

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 049**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09708682 .1**

96 Fecha de presentación: **15.01.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2238143**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **Compuestos donantes de óxido nítrico**

30 Prioridad:

**07.02.2008 US 6946 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**18.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**18.12.2012**

73 Titular/es:

**NICOX S.A. (100.0%)  
Taissounières HB4 1681 route des Dolines BP  
313  
06560 Sophia Antipolis - Valbonne, FR**

72 Inventor/es:

**ALMIRANTE, NICOLETTA;  
STEFANINI, SILVIA;  
STORONI, LAURA;  
NICOLI, FABIO;  
PADRON, JULIO LAZARO y  
BIONDI, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 393 049 T3**

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

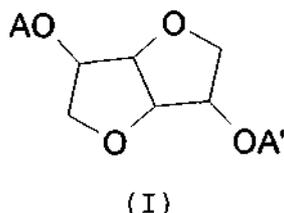
## DESCRIPCIÓN

Compuestos donantes de óxido nítrico

- La invención se refiere a compuestos donantes de óxido nítrico y a composiciones farmacéuticas que los contienen. La invención también proporciona nuevas composiciones que comprenden un compuesto de la invención y al menos un agente terapéutico.
- La invención también se refiere al uso de compuestos donantes de óxido nítrico y sus composiciones para tratar enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, glaucoma, hipertensión ocular, trastornos hepáticos, enfermedades renales, nefropatías, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo óseo, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas, para tratar estados patológicos originados por proliferación celular anómala, enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos, síndrome metabólico, síndrome de Reynold, esclerodermia, distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.
- Los compuestos donantes de óxido nítrico (donantes de NO) son sustancias farmacológicamente activas que, *in vivo* o *in vitro*, liberan NO.
- Los nitratos orgánicos son los donantes de NO usados de forma más común. El trinitrato de glicerilo (GTN, también conocido como nitroglicerina) es el nitrato mejor estudiado, usado principalmente en el alivio agudo del dolor asociado con angina, mientras que otras preparaciones de liberación más lenta, tales como mononitrato de isosorbida (ISMN), se usan para el tratamiento de la angina crónica.
- La principal limitación de los nitratos orgánicos es el desarrollo, bien documentado, de tolerancia con el uso continuo prolongado. El único medio fiable para evitar la tolerancia es incorporar un intervalo sin nitrato en la pauta terapéutica, que puede ser contraproducente para algunas formas de angina y es un claro impedimento al uso de nitratos para el tratamiento de afecciones crónicas (British Journal of Pharmacology (2007) 151, 305-321).
- El otro donante de NO relevante desde el punto de vista clínico usado en la actualidad es nitroprusiato sódico (SNP). El SNP se usa en instalaciones hospitalarias para proporcionar una rápida disminución de la tensión arterial en crisis de hipertensión. El SNP también es el fármaco de elección en estudios clínicos, en los que se le reconoce como el agente de referencia dependiente de NO, aunque vasodilatador no dependiente del endotelio. De particular preocupación con este donante de NO es la posible liberación de cualquiera de los cinco grupos cianuro incorporados en la estructura. De hecho, existen informes aislados de que el uso prolongado de este agente puede estar asociado con casos de cianidosis, si bien es cierto que raramente.
- Otras limitaciones para el uso de SNP son su requerimiento de administración intravenosa, sensibilidad a fotólisis una vez en solución y su considerable potencia, que puede hacer dificultosa la valoración de la dosis.
- Otros procedimientos conocidos de administración de NO incluyen donantes de NO de corta duración solubles, tales como S-nitroso-N-acetil-D,L-penicilamina (SNAP) y la incorporación de donantes de NO en matrices poliméricas. En general, los complejos NO-nucleófilo (por ejemplo, iones diazeniodiolato) y grupos donantes de NO (por ejemplo, S-nitrosotioles) pueden descomponerse de forma espontánea en entornos acuosos, tales como fluidos fisiológicos, liberando NO. Sin embargo, esta rápida descomposición espontánea puede no ser una propiedad favorable para muchas aplicaciones terapéuticas. En general, son más eficaces una menor velocidad de descomposición y una evolución de NO más estacionaria.
- Arzneimittelforschung. 1990 Jan, 40(1):13-18 divulga moléculas híbridas que contienen tanto la estructura parcial de 1,4:3,6-dianhidrohexitol (isohexida) y de glicerol, con grupos éster nitrato en diferentes posiciones. El cribado farmacológico muestra que las nuevas estructuras son mucho menos activas que los compuestos precursores.
- El documento EP 0 361 156 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden como agentes activos un derivado de 1,4-dihidropiridilcarbonilo de nitrato de 1,4:3,6-dianhidrohexitol y 2-mononitrato de isosorbida (2-ISM) o 5-mononitrato de isosorbida (5-ISM) o trinitrato de glicerol (GTN) o 1-mononitrato de glicerol (1-GMN) o 2-mononitrato de glicerol (2-GMN). Estas composiciones tienen un efecto cardiovascular y se pueden usar para tratar enfermedades cardiovasculares, en especial, para prevenir y tratar infarto de miocardio. Los derivados de 1,4-dihidropiridilcarbonilo de nitratos de 1,4:3,6-dianhidrohexitales son donantes de NO híbridos en los que un resto nitrato de 1,4:3,6-dianhidrohexitol está unido a un resto antagonista del calcio del tipo 1,4-dihidropiridina.
- Miller MR et al., British Journal of Pharmacology (2007) 151, 305-321 es una revisión sobre el desarrollo de fármacos donantes de NO y divulga fármacos híbridos de NO en los que un grupo donante de NO está unido a un fármaco determinado. Estos fármacos híbridos de NO mantienen la actividad farmacológica del fármaco precursor y muestra las propiedades beneficiosas adicionales del donante de NO. El grupo donante de NO puede ser un grupo nitrooxi (ONO<sub>2</sub>), un resto S-nitrosotiol o un resto furoxano.
- La invención se refiere a compuestos que son particularmente útiles como donantes de óxido nítrico que tienen un

perfil farmacológico mejorado.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo:

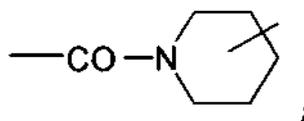


- 5 en la que A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y  $-(X)_s-Y$  con la condición de que al menos uno de A o A' no sea H;

en el que

s es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en:  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{CONH}-$  y  $-\text{SO}_2-$  o



10

Y es

- cadena alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  lineal o ramificada, preferentemente cadena alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , sustituida con uno o dos  $-\text{ONO}_2$ ; o
- alquilenoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o dos grupos  $-\text{ONO}_2$ .

- 15 En una realización preferente Y se selecciona del grupo que consiste en:

1)  $\text{Z-CH}_2\text{-ONO}_2$ ,

en el que Z es un alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  lineal o ramificado, preferentemente un alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado;

2)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$ ,

3)  $(\text{CH}_2)_n\text{-O-CH}^2\text{-R}^1$ , en el que

- 20  $\text{R}^1$  es  $-\text{CH}(\text{ONO}_2)\text{R}^2$ ;  $\text{R}^2$  es  $-\text{CH}_3$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; n es un número entero de 1 a 6;

4)  $\text{Y}^1\text{-R}^3$ ,

en el que

$\text{R}^3$  es  $-\text{CH}(\text{ONO}_2)\text{CH}(\text{ONO}_2)\text{R}^4$ ;

$\text{R}^4$  se selecciona de  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

- 25  $\text{Y}^1$  es  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-(X}^1\text{)}_{0-1}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}$ , en el que  $\text{X}^1$  es  $-\text{O}-$  o  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ; y  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

5)  $\text{Y}^1\text{-CH}(\text{ONO}_2)\text{CH}_2(\text{ONO}_2)$

en el que  $\text{Y}^1$  es como se ha definido antes, con la condición de que cuando s es 0, entonces  $\text{Y}^1$  no sea  $-\text{CH}_2-$ .

- 30 El término "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ " preferentemente "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  o preferentemente  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, iso-amilo, exilo, octilo, y similares.

El término "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ " y "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ " tal como se usa en el presente documento se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que comprenden uno a cuatro o cinco átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, iso-amilo y similares.

El término "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" o "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-), n-butileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), pentileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) y sus isómeros ramificados, n-hexileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) y sus isómeros ramificados, y similares.

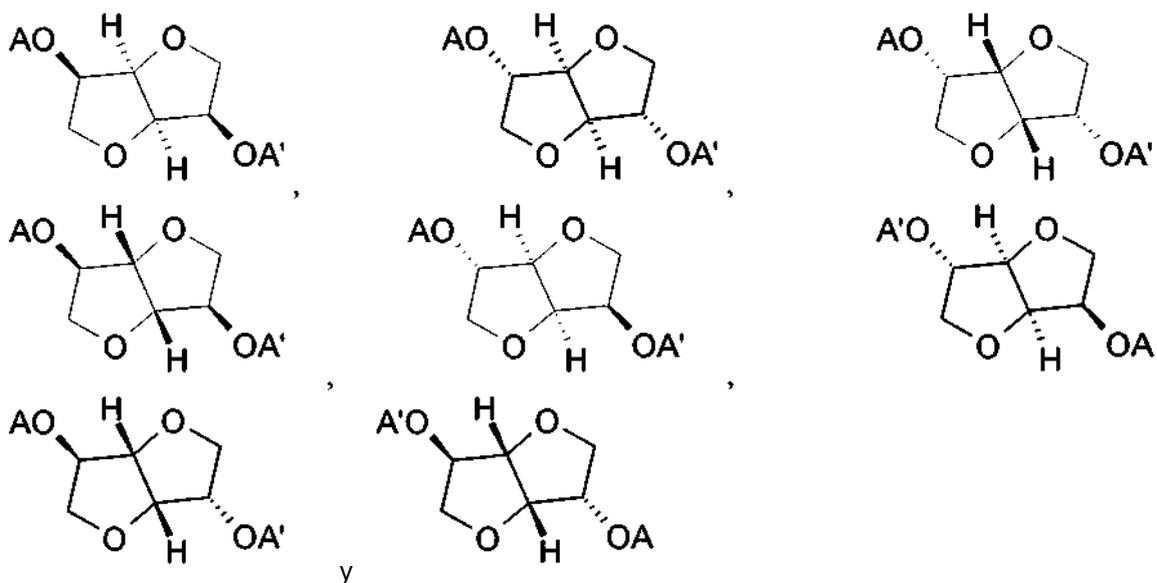
5

El término "sustituido con uno o dos -ONO<sub>2</sub>" significa que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena alquilo están sustituidos con uno o dos grupos nitroxi.

El término "alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se usa en el presente documento se refiere a "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-" en el que la cadena alquileo es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de "alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" son metileno (AO), etileno (AO), propileno (AO), isopropileno (AO), n-butileno (AO), pentileno (AO) y sus isómeros ramificados, n-hexileno (AO) y sus isómeros ramificados, y similares.

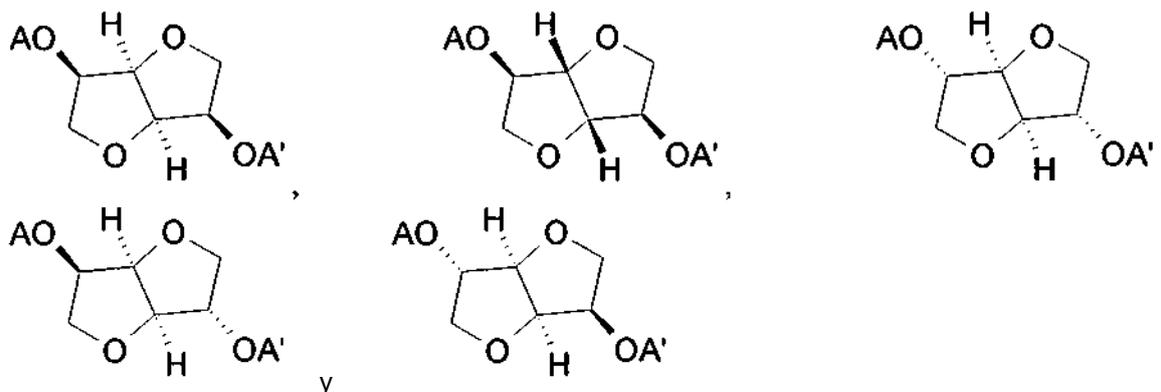
10

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



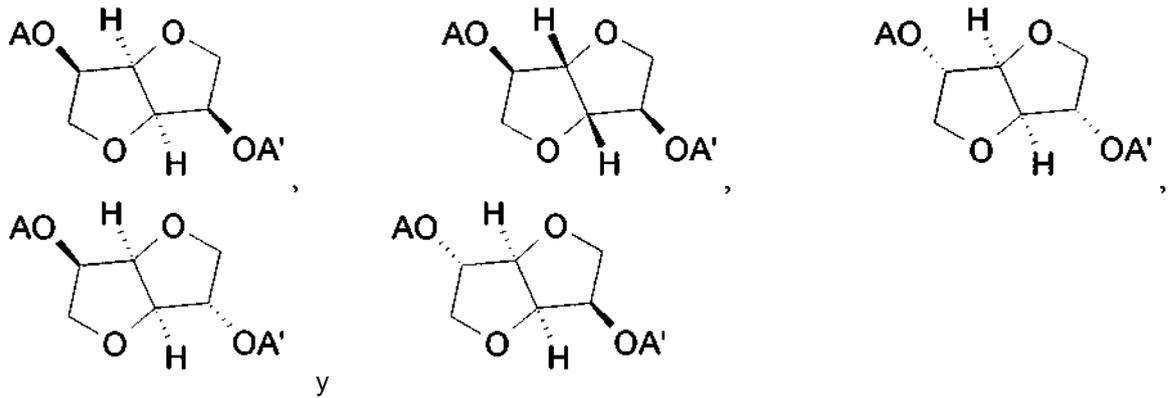
15 y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



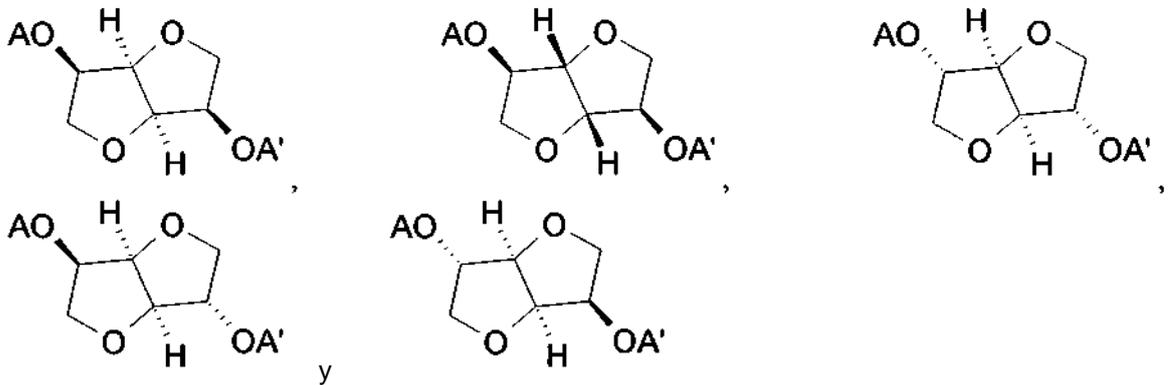
y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



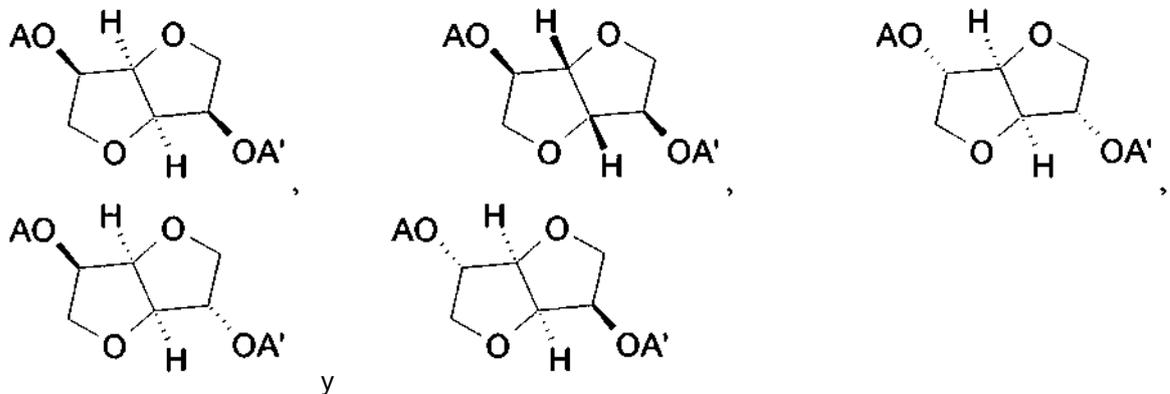
en las que A es H y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



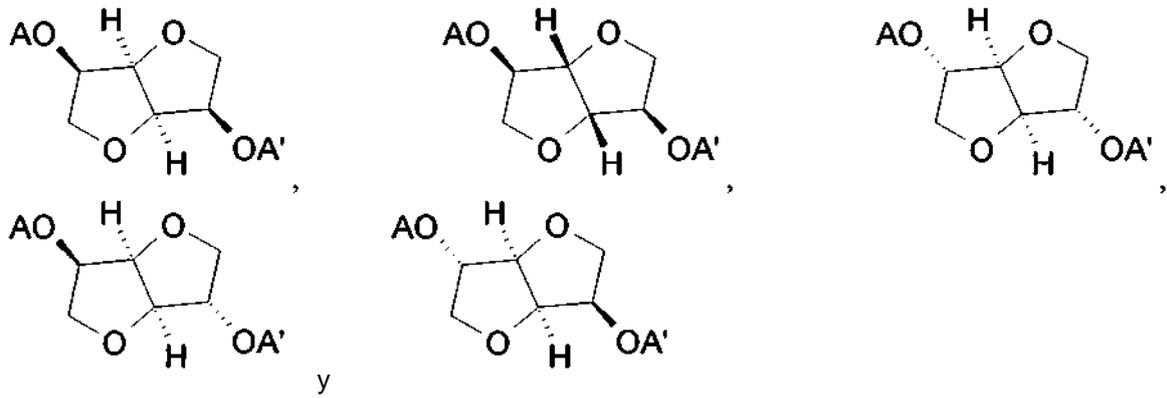
5 en las que A es H y A' es -CO-Y o -COO-Y.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

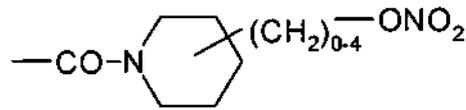


en las que A es H y A'-(X)<sub>s</sub>-Y en el que s es 0.

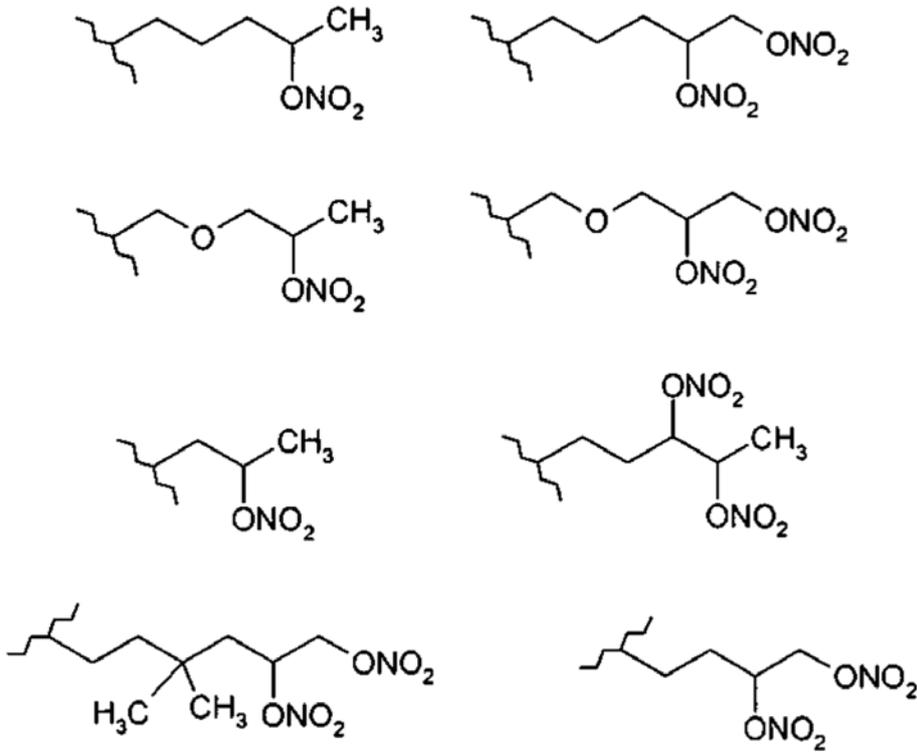
En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

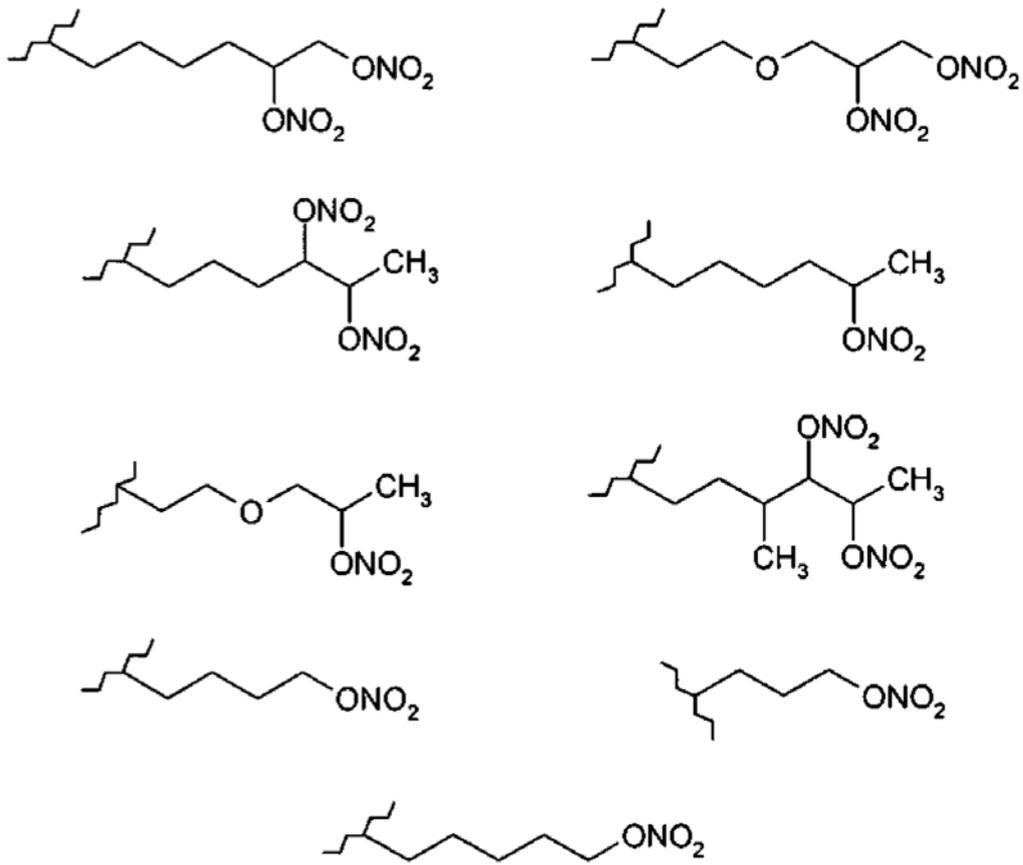


en las que A es H y A' es

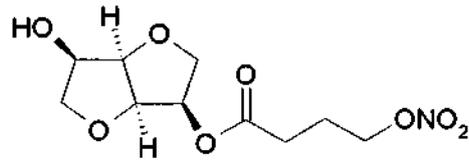


En otra realización, Y se selecciona del grupo que consiste en:

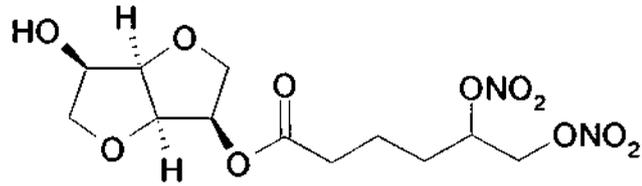




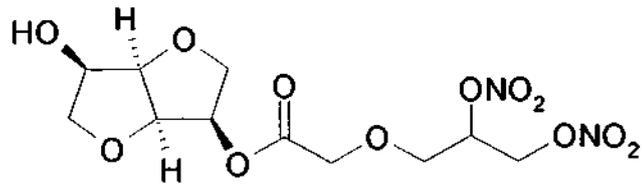
Los siguientes son compuestos preferentes de acuerdo con la presente invención:



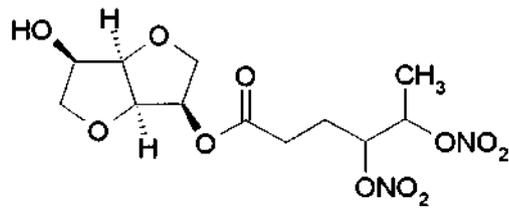
(1)



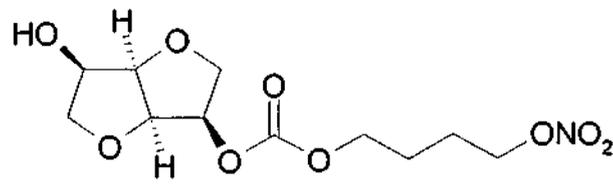
(2)



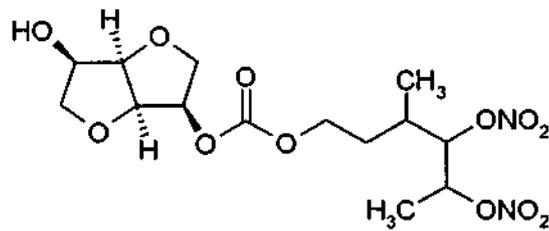
(3)



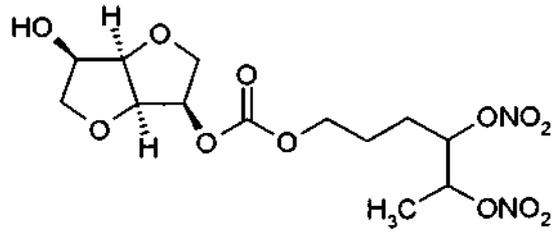
(4)



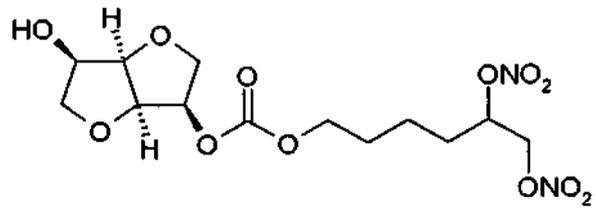
(5)



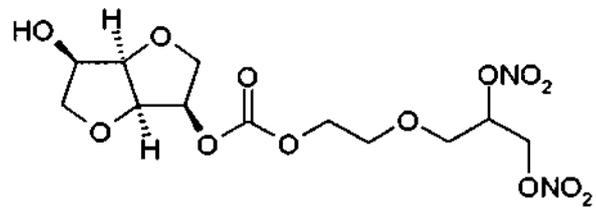
(6)



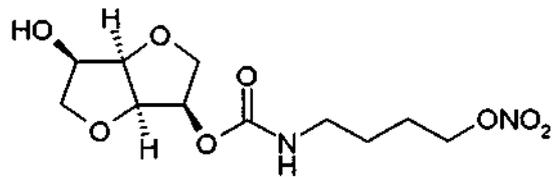
(7)



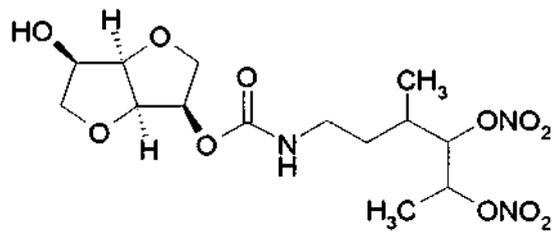
(8)



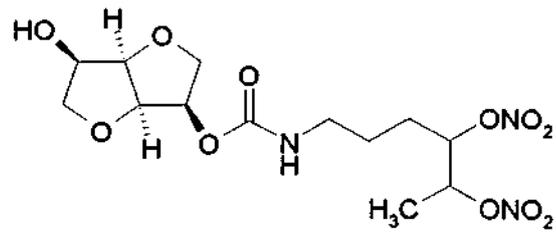
(9)



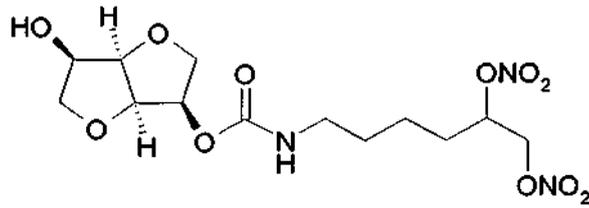
(10)



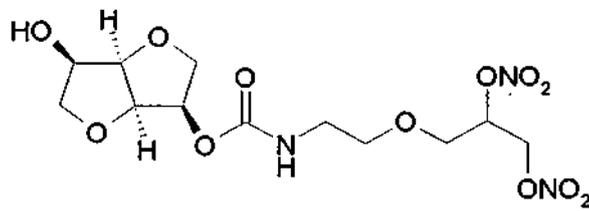
(11)



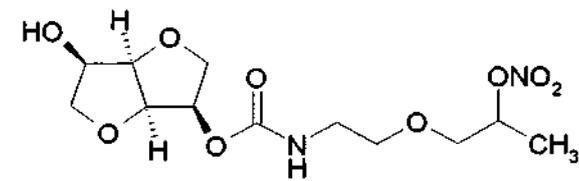
(12)



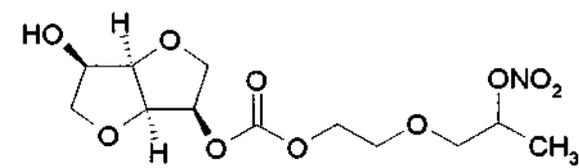
(13)



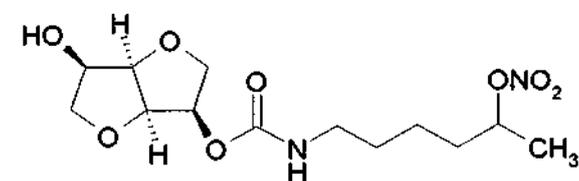
(14)



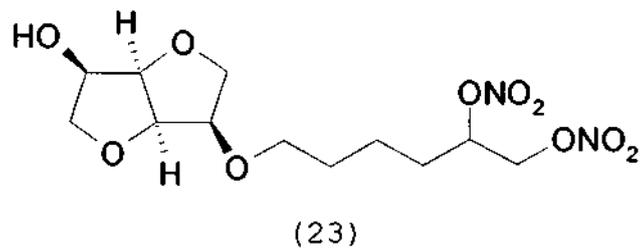
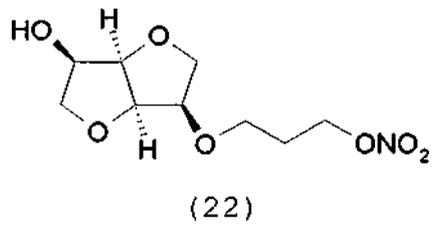
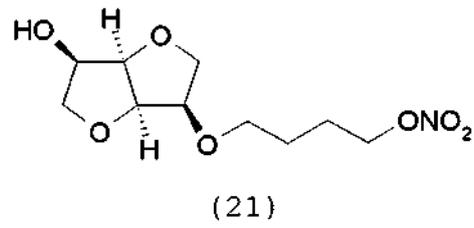
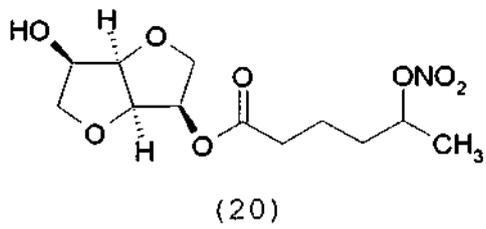
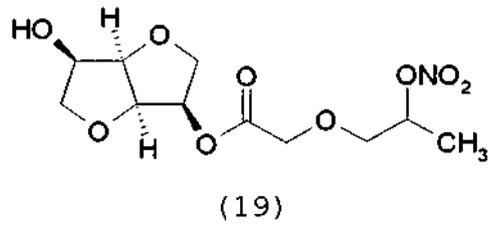
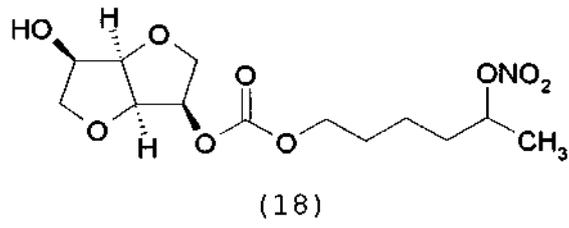
(15)

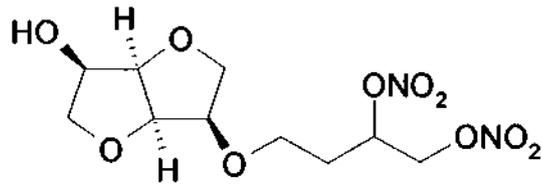


(16)

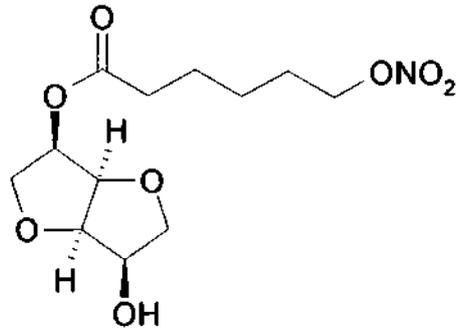


(17)

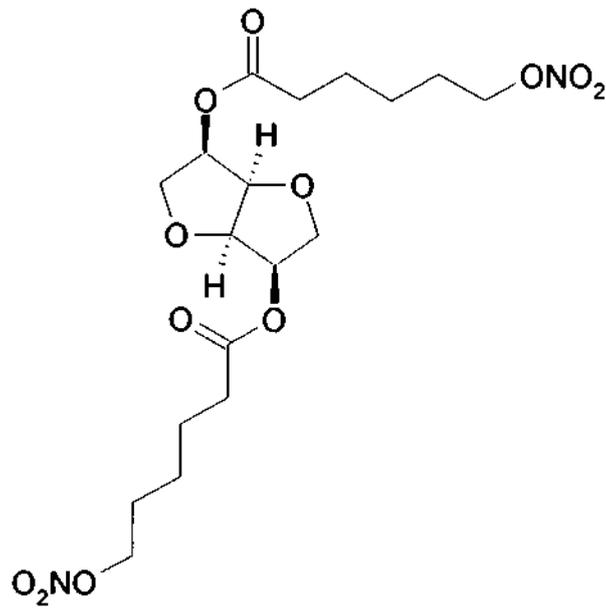




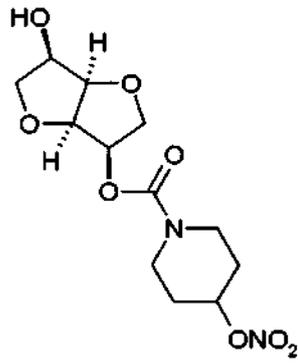
(24)



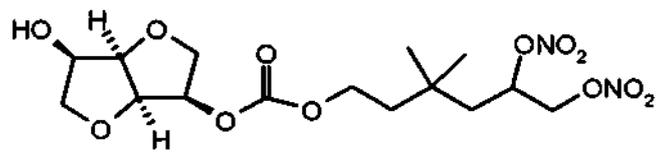
(25)



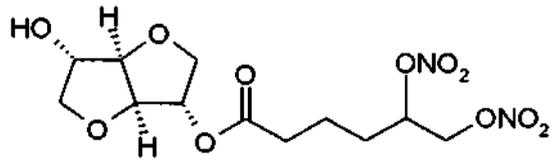
(26)



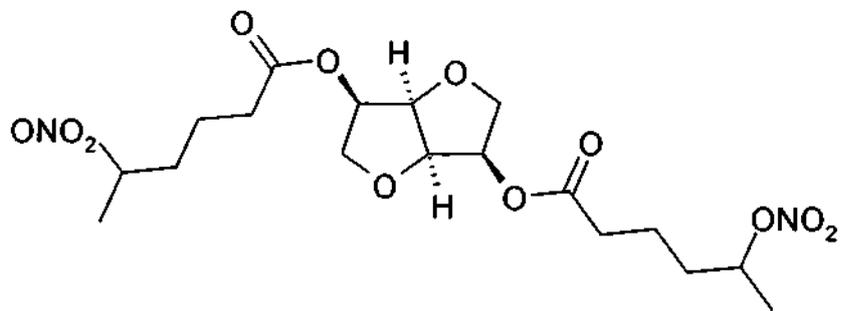
(27)



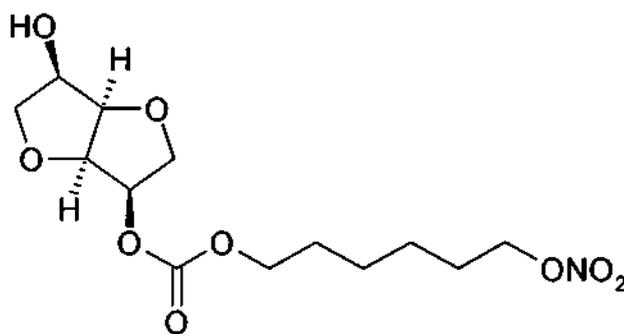
(28)



(29)



(30)



(31)

o estereoisómeros de los mismos.

Tal como se ha indicado antes, la invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y estereoisómeros de los mismos.

- 5 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas, bien con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, calcio e hidróxidos de aluminio, o con bases orgánicas, tales como lisina, arginina, trietilamina, dibencilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

- 10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando estos contienen en la molécula un átomo de nitrógeno que puede formar sal, se pueden transformar en las sales correspondientes por reacción en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano con los ácidos orgánicos o inorgánicos correspondientes.

Ejemplos de ácidos orgánicos son: ácidos oxálico, tartárico, maleico, succínico y cítrico. Ejemplos de ácidos inorgánicos son: ácidos nítrico, clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

- 15 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétrico pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros puros, mezclas enantioméricas, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos o mezclas de racematos. Dentro del objeto de la invención también se encuentran todos los posibles isómeros, estereoisómeros y sus mezclas de los compuestos de fórmula (I).

- 20 La invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (I) o sus sales para tratar enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, glaucoma, hipertensión ocular, trastornos hepáticos, enfermedades renales, nefropatías, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo óseo, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas, para tratar estados patológicos originados por proliferación celular anómala, enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos, síndrome metabólico, síndrome de Reynold, esclerodermia, distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales se pueden usar en combinación con al menos un agente terapéutico tal como agentes antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirombóticos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, inhibidores de la ECA, antagonista del receptor de angiotensina II, bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, estatinas, prostaglandinas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, glaucoma, hipertensión ocular, trastornos hepáticos, enfermedades renales, nefropatías, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo óseo, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas, para tratar estados patológicos originados por proliferación celular anómala, enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos, síndrome metabólico, síndrome de Reynold, esclerodermia, distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.

La expresión "en combinación" significa que los compuestos se pueden administrar por separado o en forma de una composición.

- 40 Otra realización de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I) o sus sales y al menos un agente terapéutico seleccionado de: agentes antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirombóticos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, inhibidores de la ECA, antagonista del receptor de angiotensina II, bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, estatinas, prostaglandinas.

La invención también proporciona kits que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) o sus sales y al

menos un agente terapéutico seleccionado de: agentes antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antitrombóticos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, inhibidores de la ECA, antagonista del receptor de angiotensina II, bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, estatinas, prostaglandinas.

5 Un objeto de la presente invención son también composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención de fórmula (I) junto con adyuvantes y/o vehículos no tóxicos usados normalmente en el campo farmacéutico.

10 La dosis diaria de ingrediente activo que se administrará puede ser una única dosis o esta puede ser una cantidad eficaz dividida en varias dosis menores que se administrarán a lo largo del día. La pauta de dosificación y frecuencia de administración para el tratamiento de las citadas enfermedades con el compuesto de la invención y/o con las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionarán de acuerdo con una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad, peso corporal, sexo y estado médico del paciente, así como la gravedad de la enfermedad, vía de administración, consideraciones farmacológicas y posible terapia concomitante con otros fármacos. En algunos casos, pueden ser adecuados niveles de dosificación por debajo o por encima del intervalo anteriormente citado y/o más frecuente, y esto, lógicamente, entrará dentro del criterio del médico y dependerá del estado de enfermedad.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, rectal o tópica, por inhalación o por aerosol, en formulaciones que, dado el caso, contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. La administración tópica puede también conllevar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo a la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables están el agua, solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Además, de forma convencional se emplean aceites fijos, estériles como medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo insípido que incluya mono- y diglicéridos sintéticos, además ácidos grasos tales como ácido oleico tienen uso en la preparación de inyectables.

30 Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles.

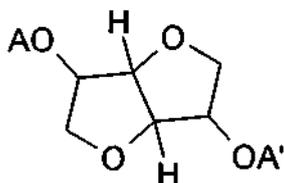
35 Las formas de dosificación sólida para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, granulados y geles. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, otras sustancias aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como el agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, y edulcorantes, aromatizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención muestran ventajas significativas con respecto a los compuestos precursores.

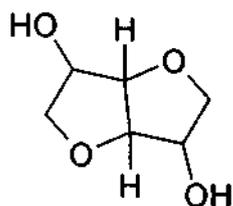
#### 45 **Síntesis general**

1. Los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido antes

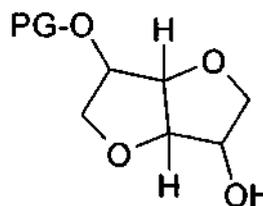


(I)

en la que A es H o es igual a A' donde A' es  $-(X)_s-Y$  en el que **s es 0** e Y es como se ha definido antes se pueden obtener: haciendo reaccionar compuestos (IIa) o (IIb)



(IIa)



(IIb)

- 5 en los que PG es un grupo protector tal como alilo, trialquilsililo, tetrahidropiranilo con un equivalente o más de un equivalente de un compuesto de fórmula (IIIa):

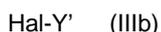


- 10 en la que Y es como se ha definido antes, en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como NaH, DBU, en un disolvente aprótico polar tal como THF, DMF a temperaturas que varían de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , retirando finalmente el grupo protector, cuando esté presente, por procedimientos conocidos en la bibliografía.

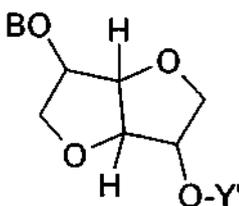
Los compuestos (IIb) se pueden preparar mediante los compuestos (IIa) por procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: T.W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective groups in organic Synthesis", 4ª edición, J. Wiley & Sons, Nueva York, 2006).

- 15 Los compuestos (IIa) se conocen en la bibliografía o están disponibles de forma comercial, o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos por procedimientos conocidos.

De forma alternativa, el compuesto (IIa) o (IIb) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (IIIb):



en la que Y' contiene precursores del grupo  $-\text{ONO}_2$  tales como un doble enlace, y/o el grupo  $-\text{OH}$  o su precursor como por ejemplo un grupo carbonilo, proporcionando compuestos (IIc):



(IIc)

- 20 en los que B es PG, H o Y' donde PG e Y' son como se ha definido antes. El compuesto (IIc) se puede convertir en el compuesto (I) por un procedimiento de nitración bien conocido en la técnica, retirando finalmente el grupo protector.

- 25 Los compuestos (IIIa) o compuestos (IIIb) son bien conocidos en la bibliografía o se pueden preparar por medio de compuestos conocidos por procedimientos conocidos.

2. Los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido antes en la que A es H o es igual a A' y A' es  $-(X)_s-Y$  en el que **s es 1** e Y es como se ha definido antes se pueden obtener:

**2a) X = -CO-**

haciendo reaccionar compuestos (IIa) o (IIb) con uno o más equivalentes de un compuesto de fórmula (IIIc)

- 30 
$$\text{WOC-Y} \quad (\text{IIIc})$$

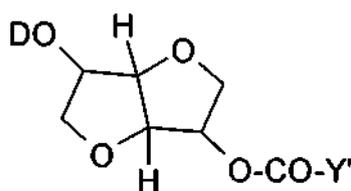
en la que W es -OH o un grupo activador carboxílico tal como  $C_6F_5-O-$  y  $4-NO_2-C_6H_4-O-$  o es Hal siendo Hal un átomo de halógeno tal como -Cl, -F;

- 5 en presencia de un agente de condensación tal como DCC o CDI, o EDC, u otro bien conocido en la técnica, en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, DBU, en un disolvente aprótico polar/apolar tal como THF, DMF  $CH_2Cl_2$  a temperaturas que varían de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , siguiendo procedimientos de esterificación bien conocidos en la bibliografía dependiendo del significado de W. Finalmente retirando el grupo protector, cuando esté presente, por procedimientos conocidos en la bibliografía.

De forma alternativa, haciendo reaccionar compuestos (IIa) o (IIb) con un compuesto de fórmula (III d):



- 10 en la que W e  $Y'$  son como se ha definido antes, siguiendo el procedimiento definido antes dependiendo del significado de W para proporcionar el compuesto (II d)

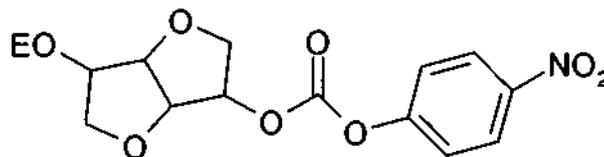


(II d)

- 15 en la que D es igual a H, PG o  $-CO-Y'$ . El compuesto (II d) se puede convertir en el compuesto (I) por un procedimiento de nitración bien conocido en la técnica, retirando finalmente el grupo protector. Los compuestos (III c) y (III d) son conocidos en la técnica o se pueden preparar con compuestos conocidos siguiendo un procedimiento conocido.

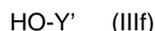
## 2b) X es $-COO-$

haciendo reaccionar compuestos (IVa):



(IVa)

- 20 en la que E es H, PG o  $-COOC_6H_4-NO_2-p$ , con uno o más equivalentes de compuestos (III e) o compuesto (III f) en los que Y e  $Y'$  son como se han definido antes,



- 25 en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como DMAP, TEA, DIPEA, con o sin un catalizador tal como  $Sc(OTf)_3$  en un disolvente aprótico polar/apolar tal como THF, DMF  $CH_2Cl_2$  a temperaturas que varían de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , siguiendo procedimientos bien conocidos en la bibliografía. Opcionalmente nitrando el precursor si está presente  $Y'$  y retirando finalmente el grupo protector, por procedimientos conocidos en la bibliografía.

- 30 El compuesto (IVa) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIb) con uno o más equivalentes de  $4-NO_2-C_6H_4-OCOCl$  en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como DMAP, TEA, DIPEA siguiendo procedimientos bien conocidos en la bibliografía. Los compuestos (III e) y (III f) son conocidos en la bibliografía y se pueden preparar con compuestos conocidos y por un procedimiento conocido.

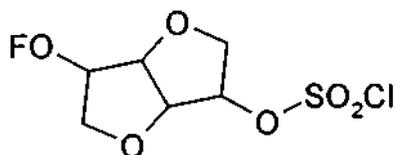
## 2c) X es $-CONH-$

- 35 haciendo reaccionar compuestos (IVa) definidos antes con compuestos (III g)  $Y-NH_2$  o (III h)  $Y'-NH_2$  en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como DMAP, TEA, DIPEA, con o sin un catalizador tal como  $Sc(OTf)_3$  en un disolvente aprótico polar/apolar tal como THF, DMF  $CH_2Cl_2$  a temperaturas que varían de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , siguiendo

procedimientos bien conocidos en la bibliografía. Opcionalmente nitrando el precursor si está presente Y' y retirando el grupo protector, por procedimientos conocidos en la bibliografía. Los compuestos (IIIg) y (IIIh) son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar por medio de compuestos conocidos y procedimientos conocidos.

**2d) X es -SO<sub>2</sub>-**

- 5 haciendo reaccionar compuestos (IVb)



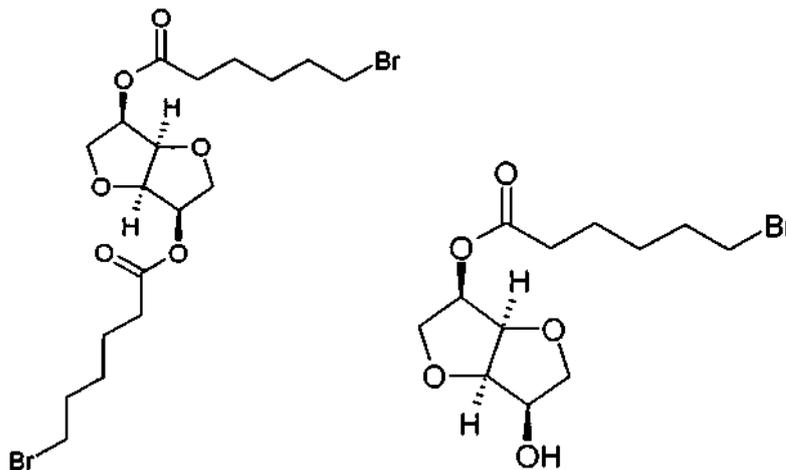
(IVb)

- 10 en los que F es PG o -SO<sub>2</sub>Cl con uno o más equivalentes de compuestos (IIIe) o (IIIf) ya definidos en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como DMAP, TEA, DIPEA, en un disolvente aprótico polar/apolar tal como THF, DMF CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperaturas que varían de -20 °C a 100 °C, siguiendo procedimientos bien conocidos en la bibliografía. Opcionalmente nitrando el precursor si está presente Y' y retirando el grupo protector, por procedimientos conocidos en la bibliografía.

El compuesto (IVb) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIb) con uno o más equivalentes de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como DMAP, TEA, DIPEA siguiendo procedimientos bien conocidos en la bibliografía.

- 15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar con más detalle la invención sin limitarla.

**INTERMEDIOS I Y II**



I

II

- 20 A una solución agitada de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (isomanida) (0,75 g, 5,13 mmol), ácido 6-Br-hexanoico (1 g, 5,13 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) en DCM (50 ml) enfriada a 0 °C, se añadió EDAC (1,47 g, 7,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con una solución de NaHPO<sub>4</sub> 5% (2 x 40 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SP1, 40+M, n-Hexano/ EtOAc - 8:2-4:6) proporcionando 0,19 g de I y 0,5 g de II.

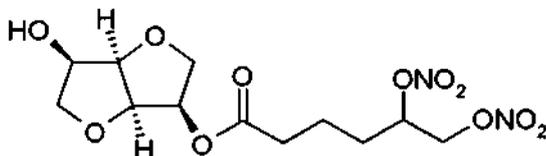
INTERMEDIO I:

- 25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,21 - 5,02 (2H, m), 4,78 - 4,63 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,79 (2H, m), 3,49 (4H, t), 2,51 - 2,30 (4H, m), 1,99 - 1,80 (4H, m), 1,75 - 1,59 (4H, m), 1,59 - 1,39 (4H, m).

## INTERMEDIO II:

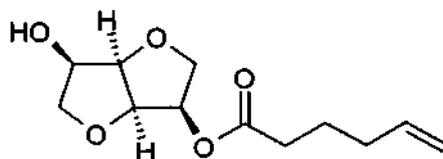
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,21 - 5,03 (1H, m), 4,67 (1H, m), 4,45 (1H, t), 4,35 - 4,21 (1H, m), 4,15 - 4,03 (1H, m), 4,01 - 3,89 (1H, m), 3,88 - 3,76 (1H, m), 3,63 - 3,47 (1H, m), 3,38 (2H, t), 2,38 (2H, t), 1,93 - 1,76 (2H, m), 1,74 - 1,57 (2H, m), 1,55 - 1,38 (2H, m).

## 5 Ejemplo 1



**5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (2))**

Etapa A: hex-5-enoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

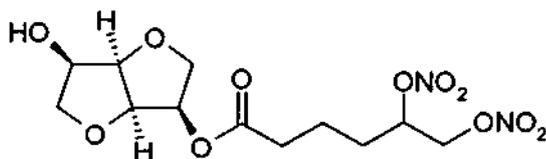


10

A una solución agitada de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (isomanida) (2,00 g, 13,68 mmol), se añadió ácido 5-hexenoico (1,60 g, 13,68 mmol) y DMAP (0,17 g, 1,4 mmol) en DCM (50 ml) enfriado a 0 °C, EDAC (3,1 g, 16,42 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con una solución de  $\text{NaHPO}_4$  5% (2 x 40 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SP1, 40+M, procedimiento de TLC: n-Hexano/ EtOAc - 8:2, Rf producto: 0,35) proporcionando el compuesto del epígrafe.

15

Etapa B: 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

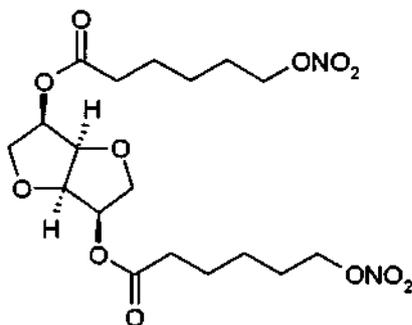


20

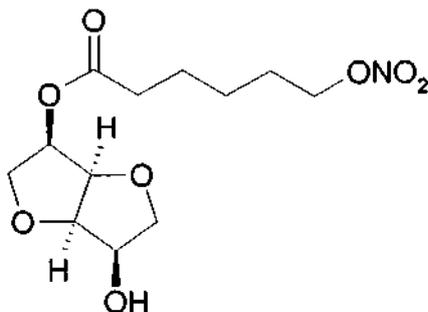
A una solución agitada de hex-5-enoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (1,00 g, 4,13 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (0,84 g, 4,95 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) enfriada a -20 °C, se añadió  $\text{I}_2$  (1,26 g, 4,95 mmol). Al finalizar la adición se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente. Se añadió  $\text{AgNO}_3$  (1,75 g, 10,35 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas (120 °C, 40 min). La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró de nuevo a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SP1, SNAP 100 g, procedimiento calculado a partir de TLC: n-hexano/EtOAc 1:1, Rf producto: 0,17) proporcionando el compuesto del epígrafe.

25

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,40 - 5,23 (1H, m), 5,23 - 5,09 (1H, m), 4,83 - 4,66 (2H, m), 4,59 - 4,42 (2H, m), 4,39 - 4,23 (1H, m), 4,17 - 4,04 (1H, m), 4,03 - 3,81 (2H, m), 3,67 - 3,48 (1H, m), 2,65 - 2,53 (1H, m), 2,53 - 2,35 (2H, m), 1,92 - 1,67 (4H, m).

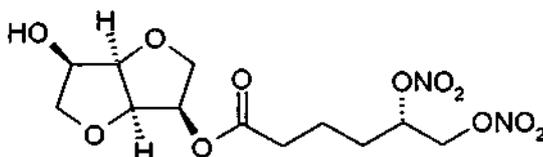
**Ejemplo 2****bis(6-(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diilo (correspondiente al compuesto (26))**

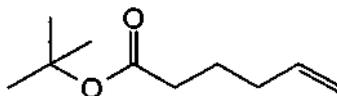
- 5 A una solución agitada de Intermedio I (0,19 g, 0,38 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió AgNO<sub>3</sub> (0,193 g, 1,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró de nuevo a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SP1, 12+M, n-Hexano/ EtOAc - 8:2) proporcionando el compuesto del epígrafe.
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,13 - 5,07 (2H, m), 4,72 - 4,69 (2H, m), 4,48 - 4,43 (4H, t), 4,13 - 4,00 (2H, m), 3,82 - 3,77 (2H, m), 2,44 - 2,36 (4H, m), 1,78 - 1,65 (8H, m), 1,51 - 1,42 (4H, m).

**Ejemplo 3**

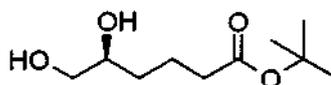
- 15 **6-(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (25))**

- A una solución agitada de intermedio II (0,5 g, 1,54 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió AgNO<sub>3</sub> (0,34 g, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró de nuevo a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SP1, 25+M, n-Hexano/ EtOAc 6:4 - 4:6) proporcionando el compuesto del epígrafe. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,20 - 5,14 (1H, m), 4,72 - 4,69 (1H, m), 4,51 - 4,44 (3H, m), 4,35 - 4,26 (1H, m), 4,15 - 4,09 (1H, m), 4,00 - 3,95 (1H, m), 3,89 - 3,83 (1H, m), 3,61 - 3,55 (1H, m), 2,64 - 2,61 (1H, d), 2,44 - 2,34 (2H, m), 1,81 - 1,66 (4H, m), 1,51 - 1,42 (2H, m).

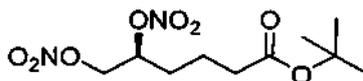
**Ejemplo 4**

**5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-(3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (2) isómero (5S))**Etapa A: hex-5-enoato de *terc*-butilo

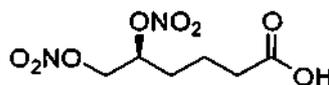
5 A una solución de ácido 5-hexenoico (15,2 ml, 0,131 mol) en DCM (375 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron *terc*-butanol (176 ml, 1,84 mol) y luego 4-dimetilaminopiridina (3,21 g, 26,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, se filtró y se concentró. El residuo se volvió a disolver en DCM/*n*-hexano y se concentró a presión reducida. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 5 hasta 10%), proporcionando el producto del epígrafe.

10 Etapa B: 5,6-dihidroxihexanoato de (S)-*terc*-butilo

15 A una suspensión de AD-mix alpha (70 g) en agua/butanol 1:1 (512 ml) enfriada hasta 0 °C, se añadió hex-5-enoato de *terc*-butilo (8,5 g, 49,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 70 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió EtOAc (280 ml), seguido por la adición continua en porciones de metabisulfito sódico (20,6 g). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y a ta durante 1 hora. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 100% proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

Etapa C: 5,6-di(nitrooxi)hexanoato de (S)-*terc*-butilo

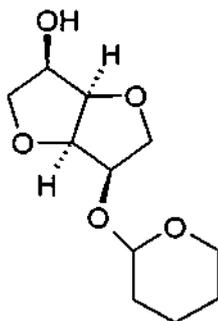
20 A una solución de ácido nítrico fumante (10,25 ml, 247,22 mmol) y anhídrido acético (37,6 ml) enfriada hasta 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 5,6-dihidroxihexanoato de (S)-*terc*-butilo (10,1 g, 49,44 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se ajustó hasta pH 7 mediante adición de NaOH acuoso y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 10 hasta 50%), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

Etapa D: ácido (S)- 5,6-di(nitrooxi)hexanoico

30 A una solución de 5,6-di(nitrooxi)hexanoato de (S)-*terc*-butilo (12,41 g, 42,155 mmol) en DCM (47 ml) enfriada hasta 0 °C bajo N<sub>2</sub>, se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (5,82 ml, 46,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a ta durante 3 horas. La solución se lavó con salmuera, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El aceite marrón bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

35

Etapa E: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

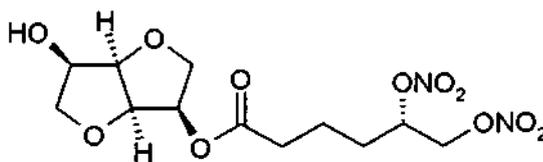


5 A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (5,00 g, 34,2 mmol) en DCM (102 ml) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,88 ml, 42,8 mmol), seguido por ácido *p*-toluensulfónico (65 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La solución se lavó con salmuera, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/ *n*-hexano desde 30 hasta 100%), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

Etapa F: 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (5S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo)

10 A una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (2,96 g, 12,9 mmol) en DCM (40,8 ml) se añadió una solución del ácido (S)-5,6-di(nitrooxi)hexanoico bruto (3,06 g, 12,85 mmol) (Etapa D) en DCM (9,15 ml) seguido por EDAC (3,69 g, 19,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (175 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 10 hasta 60%), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

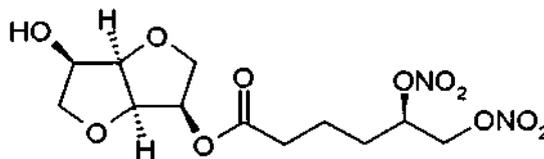
Etapa G: 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo)



20 A una solución de 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (5S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (2,27 g, 5,04 mmol) en etanol (40 ml) se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (127 mg, 0,504 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 10 hasta 60%), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,30 (1H, dd, 5,16 (1H, q), 4,77 (1H, d), 4,71 (1H, t), 4,50 (2H, m), 4,26 (1H, m), 4,12 (1H, dd), 3,94 (1H, dd), 3,85 (1H, dd), 3,58 (1H, dd), 2,61 (1H, d), 2,47 (2H, m), 1,83 (4H, m).

## 25 Ejemplo 5



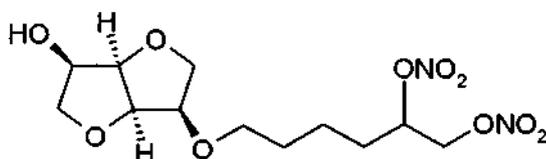
**5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (R)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (correspondiente al compuesto (2) isómero (5R))**

30 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del **Ejemplo 4**, salvo porque en la Etapa C el reactivo ADmix-alpha se reemplazó por ADmix-beta.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5,38 - 5,26 (1H, m), 5,18 (1H, q), 4,81 - 4,70 (2H, m), 4,54 - 4,46 (2H, m), 4,32 (1H,

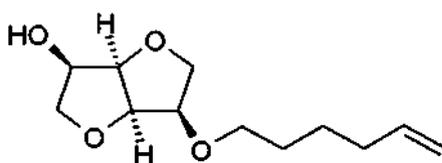
q), 4,16 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 3,85 (2H, m), 3,62 - 3,55 (1H, m), 2,58 (1H, d), 1,90 - 1,77 (4H, m).

### Ejemplo 6



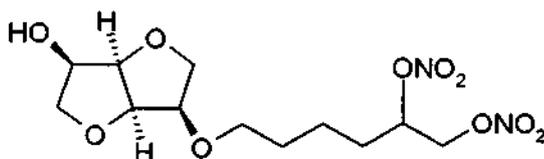
5 **dinitrato de 6-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)hexano-1,2-diilo (correspondiente al compuesto (23))**

Etapa A: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(hex-5-eniloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



10 A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (4,00 g, 27,4 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20,0 g, 60,2 mmol) en DMF (60 ml), se añadió 6-bromo-1-hexeno (5,5 ml, 41,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego esta se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución al 5% de dihidrogenofosfato sódico (2 x 40 ml) y agua (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/n-hexano desde 20 hasta 80%), proporcionando el compuesto del epígrafe.

Etapa B: dinitrato de 6-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)hexano-1,2-diilo

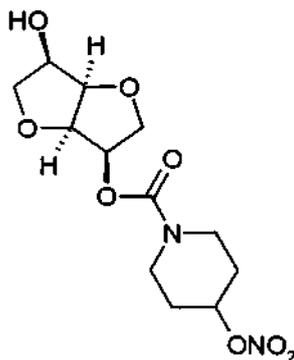


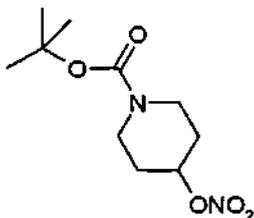
15 A una solución en acetonitrilo (32 ml) de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(hex-5-eniloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1,35 g, 5,91 mmol) a  $-20^\circ\text{C}$  se añadió nitrato de plata (1,21 g, 7,12 mmol) y yodo (1,80 g, 7,10 mmol). La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Se añadió nitrato de plata (2,51 g, 14,8 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas (40 minutos,  $120^\circ\text{C}$ ). Se separaron por filtración las sales de plata y se concentró la solución. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/n-hexano desde 30 hasta 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite incoloro.

20

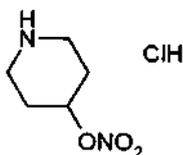
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,35 - 5,27 (1H, m), 4,76 (1H, dd), 4,58 - ,4,4 5 (3H, m), 4,35 - 4,25 (1H, m), 4,12 - 3,95 (3H, m), 3,75 - 3,65 (3H, m), 3,55 - 3,48 (1H, m), 2,86 (1H, d), 1,85 - 1,50 (6H, m).

### Ejemplo 7

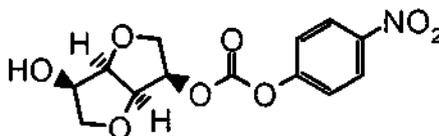


**4-(nitrooxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (27))**Etapa A: 4-(nitrooxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

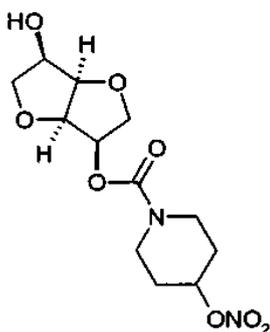
- 5 A una solución de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,94 mmol), nitrato de tetraetilamonio (3,82 g, 19,9 mmol) y 2,6-diterc-butil-4-metilpiridina (5,10 g, 24,9 mmol) en DCM (190 ml) enfriada hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  y bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (1,8 ml, 10,9 mmol) en DCM (62 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a  $-65^{\circ}\text{C}$ . A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con dihidrogenofosfato sódico acuoso al 5%. La fase orgánica
- 10 se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe que se usó en posteriores etapas sin purificación adicional.

Etapa B: Clorhidrato de nitrato de piperidin-4-ilo

- 15 En una solución de 4-(nitrooxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g; 8,53 mmol) en DCM (15 ml) enfriada hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se burbujeó HCl gas durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, proporcionando el compuesto del epígrafe que se usó en posteriores etapas sin purificación adicional.

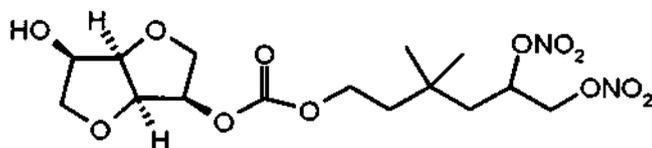
Etapa C: 4-nitrofenilcarbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

- 20 A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (3,00 g, 20,5 mmol) y trietilamina (3,15 ml, 22,6 mmol) en DCM (100 ml), se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (4,55 g, 22,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se lavó con una solución al 5% de dihidrogenofosfato sódico (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/ *n*-hexano desde 20 hasta 80%), proporcionando el compuesto del epígrafe.

Etapa D: 4-(nitrooxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

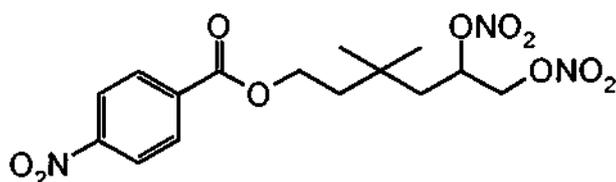
- 5 A una solución de clorhidrato de nitrato de piperidin-4-ilo (0,620 g, 3,40 mmol), trietilamina (0,567 ml, 4,07 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,083 g, 0,680 mmol) en DCM (23 ml), se añadió 4-nitrofenilcarbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (1,06 g, 3,40 mmol); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución al 5% de dihidrogenofosfato sódico (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 30 hasta 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

### Ejemplo 8



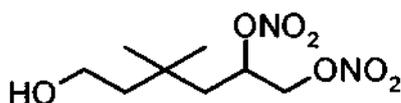
- 10 **(3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilcarbonato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (correspondiente al compuesto (28))**

Etapa A: 4-nitrobenzoato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo



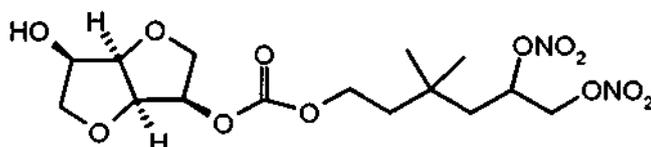
- 15 A una solución en acetonitrilo (60 ml) de 4-nitrobenzoato de 3,3-dimetilhex-5-enilo (3,00 g, 10,8 mmol) a -20 °C se añadió nitrato de plata (2,21 g, 13,0 mmol) y yodo (3,30 g, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 10 minutos. Se añadió nitrato de plata (4,6 g, 27,1 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas (40 minutos, 120 °C). Las sales de plata se separaron por filtración y se concentró la solución. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 20 hasta 80%), proporcionando el compuesto del epígrafe.

- 20 Etapa B: dinitrato de 6-hidroxi-4,4-dimetilhexano-1,2-diilo



- 25 A una solución de 4-nitrobenzoato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (1,9 g, 4,73 mmol) en THF: EtOH 1:1 (12 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 3N (3,8 ml, 11,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C: (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo

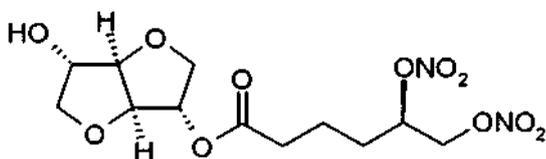


- 30 A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (0,962 g, 3,10 mmol) en DCM (40 ml), (preparado como se describe en el Ejemplo 7, Etapa C), se añadieron dinitrato de 6-hidroxi-4,4-dimetilhexano-1,2-diilo (0,780, 3,10 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,379 g, 3,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución al

5% de dihidrogenofosfato sódico (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 20 hasta 80%), proporcionando el compuesto del epígrafe.

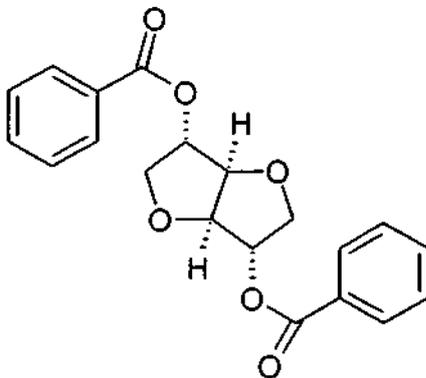
5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ . 5,52 - 5,43 (1H, m), 5,09 (1H, q), 4,80 - ,4,71 (2H, m), 4,52 - 4,40 (2H, m), 4,37 - 4,21 (3H, m), 4,15 - 3,90 (3H, m), 3,58 (1H, t), 2,53 (1H, d), 1,82 - 1,55 (4H, m), 1,03 (6H, m).

### Ejemplo 9



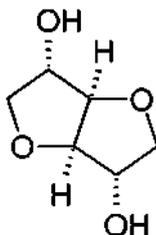
**5R,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-cloropropanoiloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (29) isómero 5(R))**

10 Etapa A: dibenzoato de (3S,3aR,6S,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diilo



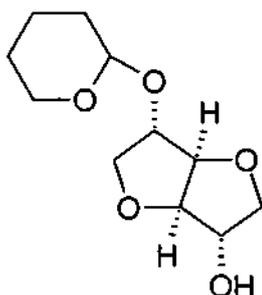
15 Se disolvió 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol (3,00 g, 20,53 mmol) en THF (40 ml). La solución se enfrió (0 °C), luego se añadieron trifetilfosfina (11,85 g, 45,17 mmol), ácido benzoico (5,52 g, 45,17 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (8,75 ml, 45,17 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/*n*-hexano desde 10 hasta 30%), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

Etapa B: (3S,3aR,6S,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol



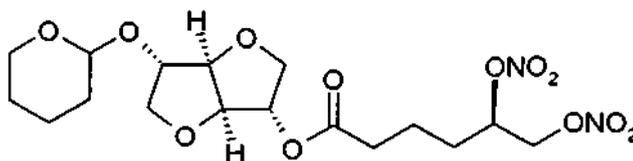
20 A dibenzoato de (3S,3aR,6S,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diilo (6,30 g, 17,8 mmol), se añadió una mezcla de NaOH al 10% : MeOH = 1:1 (60 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y se llevó a cabo la extracción con EtOAc (30 ml). La fase acuosa (se ajustó el pH hasta 6 con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 5%) se evaporó a presión reducida dejando un residuo blanco. Se añadió tetrahidrofurano en una gran cantidad, luego se filtró la suspensión y se concentró el filtrado dando el producto del epígrafe como un sólido blanco.

25

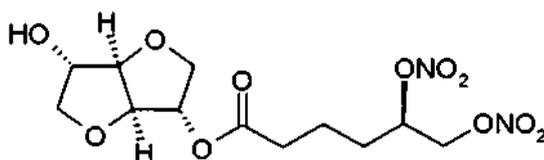
Etapa C: (3S,3aR,6S,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

- 5 A una solución de (3S,3aR,6S,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (0,57 g, 3,90 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,41 g, 4,88 mmol) en DCM (15 ml), se añadió ácido toluen-4-sulfónico monohidratado (0,0074 g, 0,039 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se lavó la mezcla de reacción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/n-hexano desde 30 hasta 100%), proporcionando el producto del epígrafe como un sólido blanco.

10 Etapa D: 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (SR)-((3S,3aR,6S,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)- hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo)



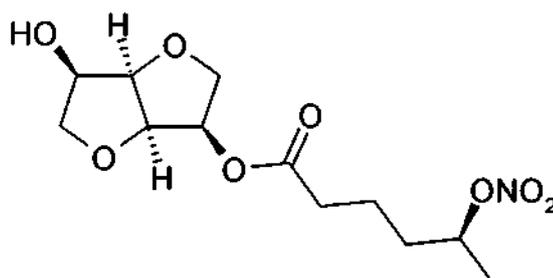
- 15 Se disolvieron 3S,3aR,6S,6aR)-6-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (0,64 g, 2,80 mmol) y ácido (5R)-5,6-bis-nitrooxi-hexanoico (1,18 g, 4,95 mmol) (obtenido como se describe en el Ejemplo 5) en DCM (30 ml), se añadieron EDAC (0,81 g, 4,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,068 g, 0,56 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/ n-hexano desde 10 hasta 80%), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite.

Etapa E: 5R,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (3S,3aR,6S,6aR)-6-(2-cloropropanoiloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

- 20 El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 Etapa G.

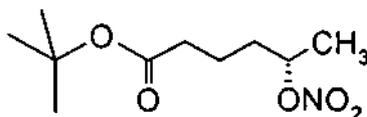
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,33 (1H, m), 5,20 (1H, m), 4,80 - 4,74 (1H, m), 7,67 (1H, d), 4,57 - 4,47 (2H, m), 4,39 (1H, s), 4,00 - 3,85 (4H, m), 2,48 - 2,39 (2H, m), 1,97 (1H, d), 1,90 - 1,73 (4H, m).

## Ejemplo 10



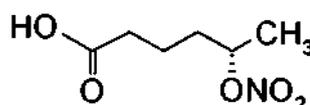
**5-(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (correspondiente al compuesto (20) isómero 5(S))**

5 Etapa A: 5-(nitrooxi)hexanoato de (S)-terc-butilo



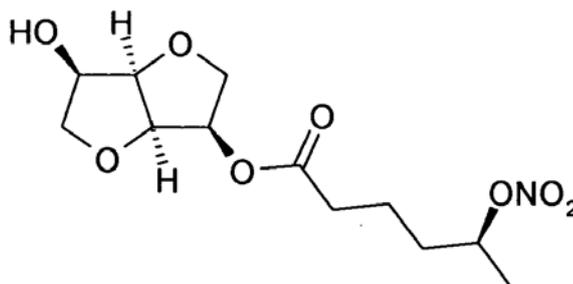
10 Se disolvieron 5-hidroxihexanoato de (S)-terc-butilo (obtenido como se describe en Oscar Pamies and Jan-E. Backvall, J. Org. Chem. 2002, 67, 1261-1265) (3,81 g, 20,2 mmol), 2,6-di-terc-butil-4-metil piridina (6,64 g, 32,2 mmol), nitrato de tetraetilamonio (7,76 g, 40,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml). A la solución, enfriada hasta - 78 °C, se añadió lentamente una solución de anhídrido triflico (3,33 ml, 20,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml). La reacción se agitó a - 78 °C durante 30 minutos y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. La mezcla se lavó entonces con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, eluyendo con EtOAc al 2-20%/Hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe.

15 Etapa B: ácido (S)-5-(nitrooxi)hexanoico



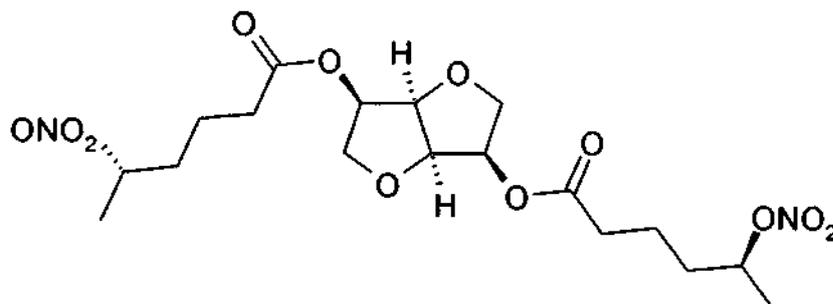
20 Se disolvió 5-(nitrooxi)hexanoato de (S)-terc-butilo (590 mg, 2,53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se burbujeó HCl gas en la solución hasta la desaparición del material de partida. La solución se redujo hasta un pequeño volumen y se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unas pocas veces para eliminar la acidez residual, luego se usó sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,01 (1H, s ancho) ; 5,09 (1H, m); 2,43 (2H, t); 1,70 (4H, m); 1,37 (3H, d)

Etapa C: 5-(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo)



El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del **Ejemplo 4**, salvo porque en la Etapa F el reactivo ácido (S)-5,6-di(nitrooxi)hexanoico se reemplazó por ácido (S)-5-(nitrooxi)hexanoico.

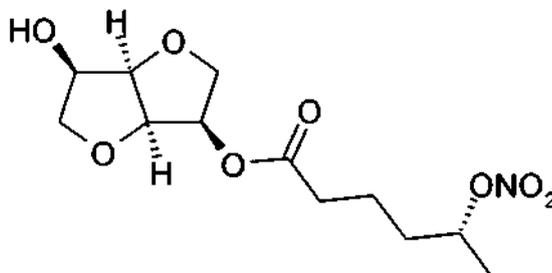
25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,24 - 4,99 (1H, m); 5,09 (2H, m); 4,71 (1H, t); 4,50 (1H, t); 4,30 (1H, m); 4,12 (1H, m); 3,97 (1H, m); 3,86 (1H, m); 3,57 (1H, m); 2,61 (1H, d); 2,43 (2H, m); 1,91 - 1,51 (4H, m); 1,37 (3H, d).

**Ejemplo 11**

**bis(5-(nitrooxy)hexanoato de (5S,5'S)-((3R,3aR,6R,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diolo) (correspondiente al compuesto (30) isómero 5(S))**

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del **Ejemplo 1**, salvo porque en la Etapa A el reactivo 5-hexenoico ácido se reemplazó por 2 equivalentes de ácido (S)-5-(nitrooxi)hexanoico.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,10 (4H, m); 4,71 (2H, m); 4,04 (2H, dd); 3,80 (2H, dd); 2,43 (4H, m); 1,87 - 1,62 (8H, m); 1,39 (6H, d).

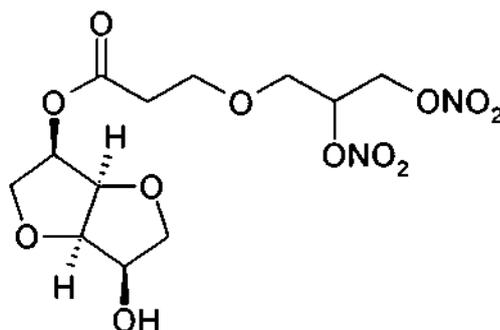
**Ejemplo 12**

10

**5-(nitrooxi)hexanoato de (R)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (correspondiente al compuesto (20) isómero 5(R))**

- 15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del **Ejemplo 10**, salvo porque en la Etapa C el reactivo ácido (S)-5-(nitrooxi)hexanoico se reemplazó por ácido (R)-5-(nitrooxi)hexanoico obtenido como se describe en Oscar Pamies and Jan-E. Backvall, J. Org. Chem. 2002, 67, 1261-1265) y el Ejemplo 10.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,24 - 4,99 (1H, m); 5,09 (2H, m); 4,71 (1H, t); 4,50 (1H, t); 4,30 (1H, m); 4,12 (1H, m); 3,97 (1H, m); 3,86 (1H, m); 3,57 (1H, m); 2,61 (1H, d); 2,43 (2H, m); 1,91 - 1,51 (4H, m); 1,37 (3H, d).

**Ejemplo 13**

- 20 **3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (3))**

Etapa A: ácido 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoico

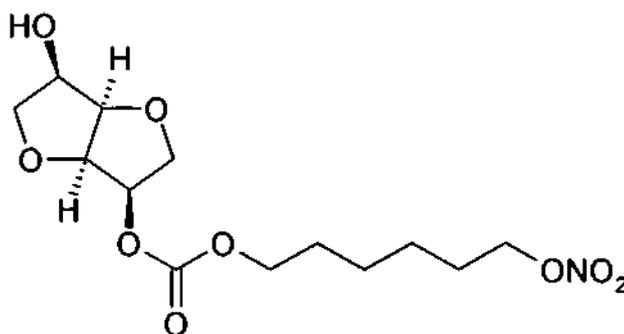
El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 8** Etapa A,B salvo porque el reactivo 4-nitrobenzoato de 3,3-dimetilhex-5-enilo se reemplazó por 3-(aliloxi)propanoato de 4-nitrofenilo y el reactivo 4-nitrobenzoato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo se reemplazó por 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoato de 4-nitrofenilo.

5 Etapa B: 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del **Ejemplo 4**, salvo porque en la Etapa F el reactivo ácido (S)-5,6-di(nitrooxi)hexanoico se reemplazó por ácido 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoico obtenido como se describe en Oscar Pamies and Jan-E. Backvall, J. Org. Chem. 2002, 67, 1261-1265) y el Ejemplo 10.

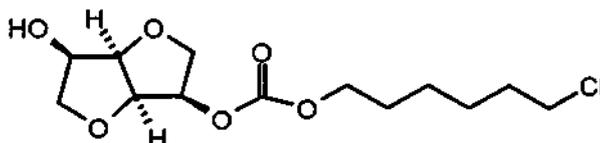
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,41 (1H, m) ; 5,20 (1H, q) ; 4,86 - 4,76 (1H, m); 4,75 - 4,60 (2H, m); 4,51 (1H, t); 4,32 (1H, m); 4,14 (1H, m); 3,98 (1H, m); 3,93 - 3,71 (5H, m), 3,59 (1H, m); 2,67 (2H, t); 2,59 (1H, d) .

**Ejemplo 14**



15 6-(nitrooxi)-hexilcarbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (correspondiente al compuesto (31))

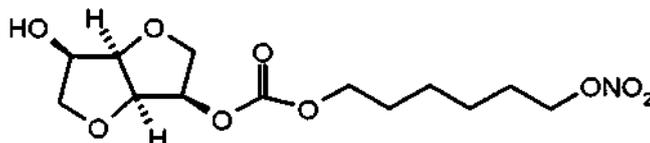
Etapa A: 6-clorohexilcarbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo



- 20 A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (1,13 g, 3,63 mmol) en DCM (15 ml), (preparado como se describe en el Ejemplo 7, Etapa C), se añadieron 6-clorohexanol (596 mg, 4,36 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (89 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución al 5% de dihidrogenofosfato sódico (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/n-hexano desde 12 hasta 80%), proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite incoloro.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  5,02 - 4,85 (2H, m), 4,62 (1H, t), 4,29 (1H, t), 4,17 (3H, t), 3,93 - 3,82 (1H, m), 3,82 - 3,71 (2H, m), 3,63 (2H, t), 1,81 - 1,66 (3H, m), 1,66 - 1,54 (2H, m), 1,48 - 1,27 (4H, m).

Etapa B: 6-(nitrooxi)hexil carbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo



- 30 A una solución en acetonitrilo (6 ml) de 6-clorohexil carbonato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (277 mg, 0,90 mmol) se añadió nitrato de plata (457 mg, 2,69 mmol) y la mezcla se calentó en un

aparato de microondas (40 minutos, 125 °C). Las sales de plata se separaron por filtración, se concentró la solución a vacío y se añadió DCM (50 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, EtOAc/n-hexano desde 10 hasta 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite incoloro.

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,09 (1H, m), 4,76 (1H, t), 4,54 - 4,42 (3H, m), 4,38 - 4,25 (1H, m), 4,24 - 4,14 (2H, m), 4,14 - 4,07 (1H, m), 4,05 - 3,91 (2H, m), 3,64 - 3,52 (1H, m), 2,56 (1H, d), 1,84 - 1,65 (4H, m), 1,53 - 1,38 (4H, m).

### Ensayo sobre el tono vascular

- 10 Se ensayó la capacidad de los compuestos de la invención para inducir vasorrelajación en comparación con los compuestos precursores *in vitro* en preparaciones de aorta torácica de conejo aisladas (Wanstall J.C. et al., Br. J. Pharmacol., 134:463-472, 2001). Se anestesiaron conejos macho de Nueva Zelanda con tiopental sódico (50 mg/kg, iv), sacrificados por exsanguinación y luego se abrieron los tórax y se diseccionó la aorta. Se dispusieron preparaciones de anillos de aorta (4 mm de longitud) en solución salina fisiológica (PSS) a 37 °C en cámaras de órganos pequeños (5 ml). La composición de of PSS fue (mM): NaCl 130, NaHCO<sub>3</sub> 14,9, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, HEPES 10, CaCl<sub>2</sub>, ácido ascórbico 170 y glucosa 1,1 (95% de O<sub>2</sub> /5% de CO<sub>2</sub>; pH 7,4). Cada anillo se montó bajo una tensión pasiva de 2 g. Se registró la tensión isométrica con un transductor Grass (Grass FT03) conectado a un sistema BIOPAC MP150. Se dejaron equilibrar las preparaciones durante 1 hora y luego se contrajeron submáximamente con noradrenalina (NA, 1 μM) y, cuando la contracción fue estable, se añadió acetilcolina (ACh, 10 μM). Una respuesta relajante a la ACh indicó la presencia de un endotelio funcional. Los vasos que fueron incapaces de contraerse frente a NA o que no mostraron relajación frente a ACh se descartaron. Cuando se alcanzó una precontracción estable, se obtuvo una curva acumulativa concentración-respuesta a cualquiera de los agentes vasorrelajantes en presencia de un endotelio funcional. Cada anillo arterial estuvo expuesto a una única combinación de inhibidor y vasorrelajante. Por otro lado, el efecto del inhibidor de la guanilil ciclasa ODQ (1-H-(1,2,4)-oxadiazol(4,3-a)quinoxalin-1-ona) sobre la vasorrelajación desencadenado por los compuestos se examinó preincubando los anillos de aorta con ODQ (10 μM) durante 20 min.

- 15 Las respuestas a agentes relajantes se expresan como porcentaje de la contracción residual y se representaron frente a la concentración de compuesto de ensayo. Los valores de CE<sub>50</sub> (donde la CE<sub>50</sub> es la concentración que produce un 50% de la relajación máxima al compuesto de ensayo) se interpolaron a partir de estas representaciones. Durante el período experimental, la meseta obtenida con NA fue estable sin pérdida espontánea significativa de contracción en los anillos de aorta. En estas condiciones experimentales, el compuesto precursor (isomanida) no produce relajación en ninguna de las concentraciones ensayadas, no diferenciándose la curva de la construida en presencia únicamente de vehículo.

- 20 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención fueron capaces de inducir relajación de una forma dependiente de la concentración. Además, en experimentos llevados a cabo en presencia de ODQ (10 μM), se inhibieron las respuestas vasorrelajantes a los compuestos ensayados.

Tabla 1

Compuesto	CE <sub>50</sub> (μM) ± sem
Isomanida	sin efecto
Ejemplo 1	0,11 ± 0,03
Ejemplo 2	3,10 ± 0,9
Ejemplo 3	2,5 ± 0,6
Ejemplo 4	0,11 ± 0,02
Ejemplo 6	0,91 ± 0,33
Ejemplo 7	4,4 ± 1,9
Ejemplo 8	0,06 ± 0,01
Ejemplo 9	0,11 ± 0,02
Ejemplo 13	0,10 ± 0,03

### Ensayo de acumulación de GMPc

- 40 Se ensayó la capacidad de los compuestos de la invención para aumentar el GMPc intracelular en comparación con un vehículo *in vitro* en preparaciones de células de Riñón Embrionario Humano (HEK293). El procedimiento seguido

fue como se describe en la bibliografía con ligeras modificaciones (Ongini et al., PNAS 2004; 101(22):8497-502. Ronchetti et al., Eur J Pharmacol. 2006; 532(1-2):162-9).

De forma resumida, se lavaron células HEK293 una vez con Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS) suplementada con HEPES (10 mM), MgCl<sub>2</sub> (5 mM) y ácido ascórbico al 0,05%. A continuación, se preincubaron estas durante 20 minutos con un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, éster metílico de N-nitro-L-arginina (L-NAME) (300 µM) para disminuir así la producción de NO endógeno. Las células se expusieron entonces durante 30 minutos, bien a vehículo (DMSO al 1%) o a concentraciones crecientes de compuestos de ensayo (hasta 100 µM) en presencia del inhibidor de fosfodiesterasa, 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX, 100 µM) y el activador/modulador independiente de NO de la guanilil ciclasa soluble, BAY 41-2272 (1 µM). La reacción se terminó mediante la retirada del tampón de incubación y la adición de 50 µl/pocillo de etanol enfriado en hielo al 100%. La placa se secó entonces bajo un corriente de aire caliente y los residuos celulares se disolvieron, se extrajeron y se analizaron usando kit de inmunoensayo enzimático de GMP cíclico disponible de forma comercial (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, U.S.A.). Los datos obtenidos con los compuestos de la presente invención, expresados como % del vehículo a su concentración máxima respectiva (100 µM), se presentan en la Tabla 2.

15

Tabla 2

Compuesto	% del vehículo (media ± sem a 100 µM)
Vehículo (DMSO 1%)	100 ± 18,0
Ejemplo 1	1029,6 ± 80,2
Ejemplo 2	1082,67 ± 163,4
Ejemplo 3	677,83 ± 79,6
Ejemplo 4	986,3 ± 90,0
Ejemplo 5	668 ± 64,7
Ejemplo 6	1620 ± 205,0
Ejemplo 8	564 ± 59,0
Ejemplo 13	683 ± 86,3

#### Ensayo de la actividad antihipertensora (*in vivo*)

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para reducir la tensión arterial en ratas espontáneamente hipertensas conscientes (SHRs). Las SHRs (250-300 g) recibieron una única dosis de compuestos de ensayo. Se controlaron la tensión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardíaca por telemetría durante 24 h oras después de dosificar. Se evaluaron las SBP antes (basal) y en diferentes puntos de tiempo (es decir, 2-6, 12, 21-24, 25-48 horas) después del tratamiento por administración oral de los compuestos. Los datos se procesaron tanto como valor absoluto o como delta entre el valor absoluto y su propio valor basal.

Para la medida de la tensión sistólica, la tensión diastólica, la tensión arterial media, la frecuencia cardíaca y la actividad motora se usó el sistema de telemetría Dataquest IV (Data Sciences International). El sistema de control consistía en un transmisor (transductor de radiofrecuencia modelo TA11PA), un panel receptor, una matriz de consolidación y un ordenador personal con un software incluido. Antes de implantar el dispositivo, se verificaron las calibraciones para que fueran precisos en un margen de ±3 mmHg. Las ratas se anestesiaron con quetamina/xilazina/acepromazina y el catéter flexible del transmisor se aseguró quirúrgicamente en la aorta abdominal justo debajo de las arterias renales. El transmisor se suturó subcutáneamente. Las ratas se alojaron en jaulas individuales después de la operación. Cada jaula se colocó sobre el panel receptor que estaba conectado al ordenador personal para la adquisición de datos. Las ratas no tenían limitado el movimiento dentro de sus jaulas. Se tomaron muestras de datos hemodinámicos cada 2 minutos durante 10 segundos.

Comparado con el compuesto precursor (isomanida), el compuesto del Ejemplo 1 proporcionó una reducción de la tensión arterial con un efecto máximo prolongado y duración de la acción (Tabla 3).

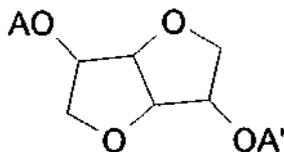
35

Tabla 3

Δ SBP en SHR (mmHg)				
Compuesto	2-6 horas	12 horas	21-24 horas	25-48 horas
Isomanida (2,4 mpk)	-3	-9	-6	-6
Ejemplo 1 (4,4 mpk)	-13	-16	-20	-16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo:



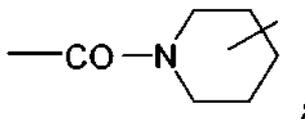
(I)

5 en la que A y A' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y  $-(X)_s-Y$  con la condición de que al menos uno de A o A' no sea H;

en el que

s es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en:  $-CO-$ ,  $-COO-$ ,  $-CONH-$  y  $-SO_2-$  o



10 Y es

- cadena alquilo  $C_1-C_{20}$  lineal o ramificada, preferentemente cadena alquilo  $C_1-C_{10}$ , sustituida con uno o dos  $-ONO_2$ ; o
- alquilenoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_5$  en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o dos grupos  $-ONO_2$ .

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

15 Y se selecciona del grupo que consiste en:

1)  $Z-CH_2-ONO_2$ ,

en el que Z es un alquileno  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado, preferentemente un alquileno  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;

2)  $(CH_2)_nR^1$ ,

3)  $(CH_2)_n-O-CH_2-R^1$ , en el que

20  $R^1$  es  $-CH(ONO_2)R^2$ ;  $R^2$  es  $-CH_3$  o alquilo  $C_{1-4}$ ; n es un número entero de 1 a 6;

4)  $Y^1-R^3$ ,

en el que

$R^3$  es  $-CH(ONO_2)CH(ONO_2)R^4$ ;

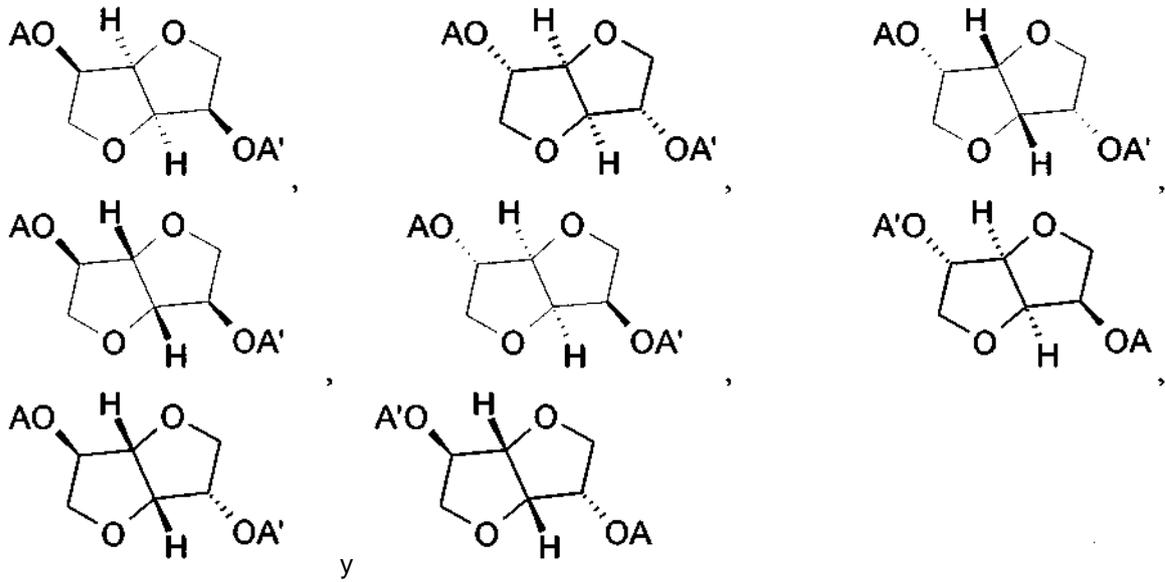
$R^4$  se selecciona de  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  y  $-CH(CH_3)_2$ ;

25  $Y^1$  es  $-(CH_2)_{1-4}-(X^1)_{0-1}-(CH_2)_{0-4}$ , en el que  $X^1$  es  $-O-$  o  $-CR^5R^6-$ ; y  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$ ;

5)  $Y^1-CH(ONO_2)CH_2(ONO_2)$

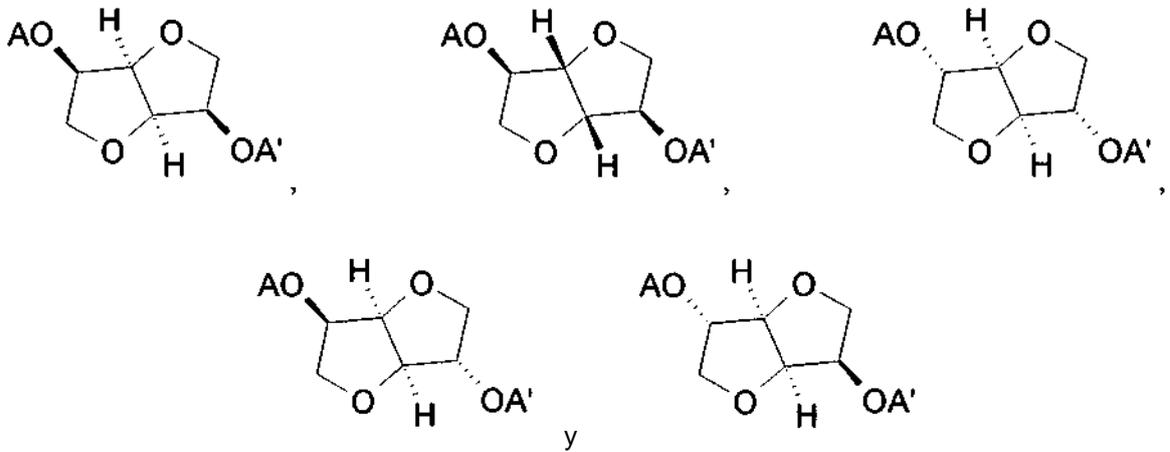
en el que  $Y^1$  es como se ha definido antes, con la condición de que cuando s es 0, entonces  $Y^1$  no sea  $-CH_2-$ .

3. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 seleccionado del grupo que consiste en:



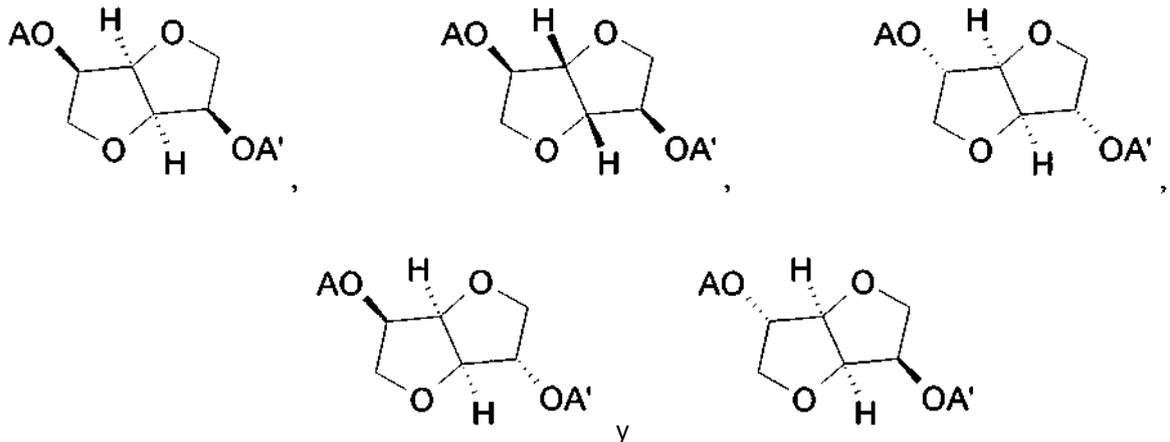
en las que A y A' son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 seleccionado del grupo que consiste en:



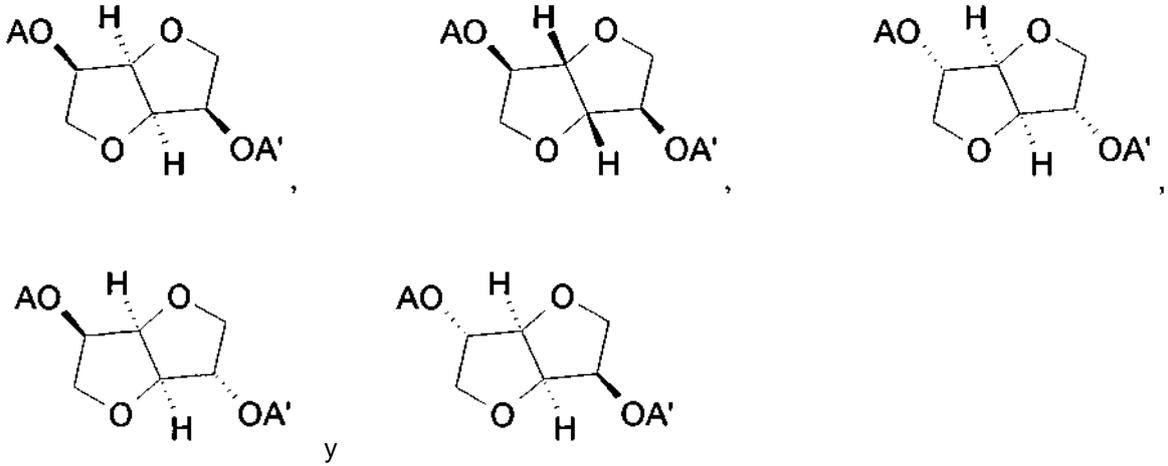
5 en las que A y A' son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



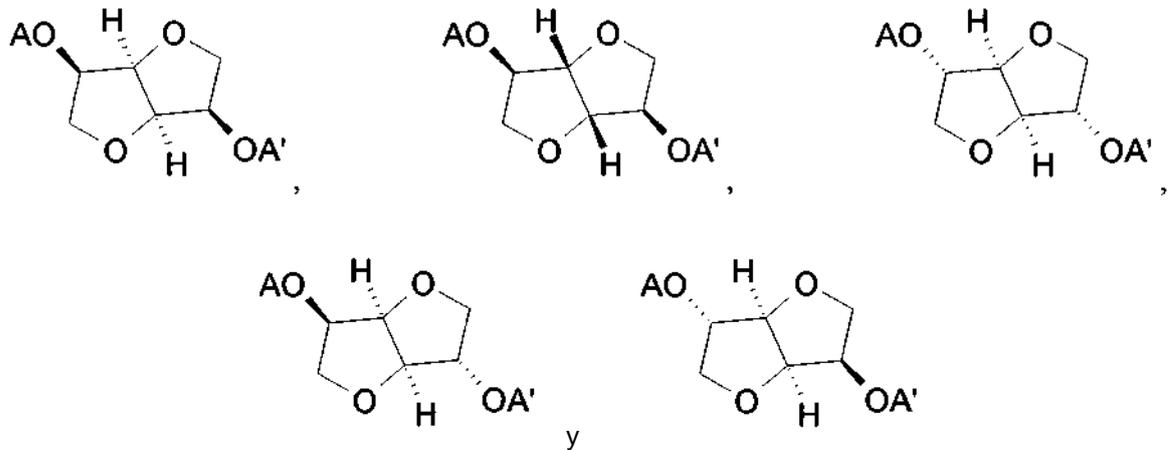
en las que A es H y A' es -CO-Y o -COO-Y en el que Y es como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

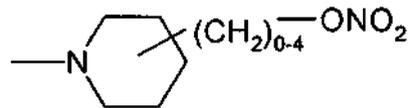


5 en las que A es H, A' -(X)<sub>s</sub>-Y en el que s es 0 e Y es como se define en la reivindicación 1.

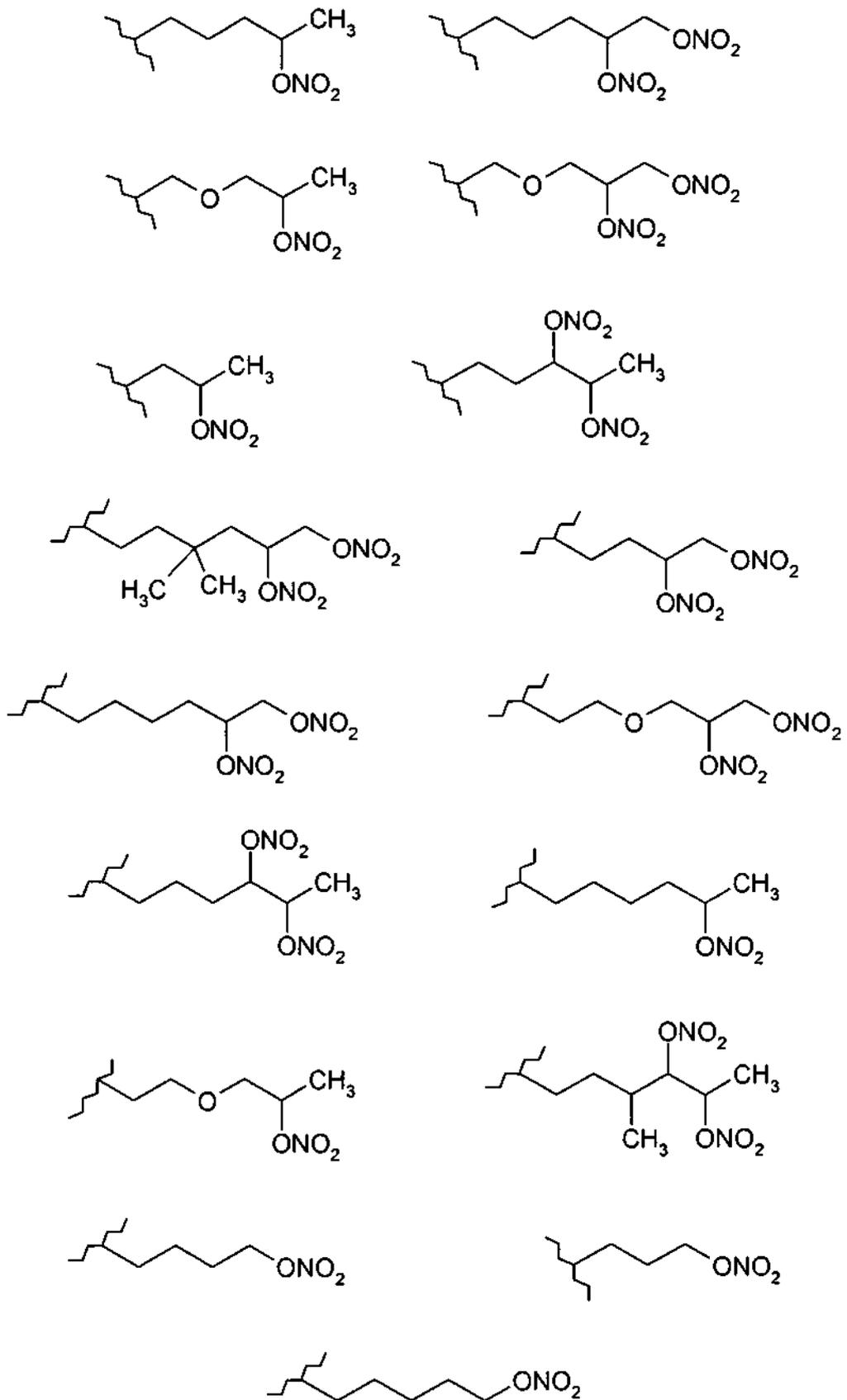
7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



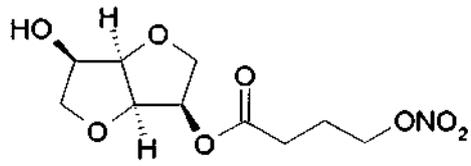
en las que A es H y A' es



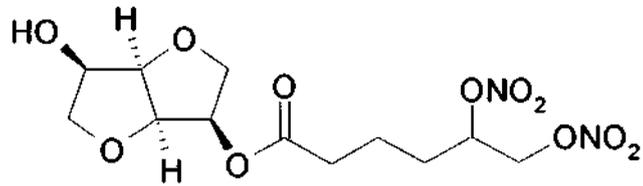
10 8. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-7, Y se selecciona del grupo que consiste en:



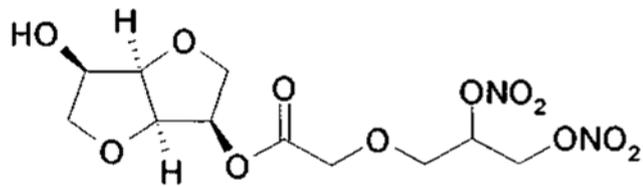
9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



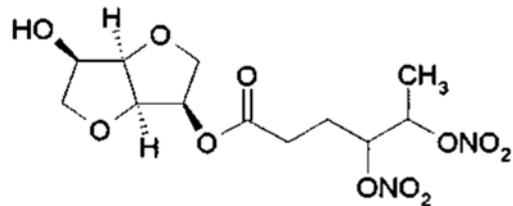
(1)



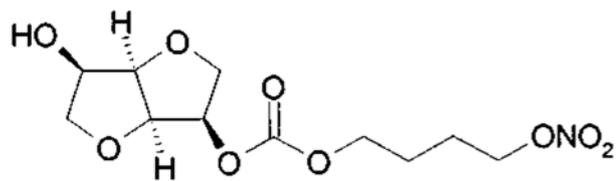
(2)



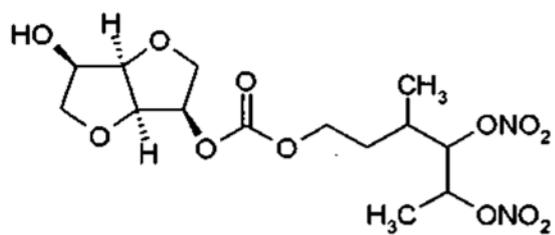
(3)



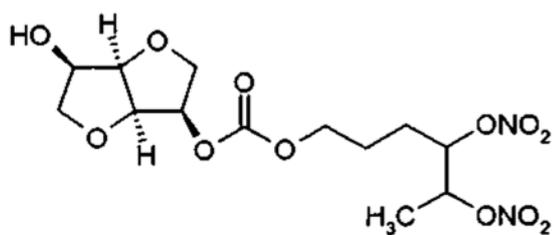
(4)



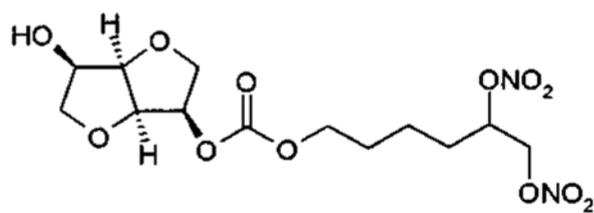
(5)



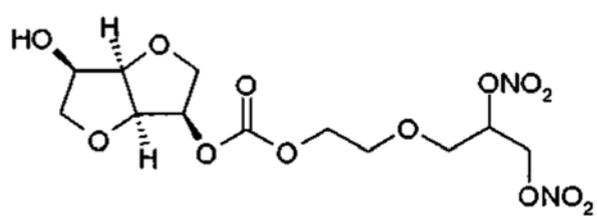
(6)



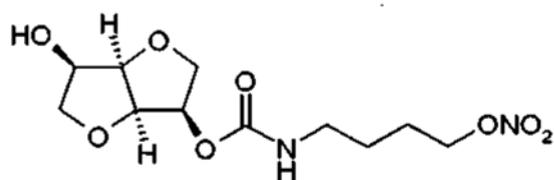
(7)



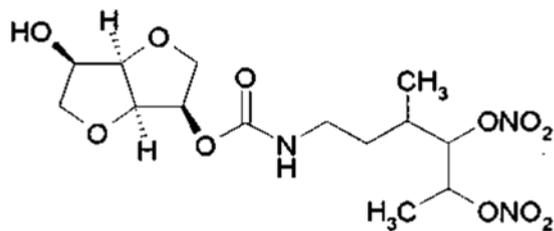
(8)



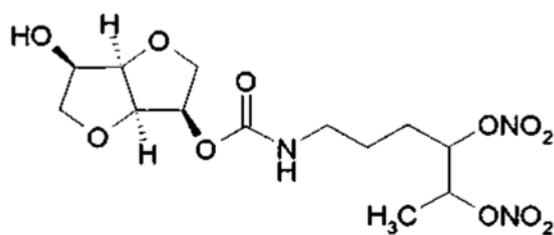
(9)



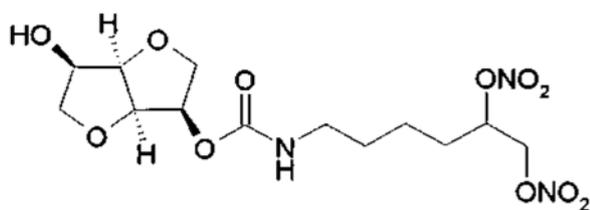
(10)



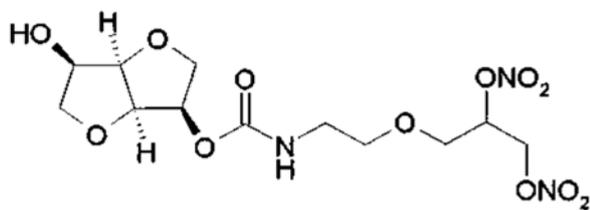
(11)



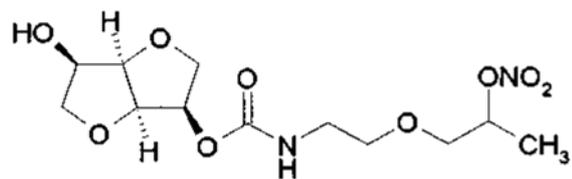
(12)



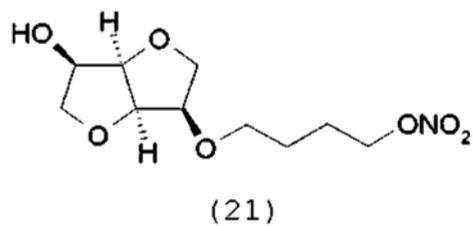
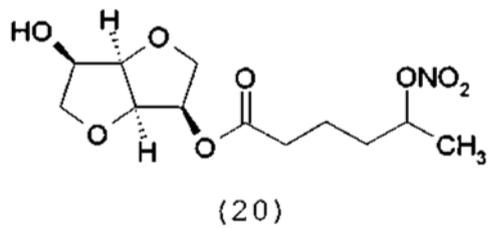
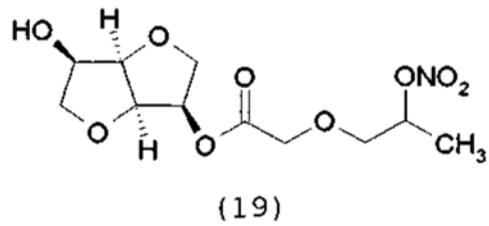
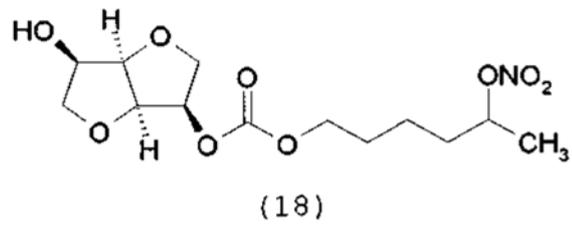
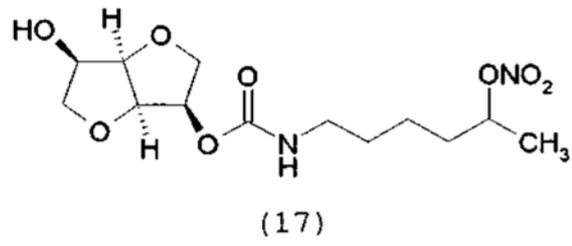
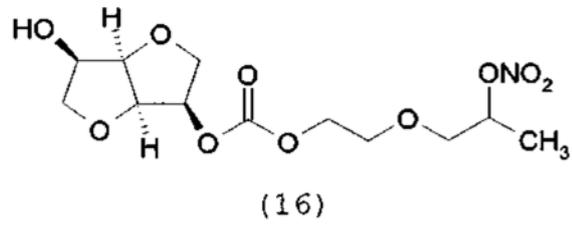
(13)

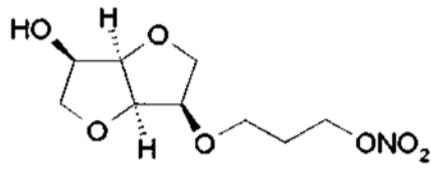


(14)

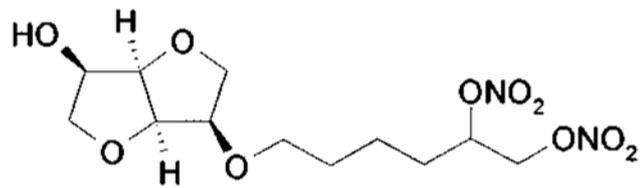


(15)

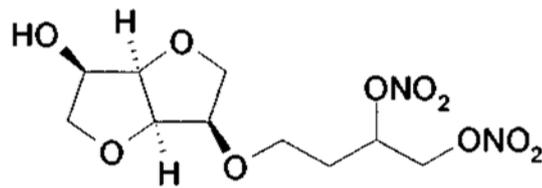




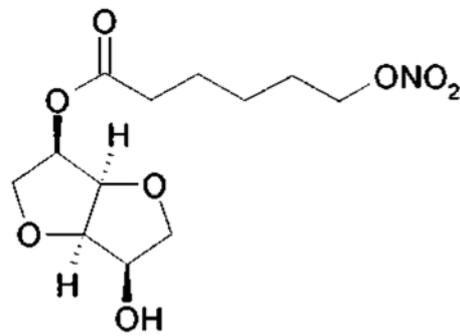
(22)



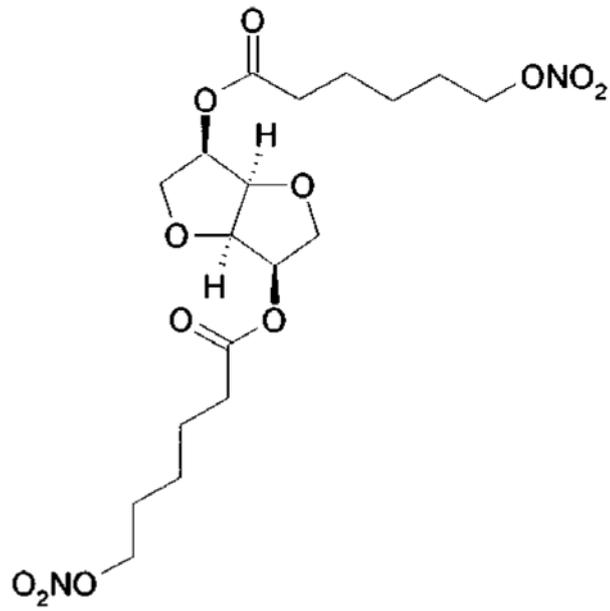
(23)



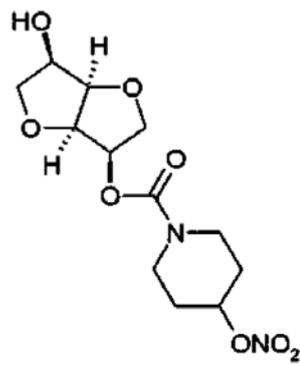
(24)



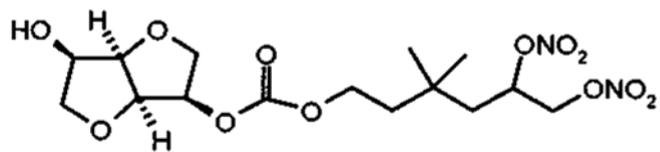
(25)



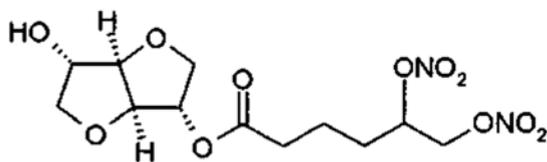
(26)



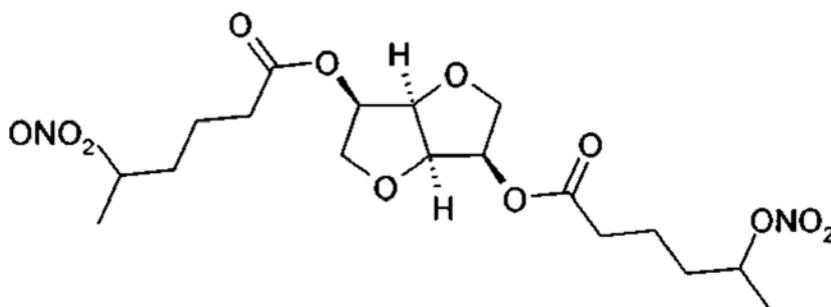
(27)



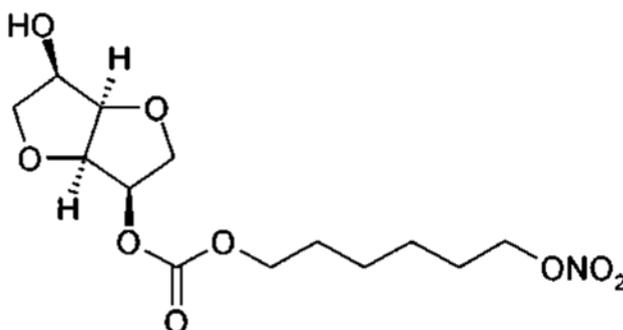
(28)



(29)



(30)



(31)

5 o estereoisómeros del mismo.

**10.** Un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo según las reivindicaciones 1-9 para su uso como medicamento.

**11.** Un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo según las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, glaucoma, hipertensión ocular, trastornos hepáticos, enfermedades renales, nefropatías, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo óseo, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas, para tratar estados patológicos originados por proliferación celular anómala, cáncer, enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos, síndrome metabólico, síndrome de Reynold, esclerodermia, distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.

**12.** Un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de hipertensión, nefropatías y diabetes.

**13.** Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo según la reivindicaciones 1-9 y al menos un agente terapéutico seleccionado

de:

agentes antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antitrombóticos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, inhibidores de la ECA, antagonista del receptor de angiotensina II, bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, estatinas, prostaglandinas.

- 5 **14.** Una combinación según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, glaucoma, hipertensión ocular, trastornos hepáticos, enfermedades renales, nefropatías, diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo óseo, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas, para tratar estados patológicos originados por proliferación celular anómala, enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos, síndrome metabólico, síndrome de Reynold, esclerodermia, distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.
- 10
- 15.** Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo según la según las reivindicaciones 1-9 y un excipiente farmacéutico aceptable.