

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 322**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10799013 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2519507**

54 Título: **Derivados de amino alcohol y sus actividades terapéuticas**

30 Prioridad:

29.12.2009 IT MI20092317

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

22.01.2014

73 Titular/es:

FLAMMA S.P.A. (50.0%)
Via Bedeschi, 22
24040 Chignolo D'Isola (BG), IT y
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO (50.0%)

72 Inventor/es:

NEGRISOLI, GIANPAOLO;
CANEVOTTI, RENATO;
PREVITALI, MASSIMO;
ALDINI, GIANCARLO;
CARINI, MARINA;
ORIOLO, MARICA y
VISTOLI, GIULIO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 439 322 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amino alcohol y sus actividades terapéuticas

- 5 La presente invención se relaciona con derivados de amino alcohol que contiene grupos heterocíclicos nitrogenados con actividad de inactivación metabólica hacia los compuestos de carbonilo.

Técnica anterior

- 10 La influencia del daño oxidativo para desencadenar varios procesos fisiopatológicos, que incluyen, envejecimiento, trastornos inflamatorios, diabetes, enfermedad cardiovascular y procesos neurodegenerativos, es reconocido por unanimidad. Los principales mecanismos moleculares responsables del daño oxidativo, tales como daño estructural a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos causado por especies de oxígeno reactivo radical, y un estado redox celular alterado, son además bien conocidos [Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine* (2001) Oxford Science Publications, 3^{ra} ed.].

- 15 Se ha esclarecido que algunos productos de la oxidación de lípido caracterizados por una función ceto/aldehído actúan como mediadores oxidativos citotóxicos importantes, e inducen a modificaciones estructurales irreversibles de las biomoléculas, y lo que conduce a alteración de las funciones celulares [Uchida K. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28:1685-96.; Poli G. y otros, *IUBMB Life.* 2000; 50:315-21].

- 20 Los compuestos de carbonilo estudiados incluyen los productos de oxidación de ácidos grasos poliinsaturados, que incluyen aldehídos alfa, beta-insaturados tales como 4-hidroxi-trans-2-nonenal (HNE) y acroleína (ACR) [Esterbauer H. y otros, *Free Radic. Biol. Med.* 1991; 11:81-128].

- 25 La participación de aldehídos insaturados en varios procesos patológicos con una base oxidativa se demostró con el uso de anticuerpos mono- y policlonales [Uchida K. *Prog. Lipid Res.* 2003; 42:318-43.]. Particularmente, los aductos entre HNE y acroleína con proteínas se identificaron en tejidos de biopsia y autopsia de pacientes que padecen diabetes, aterosclerosis, distrofia muscular, artritis reumatoide, isquemia cerebral, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson [Uchida K. *Prog. Lipid Res.* 2003; 42:318-43.; Zarkovic N. *Mol. Aspects Med.* 2003; 24:281-91.; Zarkovic N. *Mol. Aspects Med.* 2003; 24:293-303.; M. Carini y otros en "Redox Proteomics: from Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases" (Ed. I. Dalle-Donne, A. Scaloni, and A. Butterfield); Wiley InterScience Books de John Wiley & Sons (2005).

- 35 La función de HNE como un factor patogenético se demostró a nivel molecular para varios trastornos, que incluyen, por ejemplo, fibrosis [Chiarotto AND. y otros, *Biofactors.* 2005;24(1-4):229-36], nefropatía diabética [Furfaro AL. y otros *Biofactors.* 2005;24(1-4):291-8], procesos ateroscleróticos [Leonarduzzi G. y otros, *Mol Nutr Food Res.* 2005 Nov;49(11):1044-9], y trastornos neurodegenerativos [Zarkovic K. *Mol Aspects Med.* 2003 Ago-Oct; 24(4-5):293-303].

- 40 Es por lo tanto evidente que los productos de carbonilo, especialmente los compuestos de carbonilo reactivos tales como HNE, son blancos importantes para el desarrollo de una nueva clase de moléculas biológicamente activas con actividad de inactivación del carbonilo.

- 45 Este interés se demuestra claramente por un número considerable de artículos y patentes que describen los compuestos con actividad de inactivación del carbonilo, especialmente compuestos dipéptidos particulares correlacionados con la carnosina [Hipkiss A.R., *J.Alzheimer's Dis.* 2007, 11, 229-240; Guiotto A. y otros *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 2293-2315; Vistoli G. y otros, *Chem. Med. Chem.* 2009, 4, 1-10].

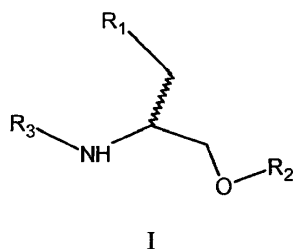
Descripción de la invención

- 50 La presente invención se relaciona con derivados de amino alcohol que contienen un residuo heterocíclico de nitrógeno que ha demostrado una actividad interesante de bloqueo de los productos secundarios del estrés oxidativo de los lípidos, particularmente aquellos de aldehídos insaturados tales como malondialdehído e hidroxinonenal, que se conocen por su contribución a la aparición de un número considerable de trastornos crónicos tales como trastornos neurodegenerativos, trastornos inflamatorios crónicos, enfermedad cardiovascular, y complicaciones de diabetes y cataratas. Los compuestos de acuerdo con la invención, estudiado a partir de la estructura del dipéptido L-carnosina endógeno, que está presente en algunos tejidos del cuerpo humano y cuya actividad de inactivación de los compuestos de carbonilo insaturados *in vitro* es bien conocida, demostraron una actividad sorprendentemente mayor que el dipéptido para inactivar los compuestos de carbonilo modelos, y una estabilidad metabólica extremadamente alta si se compara con aquella del compuesto modelo, lo

que los hace adecuados para el uso terapéutico en todos los trastornos correlacionados con la presencia de compuestos de carbonilo reactivos.

5 La invención se relaciona además con el uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de dichos trastornos.

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general I

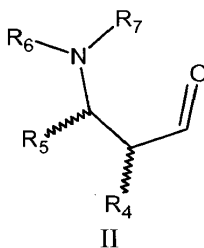


en donde

15 **R₁** es un anillo heterocíclico de nitrógeno, opcionalmente condensado, que contiene uno o más átomos de nitrógeno, al menos uno de los cuales es un grupo -NH-;

R₂ es hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo recto, ramificado o cíclico, C₁-C₈ alquilcarbonilo recto, ramificado o cíclico, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;

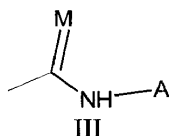
R₃ es un grupo de la fórmula II



en donde

25 **R₄** y **R₅**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; C₁-C₈ alquilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilo cíclico; arilo- C₁-C₅ alquil o heteroarilo- C₁-C₅ -alquilo; un grupo arilo o heteroarilo;

30 **R₆** y **R₇**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, C₁-C₈ alquilo recto, ramificado o cíclico, C₁-C₂₀ alquilcarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilcarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo; C₁-C₁₀ alquiloxicarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquiloxicarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo ariloxicarbonilo o arilalquiloxicarbonilo; un grupo amino, o un grupo de la fórmula general III



en donde M es nitrógeno, oxígeno o azufre y A es hidrógeno o un grupo amino.

Muchos compuestos de la fórmula I tienen al menos un centro quiral, y la invención comprende por lo tanto todos los isómeros ópticos de los productos de la invención y las mezclas de estos en cualquier proporción, así como todos los posibles diastereómeros tomados individualmente o en una mezcla de estos en cualquier proporción.

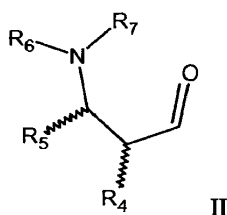
R₁ es preferentemente imidazol opcionalmente sustituido en la posición 2- o 4- por un grupo C₁-C₆ alquilo recto, ramificado o cíclico o un átomo de halógeno, pirrol, pirazol, indol, isoindol, indazol, benzimidazol; con mayor preferencia **R₁** es un anillo de imidazol.

5 **R₂** es preferentemente hidrógeno, C₁-C₈ alquilcarbonilo recto, ramificado o cíclico, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo.

Con mayor preferencia, **R₂** es hidrógeno.

R₃ es preferentemente un grupo de la fórmula II

10



en donde

15 **R₄** y **R₅**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; C₁-C₈ alquilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilo cíclico; arilo- C₁-C₅ alquilo o heteroarilo- C₁-C₅- alquilo; un grupo arilo o heteroarilo;

R₆ y **R₇**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilcarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilcarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo, C₁-C₁₀ alquiloxicarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquiloxicarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo ariloxycarbonilo o arilalquiloxicarbonilo, o un grupo amino.

20 **R₄** y **R₅** son preferentemente hidrógeno.

R₆ y **R₇** son preferentemente, independientemente uno de otro, hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo.

Con mayor preferencia **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₇** son hidrógeno.

25 Un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo es preferentemente un grupo fenoxycarbonilo o bencilcarbonilo en el cual la porción fenilo puede ser sustituida por uno a tres sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo y/o grupos metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, aminocarbonilo.

30 Un grupo heteroarilo-C₁-C₅-alquilo es, por ejemplo, un grupo piridilalquilo, furanilalquilo, tienilalquilo; un grupo arilo es por ejemplo un grupo fenilo o un fenilo sustituido como se indicó anteriormente. Un grupo heteroarilo es por ejemplo un grupo piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo.

Un grupo ariloxycarbonilo o arilalquiloxicarbonilo es preferentemente un grupo fenoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.

35 Los ejemplos de compuestos particularmente preferidos de la invención son:

- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-benzimidazol-4-il-metil)-etil] propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-pirrol-2-il-metil)etil]- propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-metoxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]- propanamida
- 40 • 3-(acetilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(H-imidazol-5-il-metil)-etil] propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-(acetiloxi)-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]- propanamida
- 3-amino-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]- propanamida
- 3-(propionilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil] propanamida
- 3-amino-N-[2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]- propanamida
- 45 • 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]- propanamida
- 3-metilamino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)-etil] propanamida
- 3-(bencilloxycarbonilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)-etil] propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-metil-1H-imidazol-5-il-metil)etil] propanamida
- 50 • 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-cloro-1H-imidazol-5-il-metil)-etil]- propanamida.

Además, la invención se relaciona con una composición que contiene una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención en combinación con excipientes adecuados.

Los compuestos de acuerdo con la invención se sintetizaron por métodos de síntesis de péptido en fase sólida o en solución, reportados en la literatura, por ejemplo en Houben-Weil "Synthesis of peptides and peptidomimetics", vol. E22 a-d, y J. Jones "Amino acid and peptide synthesis". Los aminoácidos usados en la síntesis, si no están disponibles en la forma ya protegida, se funcionalizaron adecuadamente con los grupos protectores necesarios usando métodos conocidos, tales como los reportados en T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective group in Organic Synthesis" and in P.J. Kocienski "Protecting Groups". Los amino alcoholes usados en la síntesis se prepararon por reducción de los derivados de los aminoácidos correspondientes usando hidruros adecuados de metal u organometales en solventes inertes, y procedimientos similares se usaron en la reducción del dipéptido a los derivados de aminoacilaminoalcohol.

Los productos finales obtenidos se purificaron, cuando fue necesario, por uno de los métodos conocidos, usando, por ejemplo, cristalización, purificación cromatográfica o cualquier otra técnica requerida para obtener los compuestos con el grado de pureza necesario.

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se determinó *in vitro* mediante la evaluación de su actividad de inactivación del carbonilo hacia 4-hidroxi nonenal (HNE), lo cual se conoce por su participación en numerosos trastornos.

Para los usos considerados, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan convenientemente como composiciones cosméticas, nutricionales o farmacéuticas convencionales adecuadas para la administración oral, parenteral, tópica o transdérmica. Los ejemplos de estas composiciones incluyen cápsulas, tabletas, jarabes, soluciones o suspensiones inyectables, pomadas, supositorios, formas de liberación controlada y similares, y granulados solubles en agua. Estas composiciones, junto con portadores y excipientes convencionales, pueden contener además otros ingredientes activos que tienen una actividad complementaria o son de cualquier otra forma útiles para el tratamiento/prevención de los trastornos en cuestión.

La invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: 3-(Becilloxicarbonilamino) propionil-L-histidina

Un frasco de fondo redondo de 0.5 l se carga con 22.6 g de 3-aminopropionil-histidina, 150 ml de agua y 30 ml de acetona. La solución se ajusta a pH 13.00 con 30% de hidróxido sódico, y después se enfría a 0 - 5°C, a esa temperatura 18.7 g de cloroformiato de bencilo se añaden por goteo en aproximadamente 1 h, manteniendo el pH a 12-13 con hidróxido sódico. Después, la mezcla se agita durante 15 h a 20 - 25°C, se acidificó a pH 2.0 - 2.5 con 37% de ácido clorhídrico, y después se concentra al vacío, a 50°C máximo, llevando a cabo las evaporaciones repetidas con isopropanol hasta un residuo sólido blanco. Se obtienen 40 g de un residuo.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O) ppm: 8.38 (s 1H); 7.32 (m 5H); 7.08 (s 1H); 5.05 (m 2H); 4.40 (m 1H); 3.30 (m 2H); 3.10 (dd 1H); 2.95 (dd 1H); 2.41 (m 2H).

Ejemplo 2: 3-(Becilloxicarbonilamino)propionil-L-histidina etil éster.

Un frasco de fondo redondo de 1 l, bajo atmósfera de nitrógeno, se carga con 40 g de 3- (becilloxicarbonilamino) propionil- L-histidina, 200 g de etanol absoluto y 80 g de una solución de etanol HCl 8M.

La mezcla se agita durante 15 h a 20 - 30°C, monitorea la reacción por TLC, y después se concentra al vacío, a 40°C máximo, y se reduce así en un 80% el peso de partida. Después la concentración se interrumpe, la mezcla se enfría hasta 10 - 15°C y después, se mantiene la temperatura por debajo de 15°C, 100 g de isobutanol, 100 g de metil ter-butil éter y 100 g de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añaden a esto. La mezcla se enfría adicionalmente hasta 0 - 5°C, a esa temperatura el sistema se ajusta a pH 7.0-7.5 con 30% de hidróxido sódico. La mezcla se agita durante 30' mientras que la temperatura regresa a 20-25°C, y después se interrumpe la agitación y las fases se dejan separar por 20'. La fase acuosa se desechó, mientras la orgánica se concentra al vacío a 50°C máx, para obtener aprox. 80 g de un residuo oleoso que se usa como está en la reacción posterior.

Ejemplo 3: 3-(Becilloxicarbonilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]propanamida

Un frasco de fondo redondo de 1 l, bajo atmósfera de nitrógeno, se carga con 80 g del residuo oleoso del Ejemplo 2, 100 g de metanol y 300 g de agua. La mezcla se agita durante 15' a 20 - 30°C para completar la disolución. Después se cargan 4.24 g de cloruro de litio y posteriormente 13 g de NaBH₄ en porciones durante 30 minutos. Después de eso, la mezcla se agita durante 15 h a 20 - 25°C, se concentra al vacío a 40°C reduciendo en un 80% el peso de partida y finalmente arrastre con isobutanol (4 x 50 g). El residuo se toma en 100 g de metanol y 200 g de MTBE. La mezcla se agita durante 2 h a 20 -

25°C. Las sales se filtran a través de Celita, se lavan con metanol/MTBE (1:2 v/v). El filtrado se concentra al vacío, a 50°C máximo, hasta un peso constante. Se obtiene 52 g de un residuo oleoso. Una muestra se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 80: MeOH 20).

5 ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO D₆) ppm: 7.78 (d, 1H); 7.60 (s 1H); 7.35 (m 5H); 6.78 (s 1H); 5.02 (s 2H); 3.92 (m 1H); 3.35 (m 2H); 3.15 (m 2H); 2.75 (dd 1H); 2.60 (dd 1H); 2.24 (m 2H).

Ejemplo 4: 3-Amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)-etil]propanamida

10 Un frasco de fondo redondo bajo atmósfera inerte se carga con 26 g del producto oleoso del Ejemplo 3, y 100 g de una mezcla 1:1 metanol/agua. La mezcla se agita para completar la disolución, y después se añade con 2.6 g de 10% Pd/C. Un ciclo de lavado se lleva a cabo bajo vacío de nitrógeno, y después la mezcla se calienta a 40°C y el hidrógeno se burbujea lentamente en la misma hasta completar la desaparición del producto de partida. La mezcla se enfría hasta 30°C y el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celita, se lava dos veces con una mezcla de metanol-agua. El solvente se evapora y el residuo se toma repetidamente con isobutanol y se evapora para obtener 9 g de un sólido blanco.

15 ¹H-NMR: (300 MHz, D₂O) ppm: 7.55 (s 1H); 6.80 (s 1H); 4.05 (m 1H); 3.55 (dd 1H); 3.45 (dd 1H); 2.80-2.50 (m 4H); 2.24 (m 2H).

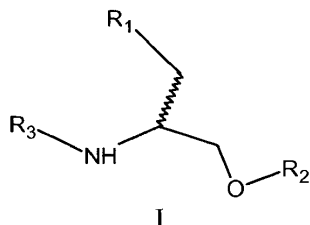
20 Pruebas Farmacológicas

La actividad de inactivación del carbonilo de una serie seleccionada de compuestos a los que se refiere la patente se demostró *in vitro* mediante la incubación del HNE (50 μM) con la molécula en estudio (1 mM), en tampón de fosfato (10 mM), pH 7.4, a 37°C. La actividad se evaluó una, dos y tres horas después de la incubación, determinando el contenido residual de HNE por cromatografía de fase reversa como se describió previamente por Aldini G. y otros [Biochem Biophys Res Commun. 2002 Nov 15;298(5):699-706]. La actividad de inactivación del carbonilo se evaluó sobre la base del porcentaje de HNE reaccionado, comparado con el contenido de HNE en ausencia de la molécula a probar. A modo de ejemplo, la actividad del compuesto 3-amino- N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil] propanamida probó ser 1.66 veces mayor que la de β-alanil histidina tomada como la sustancia estándar.

30 La estabilidad del compuesto en el suero humano, plasma de rata, fracción de hígado de rata S9000 y fracción de hígado humano S9000 se evaluó además por incubación a 37°C y muestreo sucesivo después de 0, 15 y 30 min, 1h y 2h. Las muestras tomadas de cada matriz, tratadas adecuadamente, se analizaron por HPLC-MS, y entre 85 y 93% del valor inicial se recuperó después de 2h. Un estudio toxicológico preliminar en la rata con administración intraperitoneal se realizó además en el mismo compuesto (dosis única 100 mg/kg), IV (3 dosis consecutivas 3, 10 y 30 mg/kg) y por vía oral (por sonda nasogástrica, 100 mg/kg/día por 7 días), y no se observaron efectos tóxicos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



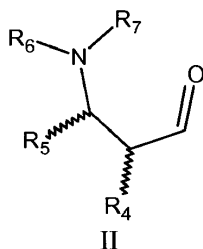
5

en donde

10

R₁ es un anillo heterocíclico de nitrógeno opcionalmente condensado, que contienen uno o más átomos de nitrógeno, al menos uno de los cuales es un grupo -NH-;
R₂ es hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo recto, ramificado o cíclico,
 C₁-C₈ alquilcarbonilo recto, ramificado o cíclico, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido;
R₃ es un grupo de la fórmula II

15

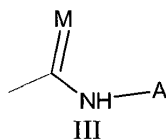


20

en donde

R₄ y **R₅**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno; C₁-C₈ alquilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilo cíclico; arilo- C₁-C₅ alquilo o heteroarilo- C₁-C₅- alquilo; un grupo arilo o heteroarilo;
R₆ y **R₇**, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, C₁-C₈ alquilo recto, ramificado o cíclico, C₁-C₂₀ alquilcarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilcarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo;
 C₁-C₁₀ alquilo oxicarbonilo recto o ramificado o C₃-C₇ alquilo oxicarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo arilo oxicarbonilo o arilalquilo oxicarbonilo; un grupo amino, o un grupo de la fórmula general III

25



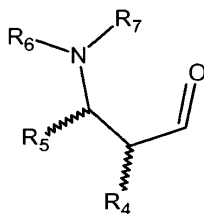
30

en donde M es nitrógeno, oxígeno o azufre y A es hidrógeno o un grupo amino;
 los enantiómeros, diastereómeros o mezclas de estos.

35

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R₁** se selecciona de imidazol opcionalmente sustituido en la posición 2- o 4- por un grupo C₁-C₆ alquilo recto, ramificado o cíclico o un átomo de halógeno, pirrol, pirazol, indol, isoindol, indazol, y benzimidazol.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1 y R_2 son como se definieron en la reivindicación 2 y reivindicación 1 respectivamente, mientras R_3 es un grupo de la fórmula general II



II

5

en donde

R_4 , R_5 , son como se definieron en la reivindicación 1,

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilcarbonilo recto o ramificado o C_3 - C_7 alquilcarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo; C_1 - C_{10} alquiloxicarbonilo recto o ramificado o C_3 - C_7 alquiloxicarbonilo cíclico que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, un grupo ariloxicarbonilo o arilalquiloxicarbonilo, o un grupo amino.

10

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_4 y R_5 son hidrógeno.

15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R_1 es un anillo de imidazol opcionalmente sustituido en la posición 2- o 4- por un grupo C_1 - C_6 alquilo recto, ramificado o cíclico o un átomo de halógeno.

20

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

R_2 es hidrógeno, C_1 - C_8 alquilcarbonilo recto, ramificado o cíclico, un grupo arilcarbonilo o arilalquilcarbonilo;

R_3 es un grupo de la fórmula II en donde R_4 y R_5 son hidrógeno, R_6 y

R_7 son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, arilalquiloxicarbonilo.

25

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde R_2 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R_3 es un grupo de la fórmula II en donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 son hidrógeno.

30

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado de:

- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-benzimidazol-4-il-metil)-etil]propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-pirrol-2-il-metil)etil]-propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-metoxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]-propanamida
- 3-(acetilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)-etil]propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-(acetiloxi)-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]-propanamida
- 3-amino-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]-propanamida
- 3-(propionilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]propanamida
- 3-amino-N-[2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]-propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]-propanamida
- 3-metilamino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)-etil]propanamida
- 3-(becillocarbonilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-il-metil)etil]propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-metil-1H-imidazol-5-il-metil)etil]propanamida
- 3-amino-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-cloro-1H-imidazol-5-il-metil)etil]propanamida.

35

40

45

10. Una composición que contiene una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en combinación con excipientes adecuados.