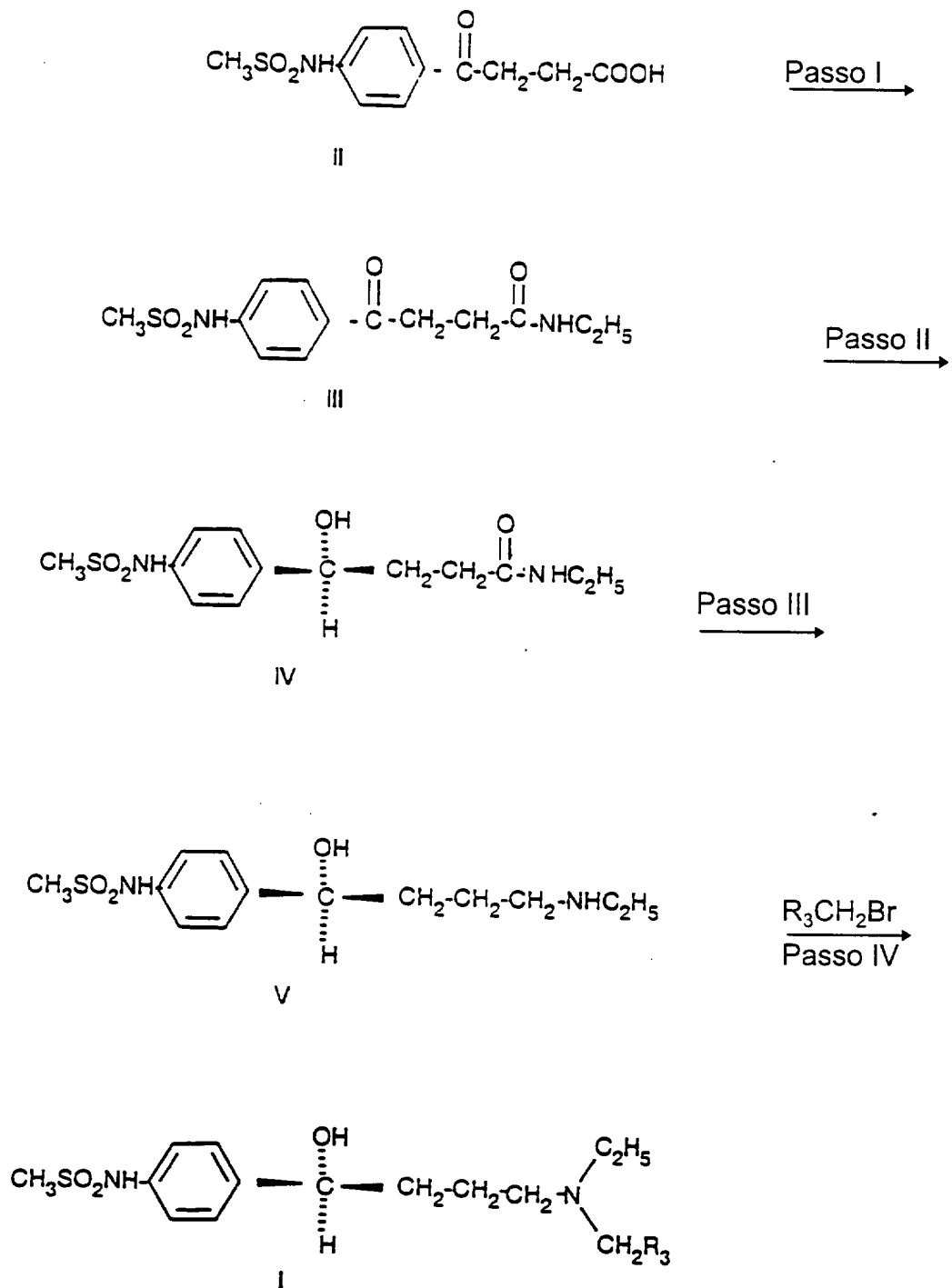
anti-arrítmicos da Classe II, tais como, propanolol, sotalol, atenolol ou semelhantes; agentes anti-arrítmicos da Classe III tais como clofilio, sotalol, amiodarona e meobentina; e agentes anti-arrítmicos da Classe IV tais como verapamil ou diltiazem.

Os compostos de fórmula I, tais como os mostrados nos Exemplos 1, 2 ou 3, são preparados como se segue. São descritos exemplos de materiais de partida adequados nas Patentes Europeias 0 164 865 e 0 233 051, nas Patentes norte-americanas 3 341 584, 3 478 149, todas aqui incorporadas por referência.

De acordo com o Esquema 1, no Passo I, ácido (4-metanossulfonilamino)- γ -oxobenzenobutanóico (II, preparado como descrito em EP 164 865) é convertido na N-etilamida (III). Podem-se utilizar para este fim reagentes *standard* que formam amidas tais como diciclo-hexilcarbodiimida ou preferivelmente clorofornato de isobutilo. No Passo II, a cetona de III é reduzida com o reagente quiral (-)-B-clorodiisopinocanfenilborano em tetra-hidrofurano. A reacção é realizada abaixo de 0°C e preferivelmente de -25° a -35°C. Utiliza-se um tratamento não aquoso para facilitar o isolamento do produto solúvel em água. Obtém-se o enantiómero (S)-(-) do álcool quiral. A purificação deste álcool por recristalização em acetonitrilo, metanol, etanol, éter *terc*-butilmetílico ou suas misturas origina IV com elevada pureza enantiomérica. No Passo III, a amida de IV é reduzida com hidreto sódico de bis(2-metoxietoxi)alumínio em tetra-hidrofurano a 24°C. Emprega-se um tratamento não aquoso neutro para facilitar o isolamento do produto (V) solúvel em água. A alquilação de V com brometos de alquilo apropriadamente substituídos (R_3CH_2Br) para obter os compostos (I) da presente invenção é realizada no Passo IV. As condições preferidas para esta reacção empregam acetonitrilo como solvente e bicarbonato de sódio fracamente básico para neutralizar o brometo de hidrogénio gerado pela reacção. A reacção é usualmente realizada à temperatura de refluxo (81°C).



ESQUEMA 1





Os compostos de fórmula I foram avaliados quanto à actividade electrofisiológica num sistema de tecidos cardíacos de coelho perfusados, isolados. O método utilizado foi o seguinte:

Coelhos Brancos da Nova Zelândia de ambos os sexos (1,5-2,0 kg) foram anestesiados e removeram-se os seus corações. Imergiu-se o coração em perfusado gelado enquanto se isolaram a aurícula direita (AD), os músculos papilares (PAP) e tiras do músculo ventricular direito (VD). Oxigenou-se continuamente o perfusado com 95% de oxigénio e 5% de dióxido de carbono, e este continha as seguintes concentrações em mM: NaCl, 118,0; KCl, 5,4; NaHCO₃, 25,0; MgCl₂, 1,2; KH₂PO₄, 1,0; CaCl₂, 2,4; glucose, 110,0 e ácido pirúvico, 2,0. Durante condições hipóxicas o perfusado foi exposto a uma mistura de 83% de azoto, 10% de dióxido de carbono e 7% de oxigénio. O pH durante a normoxia foi de aproximadamente 7,4 e desceu para aproximadamente 7,2 durante condições hipóxicas.

Os tecidos foram montados individualmente num suporte de plexiglas contendo eléctrodos de platina de estimulação e suspenderam-se num banho de 100 ml mantido a 30°C por uma bomba de circulação de calor. Fixaram-se todos os tecidos através de sutura de seda num transdutor de deslocamento de forças e aplicou-se uma pré-carga dependente do tecido de 500-1000 mg. Deixaram-se contrair espontaneamente as AD. Estimularam-se os VD e os PAP com um limiar de 2X com pulsos rectangulares de 4 ms a uma frequência de 1 e 3 Hz. (O incremento em percentagem das medições do período refractário efectivo sobre o controlo são ERP1 e ERP3, as medições do tempo de condução são CT1 e CT3). Entre medições estimularam-se os tecidos com um passo de repouso de 2 Hz. Cada tecido serviu como o seu próprio controlo de linha de base e aguardou-se um período de equilíbrio de duas horas antes das experiências. Durante este período mudou-se o perfusado em cada 10-15 minutos.

As soluções de trabalho das drogas foram preparadas dissolvendo as drogas em água destilada e uma gota de NaOH/ml para auxiliar a dissolução (pH 9,4).

As medições foram realizadas em cada conjunto de tecidos após exposição a 10⁻⁷, 10⁻⁶ ou 10⁻⁵ M de droga durante 15 minutos; e 10⁻⁵ M de droga sob condições hipóxicas durante 15 minutos.



A automaticidade (RATE), a força de contracção (FOC) e o limiar foram medidos directamente num polígrafo. O ERP de tecidos cardíacos, por definição, é o mais longo intervalo de acoplamento entre o impulso básico (S1) e o impulso prematuro (S2) que não se consegue propagar através do tecido. O estímulo S2 foi introduzido após cada oito S1, o que permitiu tempo para a estabilização da capacidade refractária. As medições do período refractário foram realizadas através de um circuito temporizador digital. O limite de resolução para estas medições do período refractário era de aproximadamente 6 ms. As medições do tempo de condução (TC) foram registadas directamente em ms colocando cuidadosamente um eléctrodo bipolar de prata revestido com *teflon* contra a superfície do endocárdio da tira de VD sendo o electrocardiograma resultante exibido num osciloscópio. Um aumento de TC é equivalente a uma diminuição na velocidade de condução.

Os exemplos de compostos de fórmula I avaliados deste modo estão coligidos na Tabela I. Uma medição de actividade anti-arrítmica da Classe III destes compostos é indicada pelo aumento em percentagem do período refractário efectivo de músculo papilar de coelho determinado como taxas de andamento de 1 e 3 Hz (ERP1 e ERP3). Os dados correspondentes para ibutilida, um composto da Patente norte-americana 5 155 268, são mostrados para comparação.

Os compostos de fórmula I foram avaliados quanto à sua capacidade para produzir despolarizações imediatamente seguintes (EAD) e taquicardia ventricular polimórfica (PVT) em coelhos tratados com metoxamina. O método utilizado foi o seguinte:

Pré-trataram-se coelhos Brancos da Nova Zelândia macho (2,5-3,5 kg) com sulfato de morfina subcutâneo (5 mg/kg), 30 minutos antes da anestesia. Induziu-se a anestesia por infusão de α -cloralose (90-120 mg/kg) através da veia marginal de uma orelha ao longo de um período de 20 a 30 minutos. Realizou-se uma traqueotomia e manteve-se o coelho a respirar com ar ambiente (5-6 cc/kg) utilizando um ventilador para animais pequenos (Columbus Instruments, Columbus, OH). A taxa de respiração e o volume pulmonar foram ajustados e foi administrado um suplemento de oxigénio para manter os gases sanguíneos arteriais e o pH dentro das gamas fisiológicas normais. Colocaram-se os cateteres numa veia jugular e numa artéria carótida para administração de drogas, e medição da pressão arterial, respectivamente. Introduziu-se um cateter de potencial de acção monofásica 4 French, através de uma veia jugular para monitorização de duração

de potencial de acção monofásica ventricular direita que foi medido a 90% de repolarização (MAPD₉₀). Monitorizaram-se ao longo de todas as experiências a pressão sanguínea arterial e o ECG de sonda II.

Todos os registos foram obtidos num registrator multicanal (Gould ES 2000, Cleveland, OH) e as experiências foram registadas continuamente numa fita magnética de FM (TEAC 501, Montebello, CA) para subseqüentes visionamento e análise.

Após preparação experimental, deixaram-se os coelhos equilibrar durante 10 minutos antes das medições da linha de base do ritmo cardíaco, da pressão sanguínea aórtica e do intervalo DTc. Durante o período de equilíbrio, monitorizaram-se os potenciais de acção monofásica e ajustou-se o cateter para produzir potenciais de acção com uma amplitude estável. Após as medições da linha de base, infundiu-se metoxamina agonista α_1 a um caudal de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ num volume de infusão de 12,0 ml/h. Após 15 minutos de administração de metoxamina, iniciou-se infusão intravenosa de solução salina (controlo de veículo) ou de um agente da Classe III. Todos os agentes foram administrados na forma de infusão contínua ao longo de um período de 1 hora. As medições do ritmo cardíaco, da pressão sanguínea aórtica, do intervalo QTc (como definido abaixo) e de MAPD₉₀, foram repetidas em vários pontos temporais durante a administração da droga para proporcionar uma relação de resposta à dose. Monitorizaram-se também o QTc e MAPD₉₀, para assegurar que tinham sido atingidos os efeitos máximos da Classe III sobre estes parâmetros.

Mediu-se também a dose total acumulada na primeira incidência de PVT. As arritmias de repolarização eram caracterizadas como despolarizações logo após e extra-sístoles durante repolarização que produziam extra-sístoles em ECG de sonda II. Considerou-se que tinha ocorrido PVT quando se observaram 3 ou mais extra-sístoles repetidas estreitamente acopladas com uma morfologia de QRS de torção ou rotação.

Adquiriram-se metoxamina.HCl e α -cloralose de Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. O sulfato de morfina foi obtido de Eli Lilly Co., Indianapolis, IN.

Corrigiram-se os intervalos QT quanto a alterações de ritmo cardíaco utilizando a fórmula $QTc = QT/\text{raiz quadrada do intervalo R-R}$. Compararam-se as EAD entre grupos de tratamento com amplitudes de potencial de acção monofásica



(APA) estáveis que estão reportados como uma percentagem da APA.

Coligiram-se os exemplos de compostos de fórmula I avaliados deste modo na Tabela II. Uma medição de actividade anti-arrítmica da Classe III é indicada por um aumento de QTc e MAPD₉₀. O potencial pro-arrítmico é indicado pela incidência e magnitude das EAD e pela razão da incidência de PVT relativamente ao número total de animais testados. Os dados correspondentes à ibutilida, um composto da Patente norte-americana 5 155 268, e dos exemplos de formas racémicas (R,S) (compostos de PCT WO 91/01299) são apresentados para comparação.

Tabela 1

<u>Exemplo #</u>	<u>R₃</u>	<u>ERP₁[*]</u> <u>(SE)¹</u>	<u>ERP₃^{**}</u> <u>(SE)¹</u>
1	(CH ₂) ₅ CH ₂ F	43,5 (18,5)	26,1 (21,3)
2	(CH ₂) ₄ CH(F)CH ₃	43,5 (8,8)	8,7 (8,9)
3	(CH ₂) ₄ C(CH ₃) ₂ F	21,4 (3,9)	25,4 (13,7)
Ibutilida ²	(CH ₂) ₆ CH ₃	18,0 (4,1)	15,8 (2,0)

* aumento percentual do período refractário efectivo sobre os valores de controlo medido com uma concentração de droga de 10⁻⁵ M e uma taxa de andamento de 1 Hz.

** aumento percentual do período refractário efectivo sobre os valores de controlo medidos com uma concentração de droga de 10⁻⁵ M e uma taxa de andamento de 3 Hz.

¹ Erro padrão da média

² Não é um composto de acordo com a invenção, US 5 155 268

(Segue Tabela 2)



TABELA 2

Ex. No.	QTc ^a	MAPD ₉₀ ^c	EAD ^d	PVT ^e
1	+112(1) ^b	+70(1) ^b	0	0/16
2	+119(0,25)	+88(1)	0	0/16
3	+82(1)	+75(3)	0	0/16
(R,S) 1 ^g	+143(0,5)	+128(1)	52(0,5) ^b	1/6(2) ^f
(R,S) 2 ^h	+166(0,25)	+141(0,25)	63(1)	3/6(0,2)
(R,S) 3 ⁱ	+136(0,25)	+96(1)	35(0,25)	1/6(0,2)
ibutilida ^j	+95(10)	+114(10)	15(4)	2/16(1)

^a Aumento máximo do intervalo QTc (ms) a partir da linha de base da infusão de metoxamina.

^b Dose total acumulada (mg/kg) de composto de teste quando é medido este valor.

^c Aumento máximo da duração do potencial de acção monofásica ventricular (ms), a partir da linha de base da infusão de metoxamina, medido a 90% de repolarização.

^d Grandeza da amplitude de despolarização imediatamente seguinte máxima como percentagem da amplitude do potencial de acção monofásica (APA).

^e Razão do número de animais que desenvolveram taquicardia ventricular polimórfica relativamente ao número total de animais avaliados.

^f Dose total acumulada na primeira incidência de PVT.

^g Forma racémica do Exemplo 1 para comparação; não é um composto da presente invenção.

^h Forma racémica do Exemplo 2 para comparação; não é um composto da presente invenção.

ⁱ Forma racémica do Exemplo 3 para comparação; não é um composto da presente invenção.

^j Composto para comparação; não é um composto da presente invenção.

Exemplo 1 (E)-2-butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(7-fluoro-heptil)amino]-1-hidroibutil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1)

Passo I. N-Etil- γ -oxo-4-(metanossulfonilamino)benzenobutanamida

Tratou-se uma suspensão agitada de ácido 4-((metanossulfonil)amino)- γ -oxobenzenobutanóico (descrito em EP 164 865) (20 g, 0,0737 mol) em THF (600 ml), com 13,7 ml (0,098 mol) de trietilamina e arrefeceu-se a -12°C num banho de gelo-metanol. Tratou-se esta mistura gota a gota com clorofornato de isobutilo (12,7 ml, 0,098 mol) e manteve-se a -12°C durante 1,5 horas. Adicionou-se então gota a gota uma solução de etilamina (4 g, 0,089 mol) e trietilamina (13,7 ml, 0,098 mol) em THF (173 ml). Manteve-se a mistura a -12°C durante 3 horas e verteu-se em 780 ml de HCl 1 N gelado. Fez-se borbulhar azoto através desta mistura para remover o THF. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com NaHCO_3 aquoso e água e secou-se *in vacuo* para obter 14,27 g de

produto bruto. Obteve-se produto adicional (4 g) por extracção do filtrado ácido com EtOAc. Lavou-se o produto combinado, com MeOH, e secou-se para obter 13,75 g de N-etil- γ -oxo-4-((metanossulfonil)amino)benzenobutanamida. Recristalizou-se a amostra analítica em acetonitrilo e esta tinha p.f. 210-213°C. Anal. calc. para $C_{13}H_{18}N_2O_4S$: C, 52,34; H, 6,08; N, 9,39; S, 10,75. Encontrado: C, 52,02; H, 6,26; N, 9,28; S, 10,63.

Passo II. (S)-(-)-N-Etil- γ -hidroxi-4-(metanossulfonilamino)benzenobutanamida

Arrefeceu-se uma solução agitada do produto do Passo I (490,1 g, 1,64 mol) em THF (4 l), sob azoto, de -30°C a -35°C, e tratou-se durante 1,5 horas com uma solução de (-)-B-clorodiisopinocanfeilbovano (920 g, 2,86 mol) em THF (2 l). Agitou-se a mistura a -25°C durante 3,5 horas, altura em que a reacção ficou completa como verificado por TLC com MeOH a 10%- CH_2Cl_2 em sílica gel. Tratou-se então com dietanolamina (600 ml) enquanto se aqueceu a 0°C. Manteve-se esta mistura a 0-10°C durante 10 minutos e à temperatura ambiente (24°C) durante 18 horas. Concentrou-se a mistura resultante numa pasta enquanto se adicionava MeOH para deslocar o solvente residual. Misturou-se o concentrado com MeOH e lavou-se com heptano. Concentrou-se a solução em MeOH num óleo que foi cromatografado sobre sílica gel com misturas de MeOH e CH_2Cl_2 contendo 0-10% de MeOH. Misturou-se uma solução do produto resultante em acetonitrilo com éter *terc*-butilmetílico e deixou-se cristalizar a 0°C para obter o produto do título: p.f. 137-138°C; $[\alpha]_D^{24}$ -16° (c 0,95, EtOH); Anal. calc. para $C_{13}H_{20}N_2O_4S$: C, 51,98; H, 6,71; N, 9,33; S, 10,68. Encontrado: C, 51,88; H, 6,82; N, 9,10; S, 10,53.

A pureza quiral do produto do título foi determinada deixando primeiro uma amostra em acetonitrilo reagir com 1-naftilisocianato e depois analisando o produto derivatizado por HPLC numa coluna de D-fenilglicina covalente Pirkle. Era 99,5% de enantiómero (-) puro.

Passo III (S)-(-)-N-[4-[4-(Etilamino)-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida

Misturou-se uma solução a 65% de hidreto sódico de bis(2-metoxietoxi)alumínio em tolueno (44 ml, 0,146 mol) com THF (100 ml) sob azoto e tratou-se a mistura agitada, em porções, durante 2 horas, com uma suspensão do produto do Passo II (11,45 g, 0,0381 mol) em THF (360 ml). Uma reacção exotérmica aumentou a temperatura da mistura reaccional para 34°C durante esta adição. Manteve-se a mistura à temperatura ambiente (24°C) durante 18 horas, arrefeceu-se para 8°C e tratou-se, gota a gota, durante 10 minutos, com H_2SO_4 6 M (3 ml). Removeu-se o banho de arrefecimento e tratou-se a mistura com H_2SO_4 6 M



adicional (19 ml) durante 2 horas; o pH da mistura era de 10. Tratou-se esta mistura com MeOH (150 ml) e agitou-se durante 2,5 horas. Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com MeOH a 10%-CH₂Cl₂ (800 ml). Concentrou-se o filtrado combinado e cristalizou-se o resíduo em EtOH obtendo-se 5,28 g do produto do título: p.f. 168-170°C; [α]_D -20° (c 0,85, MeOH); Anal. calc. para C₁₃H₂₂N₂O₃S: C, 54,51; H, 7,74; N, 9,78; S, 11,20. Encontrado: C, 54,32; H, 7,52; N, 9,96; S, 11,05.

Passo IV 1-Bromo-7-fluoro-heptano

Arrefeceu-se num banho de gelo, sob azoto, uma solução agitada de 7-bromo-1-heptanol (1,53 g, 7,85 mmol) em 2,5 ml de CCl₄, e tratou-se com 2,25 ml (17,0 mmol) de DAST; tapou-se o frasco com uma rolha de *teflon* que se segurou com uma mola de plástico. Agitou-se a mistura no frio durante 30 min. e, após remoção do banho de gelo, à temperatura ambiente. Após 4,5 h ensaiou-se uma alíquota por TLC para mostrar o material de partida que não tinha reagido; adicionaram-se mais 0,7 ml (5,3 mmol) de DAST, tapou-se o frasco e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se a mistura resultante, gota a gota, a 25 ml de gelo/água durante 5 minutos e extractou-se com hexano. Lavaram-se os extractos orgânicos sequencialmente com água, Na₂CO₃ aquoso a 10% e salmoura. Secou-se o extracto reunido (MgSO₄) e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sob pressão sobre 300 ml de sílica gel (230-400) mesh com CH₂Cl₂ a 4%/hexano obtendo-se 0,9 g (53%) de produto, 1-bromo-7-fluoro-heptano: RMN (CDCl₃) δ 1,43 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,37, 4,52 (t, 2H).

Passo V (E)-2-Butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(7-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1)

Manteve-se em refluxo sob azoto, durante 18 horas, uma mistura agitada do produto do Passo III (2,58 g, 0,009 mol), do produto do Passo IV (2,0 g, 0,01 mol), NaHCO₃ em pó (1,68 g, 0,02 mol) e acetonitrilo (80 ml), e depois concentrou-se *in vacuo*. Extractou-se a mistura do resíduo e água com EtOAc. Lavou-se o extracto com água e salmoura, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com MeOH a 6%-NH₄OH a 0,3%-CH₂Cl₂. Lavou-se uma solução do produto assim obtido em EtOAc com água e salmoura, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se para obter 1,92 g (0,00476 mol) de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(7-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida. Misturou-se uma solução deste material em acetona com 0,276 g (0,00238 mol) de ácido fumárico e cristalizou-se o sal resultante em acetona para obter 1,78 g do produto do título: p.f. 126-127°C; [α]_D -15° (c 1,0, EtOH); Anal. calc. para C₂₂H₃₇FN₂O₅S: C, 57,36; H,

8,10; N, 6,08; S, 6,96. Encontrado: C, 57,30; H, 8,08; N, 5,94; S, 6,94.

Exemplo 2 (E)-2-Butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(6-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxi-butil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1)

Passo I ϵ -Lactona do ácido 6-hidroxi-heptanóico

Adicionou-se uma solução de 2-metilciclo-hexanona (11,1 g, 0,099 mol) em clorofórmio (15 ml) durante 20 minutos, sob azoto, a uma suspensão agitada de ácido m-cloroperbenzóico (24,6 g, 0,143 mol) em clorofórmio (250 ml). Após 3 horas e 40 minutos, verteu-se a mistura para bicarbonato de sódio aquoso e extractou-se com cloreto de metileno. Lavou-se o extracto com salmoura, secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se. Destilou-se o resíduo a partir de uma pequena quantidade de K_2CO_3 obtendo-se 9,58 g, p.e. 78-79°C (2,5-3 mmHg) de ϵ -lactona do ácido 6-hidroxi-heptanóico.

Passo II 6-Hidroxi-heptanoato de etilo

Tratou-se uma solução de 6-metil- ϵ -caprolactona, o produto do Passo I (18,94 g, 0,148 mol) em 65 ml de EtOH absoluto, com 0,8 ml de H_2SO_4 conc., agitou-se à temperatura ambiente durante 7 horas e concentrou-se *in vacuo*. Tratou-se o resíduo com gelo e neutralizou-se com $NaHCO_3$ diluído. Extractou-se a mistura aquosa com Et_2O e lavaram-se os extractos com água e depois com salmoura. Secou-se ($MgSO_4$) o extracto reunido e concentrou-se, obtendo-se 24,38 g de produto bruto. Combinou-se este com o produto de uma reacção prévia e destilou-se para obter 18,45 g, p.e. 96°C (2,2 mmHg) e 6,73 g, p.e. 91°C (0,8 mmHg) do produto do título.

Passo III 6-Fluoro-heptanoato de etilo

Arrefeceu-se a -72°C, num banho de acetona-gelo seco, uma solução do produto do Passo II (18,4 g, 0,106 mol) em 200 ml de CH_2Cl_2 , sob azoto, e tratou-se gota a gota com uma solução de 30 ml (0,225 mol) de Et_2NSF_3 (DAST) em CH_2Cl_2 (195 ml) ao longo de 1 hora. Agitou-se a mistura a -72°C durante 1 hora e depois durante 2 horas enquanto se deixava a mistura aquecer para 5°C (por adição periódica de acetona ao banho). Manteve-se a mistura a 5°C durante 15 minutos e depois verteu-se numa mistura de 600 ml de Na_2CO_3 a 10% e 200 ml de gelo com agitação vigorosa (formação de espuma). O pH da mistura aquosa resultante era de 7. Extractou-se com Et_2O ; lavaram-se os extractos com água e salmoura, secaram-se ($MgSO_4$) e concentraram-se. Destilou-se o resíduo obtendo-se 7,16 g (38,5%) do produto do título, p.e. 76-78°C (5,8 mmHg); RMN ($CDCl_3$) δ 1,26 (m, 4,5H), 1,35 (d, 1,5H), 1,57 (m, 6H), 2,32 (t, 2H), 4,13 (q, 2H),



4,57, 4,72 (m, 1H).

Passo IV 6-Fluoro-1-heptanol

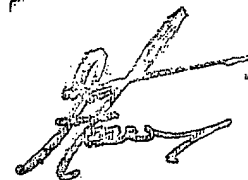
A uma mistura de 3,64 g (0,096 mol) de LiAlH_4 em 200 ml de Et_2O , sob N_2 , a 4°C , adicionou-se uma solução do produto do Passo III (10,4 g, 0,059 mol) em 35 ml de Et_2O , ao longo de 45 minutos. Agitou-se a mistura no frio durante 15 minutos e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 100 minutos. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e tratou-se gota a gota, durante 40 minutos, com 35 ml de Na_2SO_4 aquoso saturado; adicionaram-se mais 200 ml de Et_2O e após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, filtrou-se a mistura através de um leito de Na_2SO_4 . Lavou-se bem o bolo de filtração com Et_2O e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Destilou-se o resíduo para obter 4,8 g (60,7%) do produto do título, p.e. $85-87^\circ\text{C}$ (9,2 mmHg), que, por RMN se verificou estar ligeiramente contaminado com um alceno, e 0,58 g (7,3%) de produto limpo; p.e. $85-87^\circ\text{C}$ (9,2 mmHg); RMN (CDCl_3) δ 1,27, 1,35 (d, 3H), 1,55 (m, 9H), 3,65 (t, 2H), 4,58, 4,73 (m, 1H).

Passo V 1-Bromo-6-fluoro-heptano

Arrefeceu-se num banho de gelo uma solução de trifenilfosfina (10,32 g, 0,0393 mol) e do produto do Passo IV (4,8 g, 0,0358 mol) em 75 ml de benzeno, sob azoto, e tratou-se em porções, ao longo de 40 minutos, com 7,0 g (0,0393 mol) de N-bromo-succinimida. Agitou-se a mistura no frio durante 20 minutos e à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Verteu-se esta mistura para 250 ml de pentano, removeu-se um precipitado por filtração e concentrou-se o filtrado à temperatura ambiente *in vacuo*. Tratou-se o resíduo com 300 ml de pentano, arrefeceu-se a mistura, removeu-se um sólido por filtração e concentrou-se o filtrado para 100 ml. Arrefeceu-se e removeu-se um sólido por filtração. Concentrou-se o filtrado à temperatura ambiente *in vacuo*. Tratou-se o resíduo com 200 ml de Et_2O e lavou-se a solução com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 5%, NaOH 0,5 N e depois com salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se *in vacuo* à temperatura ambiente para obter 6,6 g (93,6%) do produto do título: RMN (CDCl_3) δ 1,22, 1,28 (d, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,57, 4,73 (m, 1H).

Passo VI (E)-2-Butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(6-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1)

Manteve-se em refluxo sob azoto, durante 18 horas, uma mistura agitada do produto do Exemplo 1, Passo III (2,58 g, 0,009 mol), do produto do Passo V (2,0 g, 0,01 mol), NaHCO_3 em pó (1,68 g, 0,02 mol) e acetonitrilo (80 ml), e concentrou-se



in vacuo. Misturou-se o resíduo com água e extractou-se com EtOAc. Lavou-se o extracto com água e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com MeOH a 6%- NH_4OH a 0,3%- CHCl_3 . Lavou-se uma solução do produto resultante em EtOAc com NaHCO_3 saturado, água e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para obter 1,79 g (0,00443 mol) de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(6-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida. Misturou-se uma solução deste material em acetona com 0,257 g (0,00222 mol) de ácido fumárico e cristalizou-se o sal em acetona para obter 1,26 g do produto do título: p.f. 108-111°C; $[\alpha]_D -14^\circ$ (c 1,0, EtOH); Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 57,36; H, 8,10; N, 6,08; S, 6,96. Encontrado: C, 57,27; H, 8,08; N, 6,02; S, 6,90.

Exemplo 3 (S)-(-)-N-[4-[4-[Etil(6-fluoro-6-metil-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]-metanossulfonamida

Passo I Éter 5-cloropentil-2-tetra-hidropiranílico

Tratou-se uma solução agitada de pentametileno-cloro-hidrina (10,0 g, 0,0816 mol) em Et_2O (165 ml), sob azoto, com 3,4-di-hidro-2H-pirano (10,3 g, 0,122 mol) e hidrato de ácido p-toluenossulfónico (0,5 g) e manteve-se à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Lavou-se a mistura com NaHCO_3 aquoso e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se. Destilou-se o resíduo para obter 4,06 g, p.e. 79-82°C (0,1-0,07 mmHg) e 10,54 g, p.e. 82-84°C (0,1-0,07 mmHg) de éter 5-cloropentil-2-tetra-hidropiranílico.

Passo II Éter 6-hidroxi-6-metil-heptil-2-tetra-hidropiranílico

Adicionou-se uma pequena porção de uma solução do produto do Passo I (21,1 g, 0,102 mol) em THF (105 ml), sob azoto, a tiras de magnésio (5,0 g, 0,204 átomos-grama). Aqueceu-se a mistura num banho de óleo a 75-80°C e iniciou-se a reacção por adição de 1,5 ml de uma solução 1 M de 1,2-dibromoetano em THF. Adicionou-se então a restante solução de cloroalcano durante 20 minutos. Manteve-se em refluxo a mistura resultante durante 45 minutos, arrefeceu-se num banho de gelo e tratou-se durante 15 minutos com uma solução de acetona (9,0 ml, 0,123 mol) em THF (95 ml). Manteve-se à temperatura ambiente durante 16 horas, arrefeceu-se num banho de gelo e tratou-se durante 15 minutos com NH_4Cl aquoso saturado (115 ml). Extractou-se a mistura resultante com EtO. Lavou-se o extracto com água e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para obter 30,5 g de produto bruto. A destilação originou 16,77 g de éter 6-hidroxi-6-metil-heptil-2-tetra-hidropiranílico, p.e. 107-115°C (0,07-0,1 mmHg). O espectro de massa CI tinha m/z 231 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Passo III Éter 6-fluoro-6-metil-heptil-2-tetra-hidropiranílico

Adicionou-se uma solução do produto do Passo II (3,97 g, 0,0173 mol) em CH_2Cl_2 (12 ml), sob azoto, durante 4,5 minutos, a uma solução agitada de trifluoreto de dietilaminoenxofre (4,6 ml, 0,0345 mol) em CH_2Cl_2 (12 ml) que tinha sido arrefecida num banho de acetona e gelo seco (-78°C). Manteve-se a mistura no banho durante 15 minutos, aqueceu-se a 0°C durante 10 minutos e misturou-se com Na_2CO_3 aquoso a 10% (60 ml). Extractou-se esta mistura com CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com água, secaram-se (MgSO_4) e concentraram-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com Et_3N a 0,05%- EtOAc a 2,5%-hexano para obter 3,36 g de 6-fluoro-6-metil-heptil-2-tetra-hidropiranílico.

Passo IV 6-Fluoro-6-metil-1-heptanol

Tratou-se uma solução agitada do produto do Passo III (3,34 g, 0,0144 mol) em EtOH absoluto com p-toluenossulfonato de piridínio (0,47 g, 0,00187 mol) e manteve-se sob azoto à temperatura ambiente durante 41 horas. Concentrou-se a mistura e lavou-se o resíduo dissolvido em EtOAc com NaHCO_3 aquoso e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com EtOAc de 5 a 20%-hexano para obter 1,86 g de 6-fluoro-6-metil-1-heptanol.

Passo V 1-Bromo-6-fluoro-6-metil-heptano


Misturou-se uma solução agitada do produto do Passo IV (0,427 g, 0,00288 mol) em benzeno (5,2 ml) com trifenilfosfina (0,83 g, 0,00317 mol) arrefecida num banho de gelo e tratou-se, em porções, durante 26 minutos, com N-bromo-succinimida (0,56 g, 0,00317 mol). Manteve-se a mistura no banho de gelo durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 3,5 horas; diluiu-se então com pentano (20 ml), arrefeceu-se num banho de gelo durante alguns minutos e filtrou-se. Lavou-se o sólido com pentano e concentrou-se o filtrado. Arrefeceu-se uma mistura do resíduo e pentano num banho de gelo durante alguns minutos e filtrou-se de novo. Misturou-se o filtrado com Et_2O e lavou-se sucessivamente com tiosulfato de sódio aquoso a 5% frio, NaOH 0,5 N e salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com EtOAc a 1-3%-hexano para obter 0,440 g de 1-bromo-6-fluoro-6-metil-heptano.

Passo VI (S)-(-)-N-[4-[4-[Etil(6-fluoro-6-metil-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil-
metanossulfonamida

Manteve-se em refluxo uma mistura agitada do produto do Exemplo 1, Passo III (2,0 g, 0,00698 mol), do produto do Passo V (1,62 g, 0,00768 mol), bicarbonato de sódio (1,17 g, 0,0140 mol) e acetonitrilo (60 ml), sob azoto, durante 16 horas, arrefeceu-se e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com MeOH a 5%-NH₄OH a 0,5%-CH₂Cl₂ para obter 2,42 g do produto do título, um óleo. O espectro de massa FAB de alta resolução tinha (M+H)⁺ a m/z 417. Teórica para C₂₁H₃₈FN₂O₃S: 417,2587; medida: 417,2602.

Lisboa, 27. APR 2000

Por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
- O AGENTE OFICIAL -

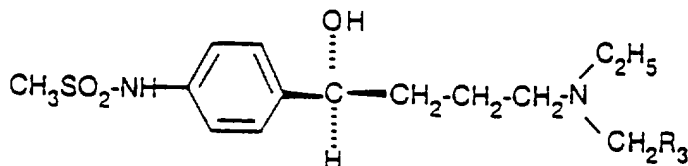


O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Oj. Pr. ind.
Rua dos Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto enantiomérico (S) de fórmula I



ou seus sais farmacologicamente aceitáveis em que:

R₃ é um alquilo C₁₋₉ substituído com um átomo de flúor.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R₃ é um alquilo C₅₋₉ substituído com um átomo de flúor.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 o qual é:

- a) (E)-2-butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(7-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1);
b) (E)-2-butenodioato de (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(6-fluoro-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida (sal 2:1); ou
c) (S)-(-)-N-[4-[4-[etil(6-fluoro-6-metil-heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanossulfonamida .

4. Utilização de um composto de fórmula I ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, na preparação de um medicamento útil no tratamento de arritmia cardíaca em pacientes por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4 onde a referida quantidade eficaz é de cerca de 0,01 a cerca de 300 mg.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 4 onde o referido composto está numa forma de dosagem unitária para administração oral, sublingual, transdérmica ou parentérica.

Lisboa, 27. ABR. 2000

Por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

- O AGENTE OFICIAL -

○ ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Oj. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA