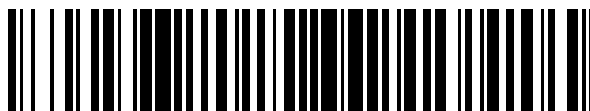


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 893**

51 Int. Cl.:

A61K 31/04	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
A61P 21/00	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01) A61K 31/216	(2006.01)
A61K 31/38	(2006.01) A61K 31/235	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61K 31/40	(2006.01)
A61K 31/401	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	
A61K 31/415	(2006.01)	
A61K 31/42	(2006.01)	
A61K 31/436	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2007** **E 07712084 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 1978947**

54 Título: **Derivados de nitrooxi para usar en el tratamiento de distrofias musculares**

30 Prioridad:

03.02.2006 US 764755 P

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

12.11.2014

73 Titular/es:

**NICOX SCIENCE IRELAND (100.0%)
Riverside One, Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**CLEMENTI, EMILIO;
COSSU, GIULIO;
BRUNELLI, SILVIA y
ONGINI, ENNIO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 520 893 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 nitrooxi para usar en el tratamiento de distrofias musculares

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que liberan óxido nítrico para usarlos en retardar o revertir las distrofias musculares tales como distrofias de Duchenne y de Becker.
- 10 Las distrofias musculares son causadas por la degeneración progresiva de las fibras de músculo esquelético. La pérdida de una o de varias proteínas localizadas en la membrana del plasma o dentro de las membranas internas, incrementa la probabilidad de daño durante la contracción y eventualmente conduce a la degeneración de la fibra, acompañada por inflamación local severa con infiltración de las células inmuno competentes.
- 15 Las distrofias musculares abarcan un grupo de desórdenes musculares progresivos, heredados, distinguidos clínicamente por la distribución selectiva del debilitamiento del músculo esquelético. Las dos formas más comunes de distrofia muscular son las distrofias de Duchenne y de Becker, que resultan de la herencia de una mutación en el gen de la distrofina que está localizado en el locus Xp21. Otras distrofias incluyen, pero sin limitarse a, distrofia muscular del anillo óseo, distrofia muscular facioescapulohumeral (Landouzy-Dejerine), distrofia muscular congénita, distrofia miotónica y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.
- 20 En la forma más severa, tal como la distrofia muscular de Duchenne, la regeneración es exhaustiva y el músculo esquelético es reemplazado progresivamente por tejido graso y fibroso. Esta condición conlleva a que el paciente muestre un debilitamiento progresivo y eventualmente muera por fallo respiratorio y/o cardiaco.
- 25 El síntoma de la distrofia muscular de Duchenne ocurre casi exclusivamente en varones y comienza aproximadamente a los 3-7 años de edad con la mayoría de los pacientes confinados a una silla de ruedas por 10-12 años y muchos mueren alrededor de los 20 años de edad debido a complicaciones respiratorias.
- 30 De los diferentes medicamentos que han sido probados como tratamientos potenciales para la distrofia muscular de Duchenne, sólo los corticosteroides tales como prednisona, prednisolona y deflazacort han mostrado potencial para proporcionar una mejoría temporal. Esta mejoría se debe principalmente a la desaceleración de la tasa de progresión o estabilización de la fuerza y la función muscular. La terapia con corticosteroides además conlleva a efectos colaterales; todavía no hay consenso respecto a su uso como tratamiento estándar.
- 35 Se cree que los corticosteroides, tales como la prednisona, actúan mediante el bloqueo de la activación e infiltración de células inmunes que precipitan por el daño de la fibra muscular como resultado de la enfermedad.
- 40 Las terapias a largo plazo con corticosteroides como el remedio para la distrofia muscular están asociadas con efectos adversos tales como osteoporosis, hipertensión y síndrome de Cushing, aumento de peso, cataratas, estatura baja, síntomas gastrointestinales, cambios en el comportamiento en el caso de la prednisolona y aumento de peso y cataratas para el deflazacort.
- 45 Bredt D. S. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 14592-14593 reporta que el óxido nítrico (NO) generado por la sintasa muscular NO, que se enlaza estructural y funcionalmente al complejo distrofina en el sarcolema, participa en el desarrollo y la función fisiológica del músculo esquelético mediante la regulación de la vasodilatación y así en el suministro de oxígeno durante el ejercicio, mediante el incremento de la captación de glucosa en las miofibras y por la regulación de la actividad de enzimas relevantes en el metabolismo de la energía celular.
- 50 EP 759899 describe un derivado de nitrooxi de los NSAID. Los datos farmacológicos reportados en el documento demuestran que estos compuestos exhiben buena actividad antiinflamatoria, analgésica y antitrombótica y un incremento de la tolerabilidad gástrica respecto a su fármaco parental correspondiente. El documento no reporta que estos compuestos sean activos para el tratamiento de las enfermedades degenerativas musculares.
- 55 WO 2004/105754 describe nitroderivados de estatinas que exhiben fuerte actividad antiinflamatoria, antitrombótica y antiplaquetaria. El documento reporta que los nitro derivados de estatinas pueden ser usados para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares y enfermedades vasculares periféricas y todos los trastornos asociados con disfunciones endoteliales tales como complicaciones vasculares en pacientes diabéticos y aterosclerosis. Además, este documento no reporta que estos compuestos sean activos para el tratamiento de las enfermedades degenerativas musculares.

El documento WO 00/53191 da a conocer el uso del óxido nítrico (NO), los NO donantes, el inhibidor de la actividad del NO o el regulador de la producción del NO para el tratamiento de enfermedades musculares que incluyen la distrofia de Duchenne, la distrofia de Becker, la distrofia muscular del anillo óseo, la distrofia muscular facioescapulohumeral (Landouzy-Dejerine), la distrofia muscular congénita, la distrofia miotónica y la distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

Particularmente el documento da a conocer los resultados de un estudio en ratones mdx distróficos tratados con deflazacort, deflazacort más L-NAME (un inhibidor de la enzima NOS) o deflazacort más L-arginina (un donante de NO). En el experimento se colectaron tejidos musculares del músculo tibial anterior y del diafragma del animal tratado y se evaluó el índice de nucleación central (CNI), que es una medida útil del índice de daño muscular. Los resultados demostraron que la adición del donante de NO al deflazacort no mejoraron el estado de los músculos en los ratones mdx y que el L-NAME aumentó los efectos beneficiosos del deflazacort sólo en diafragma. El autor concluye que los resultados demuestran que el L-NAME u otros inhibidores de NOS pueden ser usados para mejorar los efectos del esteroide cuando es aplicado in situ. Wehling y otros (The Journal of Cell Biology Vol. 155(1), 2001 p. 123-131) reporta que la normalización de la producción de NO tiene un efecto protector en el músculo deficiente de distrofina, particularmente debido a la acción antiinflamatoria de NO. La normalización de los niveles de NO se obtiene a través de un enfoque de terapia génica.

Chiroli y otros (European Journal of Medicinal Chemistry Vol. 38(4), 2003 p. 441-446), dan a conocer el uso del NO que libera NSAIDs como agentes antiinflamatorios, antitrombóticos y analgésicos. Actividades vasodilatadoras y anti-agregantes con efectos colaterales gastrointestinales reducidos.

Ongini y otros (Proceedings of the national Academy of Sciences Vol.101 (22), 2004 p. 8497-8502) dan a conocer que el NO que liberan las estatinas tiene además de la reducción del colesterol y los triglicéridos, un número de otras actividades tales como antiinflamatoria, antitrombótica y actividades anti-aterogénicas.

Así, existe una necesidad de identificar agentes terapéuticos que retarden el daño de las fibras musculares y retrasen la aparición de la discapacidad en los pacientes con distrofias musculares, pero causen un menor grado de atrofia del músculo esquelético que las terapias actuales.

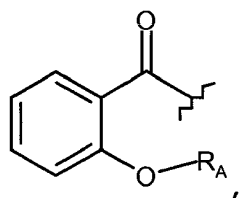
Se encontró bastante sorprendente e inesperadamente que el óxido nítrico que liberan los compuestos de la fórmula M-X-Y-ONO₂ en donde M es el residuo de un agente terapéutico que es un NSAID o una estatina son efectivos para retardar o revertir (para el tratamiento) de las distrofias musculares. Por otra parte, ellos tienen la ventaja de que inducen fiebre como efecto colateral adverso y son bien tolerados por los pacientes y por lo tanto pueden ser usados en terapias a largo plazo.

El objetivo de la presente invención es el óxido nítrico que liberan los fármacos de fórmula (Ia)

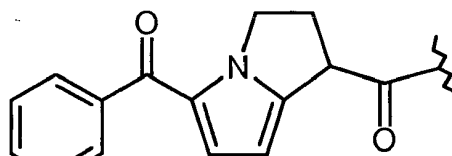


o enantiómeros o diastereoisómeros de éstas para el uso en el tratamiento de las distrofias musculares, en donde en la fórmula general (Ia) M, X y Y tienen los siguientes significados:

M es el residuo seleccionado de:

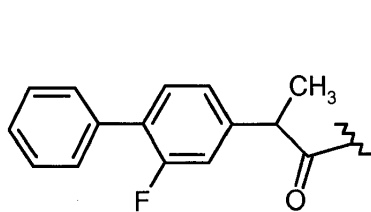


(I)

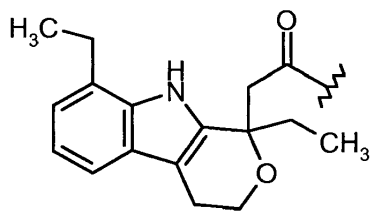


(II)

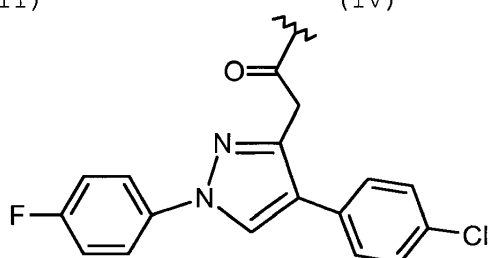
en donde R_A es un átomo de hidrógeno o $-C(O)CH_3$,



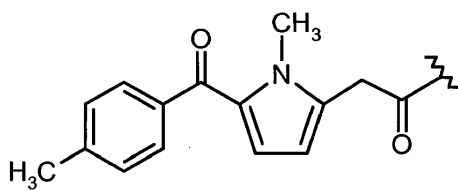
(III)



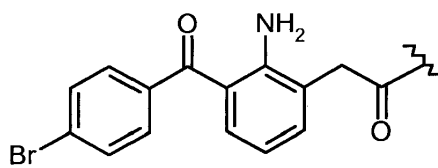
(IV)



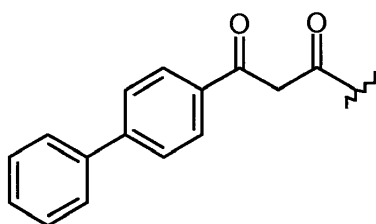
(V)



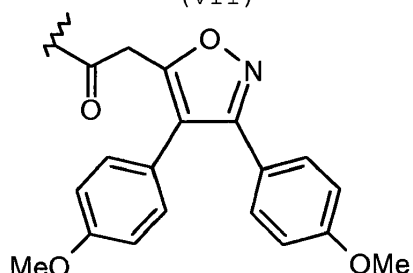
(VI)



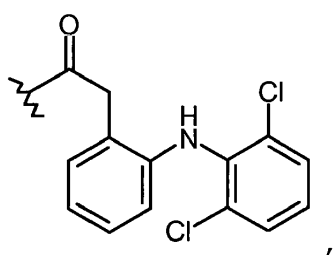
(VII)



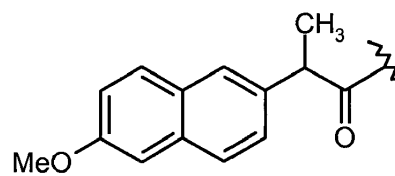
(VIII)



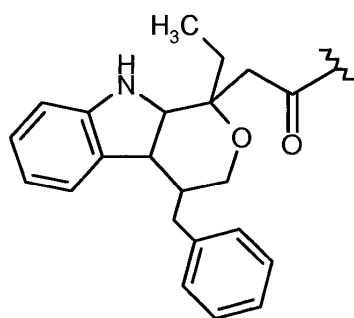
(IX)



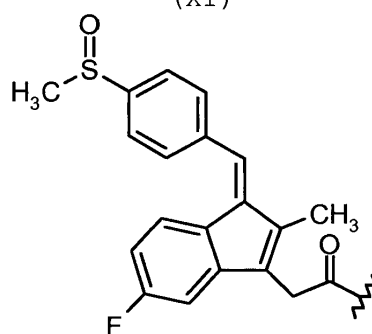
(X)



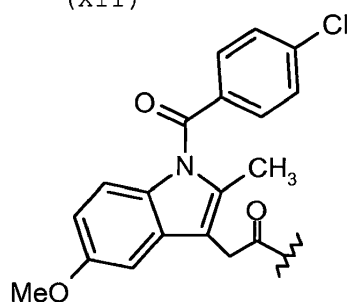
(XI)



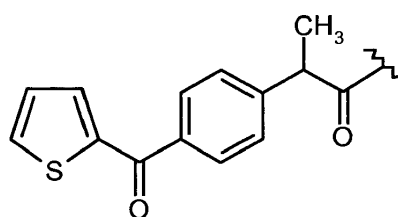
(XII)



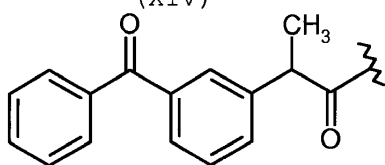
(XIII)



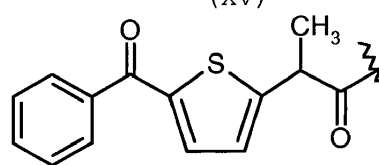
(XIV)



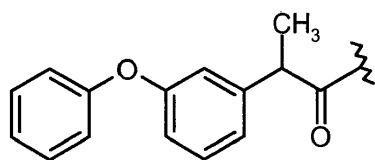
(XV)



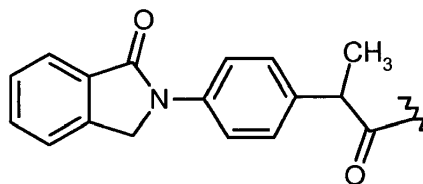
(XVI)



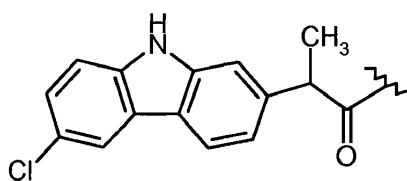
(XVII)



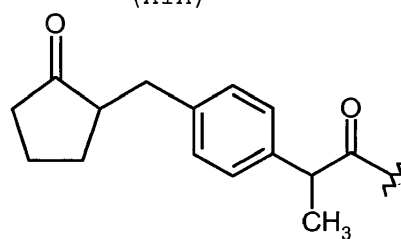
(XVIII)



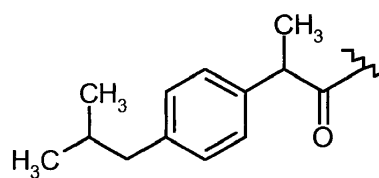
(XIX)



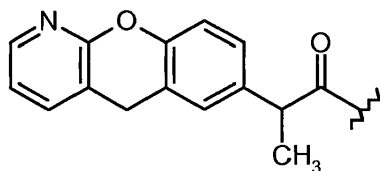
(XX)



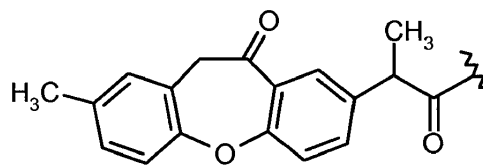
(XXI)



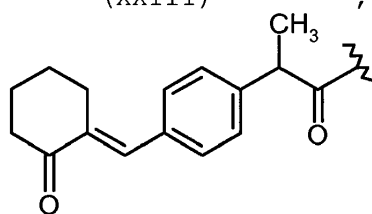
(XXII)



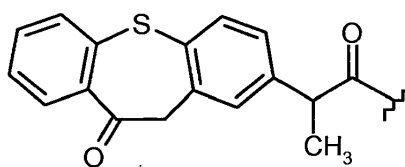
(XXIII)



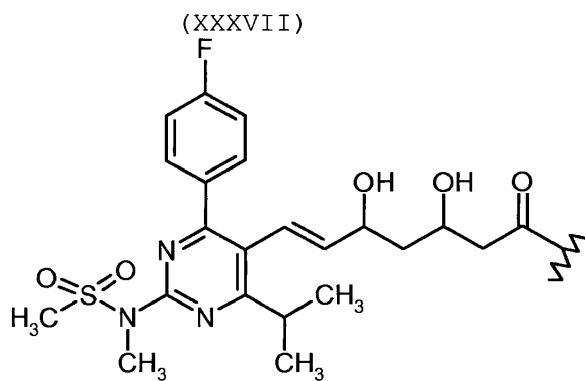
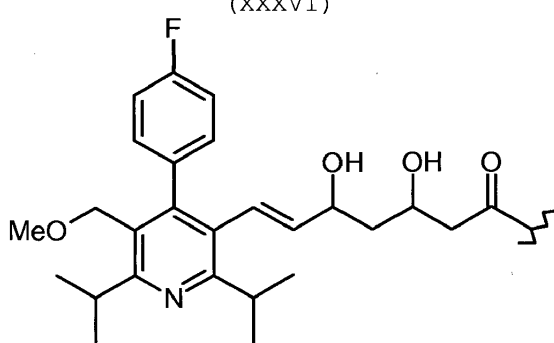
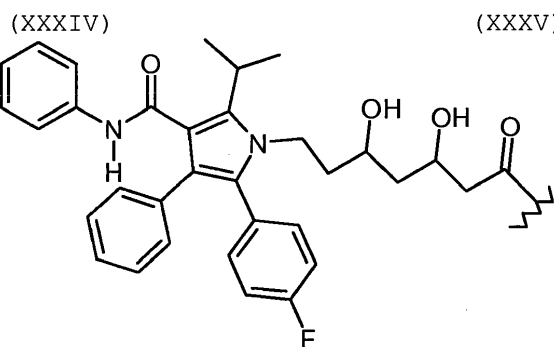
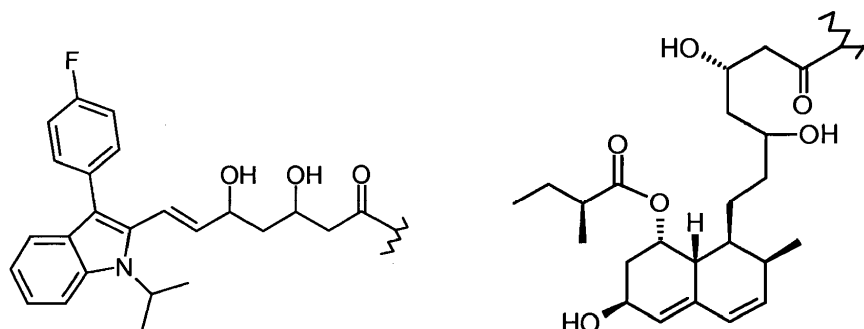
(XXIV)



(XXV)



(XXVI)



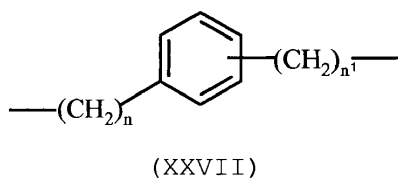
(XXXIX)

X es -O-, -S- o -NR¹-, en donde R¹ es H o alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado;
Y es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

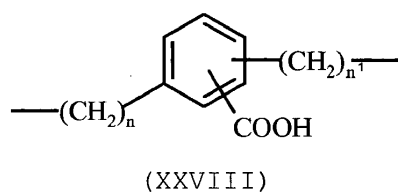
a)

- alquilenos de C₁-C₂₀ lineal o ramificado, preferentemente C₁-C₁₀, es opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, en donde T es -OC(O)(C₁-C₁₀alquilo) -ONO₂ u -O(C₁-C₁₀ alquilo) -ONO₂; con mayor preferencia Y es alquilenos de C₁-C₁₀;
- un grupo cicloalquilenos de C₅-C₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, preferentemente CH₃;

b)

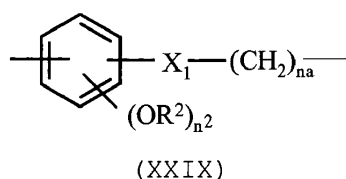


c)



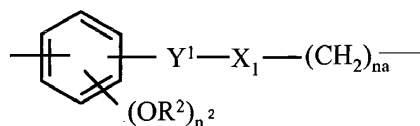
en donde n es un entero de 0 a 20, preferentemente n es un entero de 0 a 5; con mayor preferencia n es 0;
n¹ es un entero de 1 a 20, preferentemente n¹ es un entero de 1 a 5, con mayor preferencia n¹ es 1;
con la condición de que cuando Y se selecciona de los radicales bivalentes mencionados en b) y c) entonces el grupo -ONO₂ de la fórmula (I) está unido a-(CH₂)_{n¹}-;

d)



en donde
X₁ = -OCO- o -COO- y R² es H o CH₃;
na es un entero de 1 a 20; preferentemente na es un entero de 1 a 5;
n² es un número entero de 0 a 2;

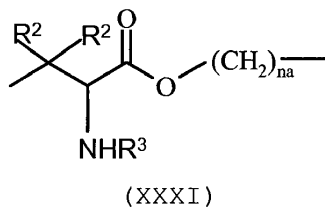
e)



en donde:

5 Y^1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{n^2}-$; o $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$;
 X_1 , na , n^2 y R^2 son como los definidos anteriormente;

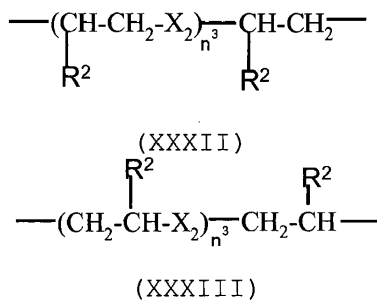
f)



en donde:

na y R^2 son como los definidos anteriormente, R^3 es H o $-\text{COCH}_3$;
 con la condición de que cuando Y se selecciona de los radicales bivalentes mencionados en d)-f) entonces el grupo $-\text{ONO}_2$
 de la fórmula (I) está unido a $-(\text{CH}_2)_{na}$;
 con la condición de que cuando X es $-\text{NR}^1-$, en donde R^1 es como se definió anteriormente Y no puede ser f);

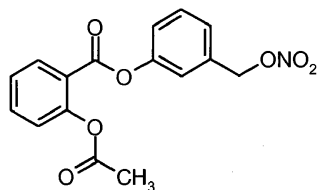
g)



en donde

X_2 es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;
 n^3 es un entero de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, y R^2 es como se definió anteriormente.

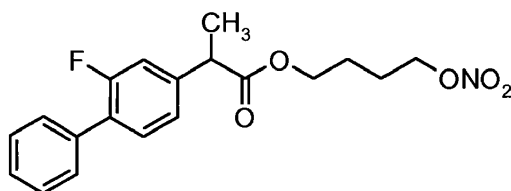
Una modalidad preferida de la invención comprende el óxido nítrico que libera el fármaco de la fórmula (Ib)



(Ib)

para usar en el tratamiento de las distrofias musculares; el compuesto de la fórmula (Ib) se conoce como 3-(nitrooximetil)fenil éster del ácido 2-(acetiloxi) benzoico.

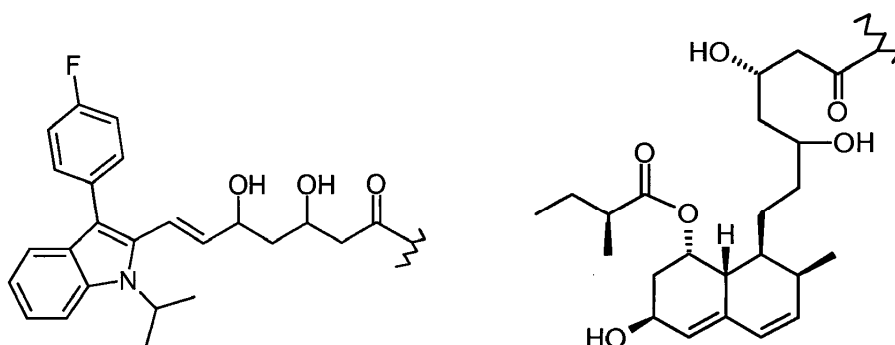
Otra modalidad preferida de la invención comprende el óxido nítrico que libera el fármaco de la fórmula (IIIb) o sus enantiómeros



(IIIb)

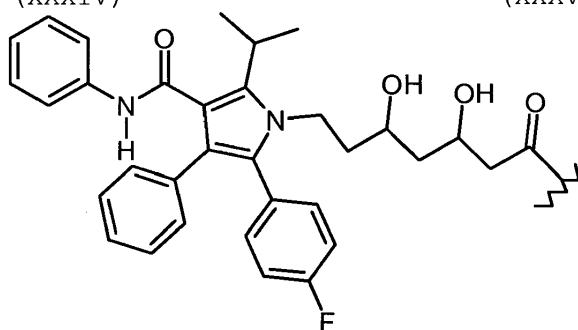
para usar para retardar o revertir las distrofias musculares; el compuesto de la fórmula (IIIb) se conoce como 4-nitrooxibutil éster del ácido 2-flúor-alfa-metil-4[1,1'-bifenil]4-acético.

Otra modalidad preferida de la invención comprende un óxido nítrico que libera el fármaco de la fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de las distrofias musculares, en donde en la fórmula (Ia) M es seleccionado del grupo que consiste de:

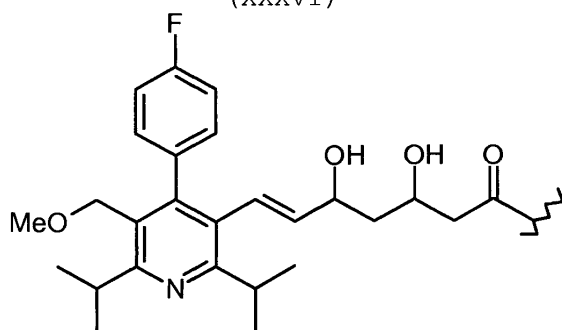


(XXXIV)

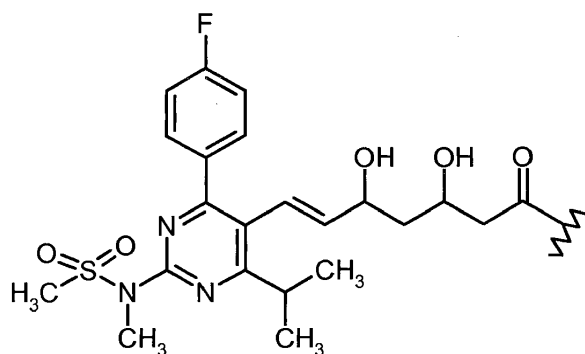
(XXXV)



(XXXVI)



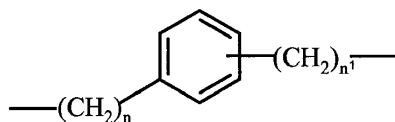
(XXXVII)



(XXXIX)

X es un átomo de oxígeno,
Y es seleccionado de:

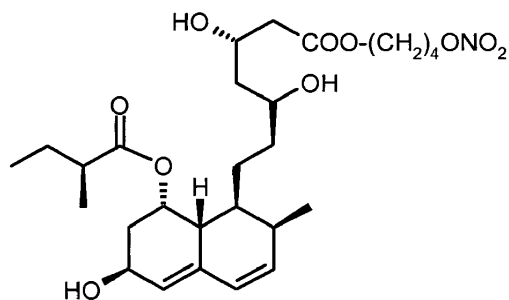
- a) alquileo de C₁-C₁₀ lineal;
- b)



(XXVII)

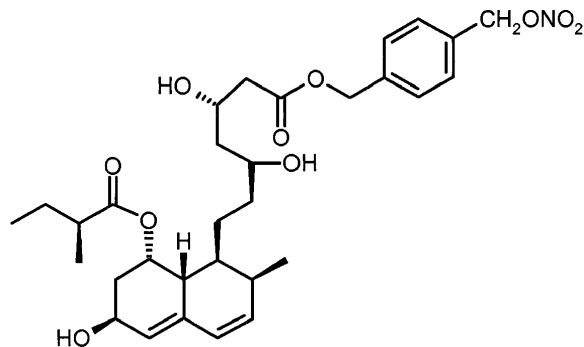
en donde n es un entero de 0 a 5; y
n¹ es un entero de 1 a 5, con mayor preferencia n¹ es 1;

Otra modalidad preferida es un óxido de nítrico que libera el fármaco para usar en el tratamiento de las distrofias musculares, en donde el óxido nítrico que libera el fármaco se selecciona del grupo que consiste de:



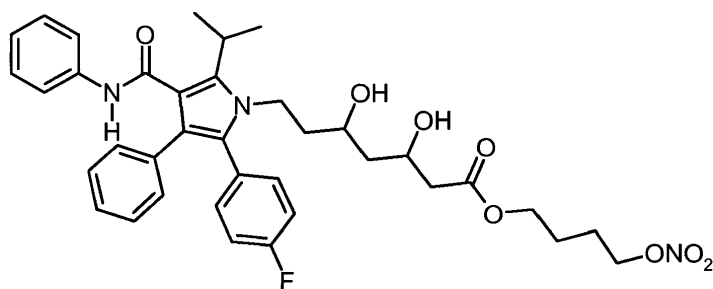
(XXXVb)

que se conoce como 4-(nitrooxi)butil éster del ácido [1S-[1 α (β S*, δ S*),2 α ,6 α ,8 β -(R*),8 α]]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro- β , δ ,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftalenoheptanoico o como 4-(nitrooxi)butil éster de pravastatina;



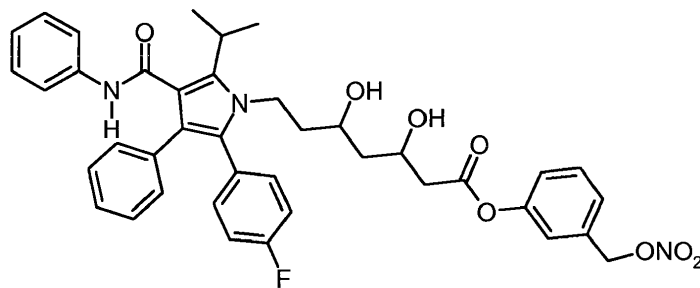
(XXXVc)

que se conoce como 4-(nitrooximetil)bencil éster del ácido [1S-[1 α (β S*, δ S*),2 α ,6 α ,8 β -(R*), 8 α]]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro- β , δ ,6-trihidroxi-2-metilo-8-(2-metilo-1-oxobutoxi)-1-naftalenoheptanoico o como 4-(nitro-oximetil)bencil éster de pravastatina



(XXXVIIb)

que se conoce como 3-(nitrooxi)butil éster del ácido (β R, δ R)-2(4-fluorofenilo)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenilo-4-[(fenilamino)carbon-il]-1H-pirrol-1-heptanoico o como 3-(nitrooxi)butil éster de atorvastatina;



(XXXVIIc)

que se conoce como 3-(nitrooximetil)encil éster del ácido (β R, δ R)-2(4-fluorofenilo)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbon-il]-1H-pirrol-1-heptanoico o como 3-(nitrooximetil)encil éster de atorvastatina.

Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, la edad, el peso corporal, los síntomas, los efectos terapéuticos deseados, la ruta de administración y la duración del tratamiento. En el adulto humano, las dosis por persona en un momento son generalmente de 1 mg a 1000 mg, mediante administración oral, hasta varias veces al día y de 1 mg a 100 mg, mediante administración parenteral (preferentemente administración intravenosa), hasta varias veces al día, o administración continua de 1 a 24 horas.

Como se mencionó anteriormente, las dosis a usar dependerán de varias condiciones. Por lo tanto, hay casos en donde las dosis más bajas o mayores que los intervalos especificados anteriormente pueden ser usadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de, por ejemplo, composiciones sólidas, composiciones líquidas u otras composiciones para administración oral, inyecciones, linimentos o supositorios para administración parenteral.

La síntesis general del óxido nítrico que libera el fármaco de fórmula (Ia) en donde M es seleccionado de los residuos de las fórmulas (I)-(XXIV) y X son como se definió anteriormente, se describen en EP07 59 899

El proceso de síntesis de 3-(nitrooximetil)encil éster del ácido 2-(acetiloxi)benzoico de la fórmula (Ib) se describe en EP 1 194 397.

La síntesis general del óxido nítrico que libera la fórmula (Ia) en donde M es seleccionado de los residuos de las fórmulas (XXXIV)-(XXXIX) y la síntesis de 4-(nitrooxi)butil éster de pravastatina se describen en el documento WO 2004/105754.

EJEMPLO 1

Modelo de distrofia muscular (ratones deficientes en α -sarcoglicano). Referencia para el modelo animal: Duclos F. y otros J Cell Biol. 21 de sept. de 1998;142(6):1461-71.

Los compuestos probados son:

- 3-(nitrooximetil) benzoato del ácido 2-acetiloxi benzoico de la fórmula (Ib);
- 4-(nitrooxi)butil éster de pravastatina de la fórmula (XXXVb);
- 4-nitrooxibutil éster del ácido 2-flúor-alfa-metil-4[1,1'-bifenil]4-acético de la fórmula (IIlb);
- prednisolona como el fármaco corticosteroide de referencia.

Cuatro grupos de ratones C57BL/6 α -sarcoglicano (SG)-nulo se trataron con 3-(nitrooximetil)benzoato del ácido 2-acetiloxi benzoico (compuesto Ib) (100 mg/kg), 4-(nitrooxi)butil éster de pravastatina (compuesto XXXVb) (12 mg/kg), 4-nitrooxi butil éster del ácido 2-flúor-alfa-metil-4[1,1'-bifenil]4-acético (compuesto IIlb) (30 mg/kg), prednisolona (3 mg/kg) o vehículo, administrados diariamente en la dieta.

En los puntos de tiempo indicados (en un intervalo de 20 a 80 días) la función del músculo esquelético se probó mediante la prueba de la rueda libre. Después de 24 horas los animales se sacrificaron, el tejido se aisló y se analizaron las características histológicas. Los infiltrados se evaluaron después de teñidos con la técnica de Azan Mallory; las fibras necróticas fueron medidas en secciones teñidas con hematoxilina; se midió la creatinina quinasa en muestras de sangre obtenidas 24 horas antes de la prueba de la rueda, usando un estuche disponible comercialmente. (Sampaioles M., y otros Science 301, 487-492, 2003). Los datos se informan en la Tabla 1.

La carrera en la rueda libre : Se usó la carrera voluntaria por la rueda como el paradigma de ejercicio para evitar cualquier cambio fisiológico que puede ocurrir debido a la tensión de la cinta de correr de la carrera forzada. Los ratones se alojaron individualmente por un periodo de 24 horas en una rueda de carrera de policarbonato equipada con un contador magnético, la salida de los cuales era enviada a un velocímetro, permitiendo la cuantificación del número de revoluciones por día. Los datos se informan en la Tabla 2.

Mediciones de la actividad de la creatinina quinasa: las determinaciones cuantitativas y cinéticas de la actividad de la creatinina quinasa en el suero de los controles y de los animales tratados con el fármaco se midieron usando el reactivo

(Sigma) de la creatinina quinasa, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La sangre se colectó del rabo de ratones de 2-7 meses de edad y el suero obtenido, después de una centrifugación a 13.000 rpm por 10 minutos, se conservó a -80°C antes de las mediciones. Los datos se informan en la Tabla 1.

Histología: El difragma y el tibial anterior de los ratones no tratados y tratados con el fármaco fueron aislados e incluidos en la sección congelada de medio Killik, congelados rápido y cortados en secciones de 8- μ m de espesor usando un criostato con las fibras musculares orientadas transversalmente. Las secciones se tiñeron con hematoxilina & eosina o Azan Mallory, para evaluar el número de infiltrados inflamatorios y de fibras necróticas (18-10 secciones por tejido). Los datos se informan en la Tabla 1.

Los resultados demuestran que los compuestos evaluados (Ib), (XXXVb) y (IIIb) fueron significativamente efectivos en la reducción de las alteraciones histológicas, funcionales y bioquímicas que ocurren típicamente en estos animales. Particularmente, los animales tratados mostraron los infiltrados inflamatorios reducidos significativamente y las fibras necróticas casi indetectables. (Tabla 1)

Los niveles en plasma de la creatinina quinasa, un sello del daño muscular, fueron más bajos significativamente en los animales tratados, consistentemente, estos se desempeñaron significativamente mejor en la prueba de la carrera en la rueda libre. (Tabla 2)

En total, los datos muestran que los compuestos de la presente invención tienen un mejor perfil en comparación con la prednisolona que el fármaco de elección para esta patología.

Tabla 1

Compuesto	Días de tratam.	Datos histológicos	
		N°de infiltrados inflamatorios/sección	N° de fibras necróticas/sección
Control (n=3)	80	192.6 $\pm$ 46.5	263.2 $\pm$ 43
(XXXVb) (n=5)	80	54.2 $\pm$ 8.05**	35 $\pm$ 2.1**
(Ib) (n=5)	80	91.3 $\pm$ 34.5*	124.1 $\pm$ 33**
(IIIb) (n=5)	80	84.2 $\pm$ 22.5**	48.4 $\pm$ 2.3**
Prednisolona	80	59.4 $\pm$ 7.00**	197.1 $\pm$ 23**
**P < 0.01; *P < 0.05 vs. control			

Tabla 2

Compuesto	Días de tratamiento	niveles de CQ en plasma (U/ml)	Prueba de la rueda libre (km/24h)
Control (n=3)	20	595.2 ± 87	0.34 ± 0.02
	40	892.0 ± 96	0.06 ± 0.03
	60	844.3 ± 50	0.11 ± 0.02
	80	979.8 ± 91	0.14 ± 0.05
(XXXVb) (n=5)	20	440.6 ± 33**	0.55 ± 0.03**
	40	488.2 ± 96.5*	0.58 ± 0.01**
	60	627.4 ± 69.3**	0.54 ± 0.03**
	80	614.8 ± 37**	0.65 ± 0.05**
(Ib) (n=5)	20	665.6 ± 51	0.65 ± 0.07**
	40	944.0 ± 95.5	0.42 ± 0.08**
	60	444.2 ± 20.2**	0.31 ± 0.1*
	80	494.6 ± 56.1**	
(IIIb) (n=5)	20	662.6 ± 41	
	40	824.0 ± 90.5	
	60	648.2 ± 25.2**	
	80	482.3 ± 51.2**	0.95 ± 0.1**
Prednisolona	20	440.6 ± 33**	
	40	488.2 ± 96.5*	
	60	711.3 ± 69.3**	
	80	717.6 ± 31.1**	0.55 ± 0.1**
**P < 0.01; *P < 0.05 vs. control			

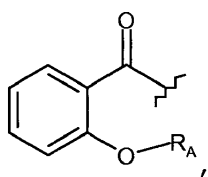
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (Ia) que libera óxido nítrico

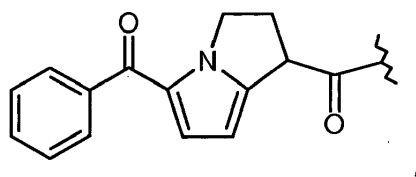


o enantiómeros o diastereoisómeros de estos para usar en el tratamiento de las distrofias musculares, en donde en la fórmula general (Ia) M, X y Y tienen los siguientes significados:

M es el residuo seleccionado de:

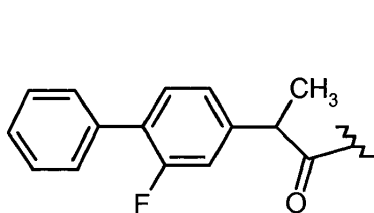


(I)

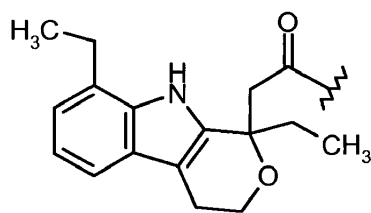


(II)

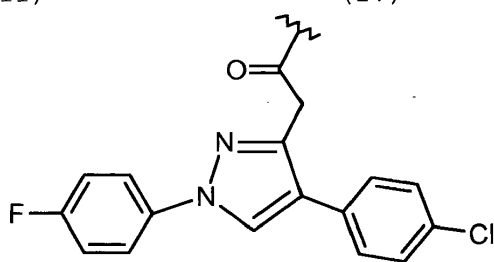
en donde R_A es un átomo de hidrógeno o -C(O)CH₃,



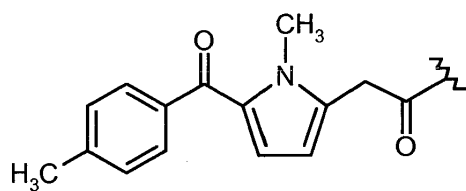
(III)



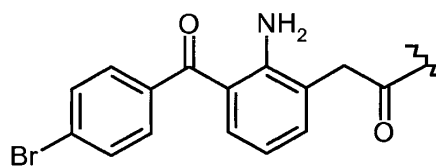
(IV)



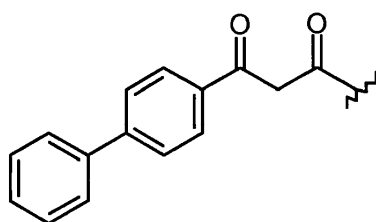
(V)



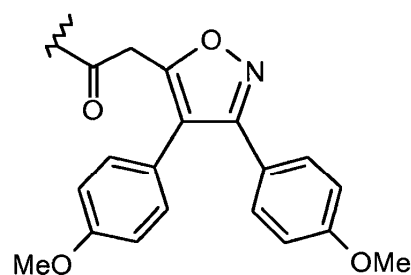
(VI)



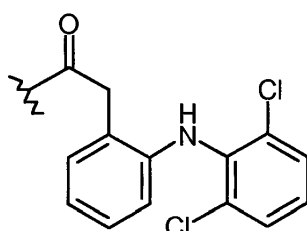
(VII)



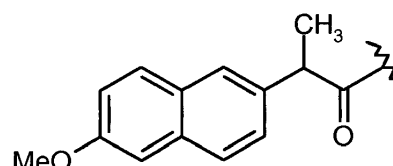
(VIII)



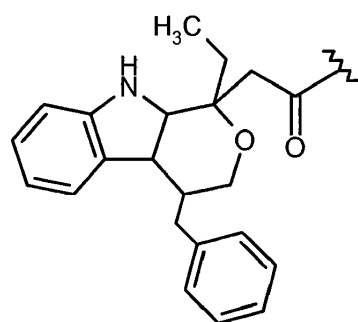
(IX)



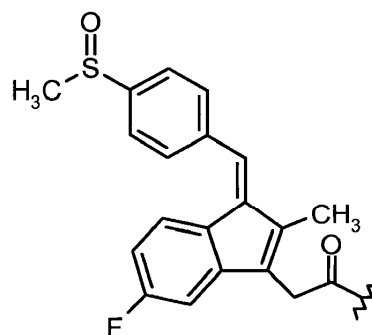
(X)



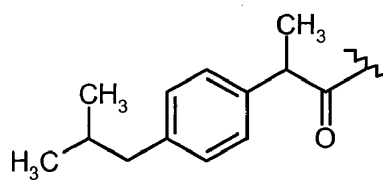
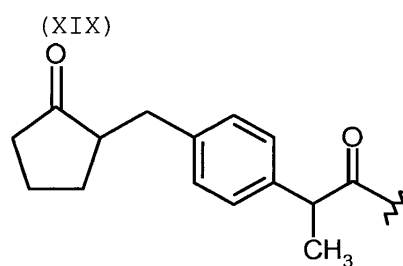
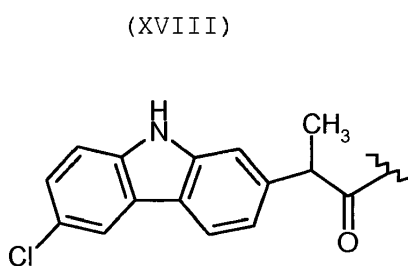
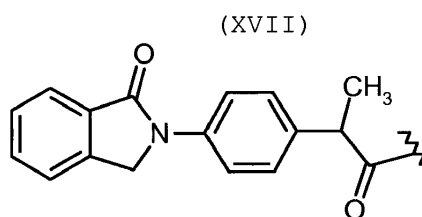
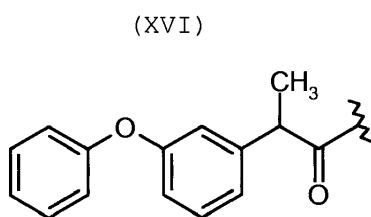
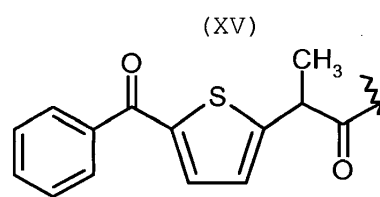
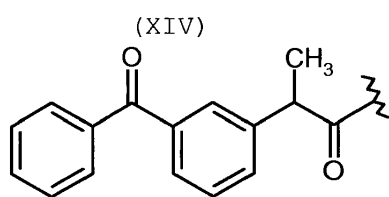
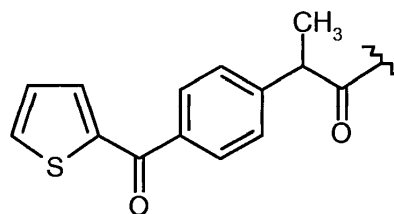
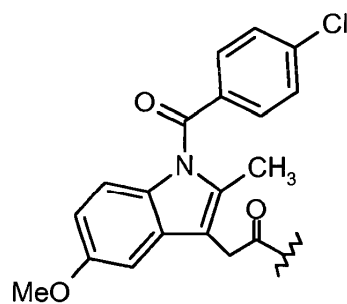
(XI)



(XII)

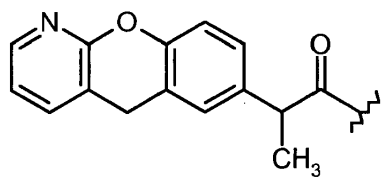


(XIII)

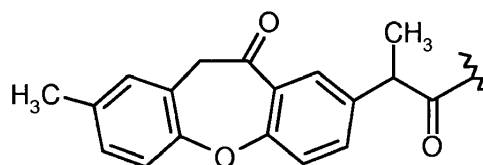


(XXI)

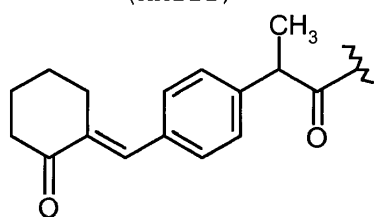
(XXII)



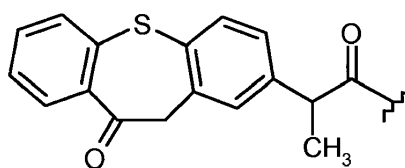
(XXIII)



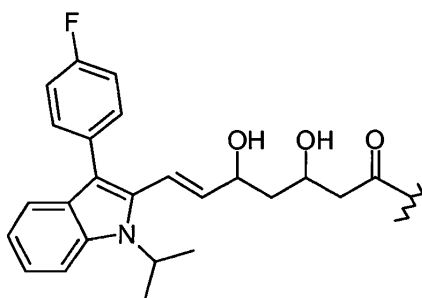
(XXIV)



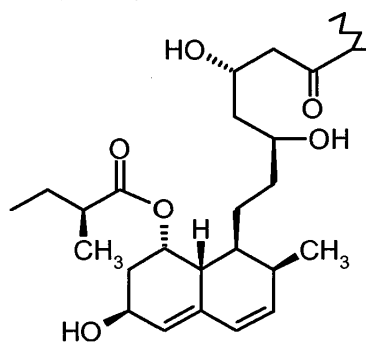
(XXV)



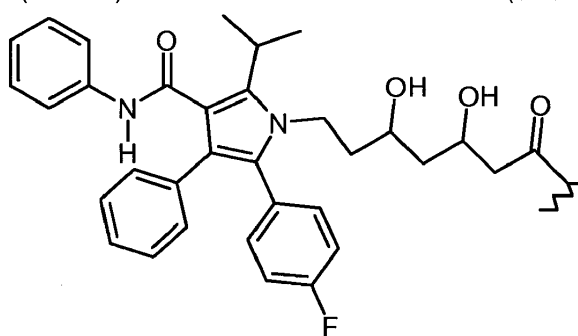
(XXVI)



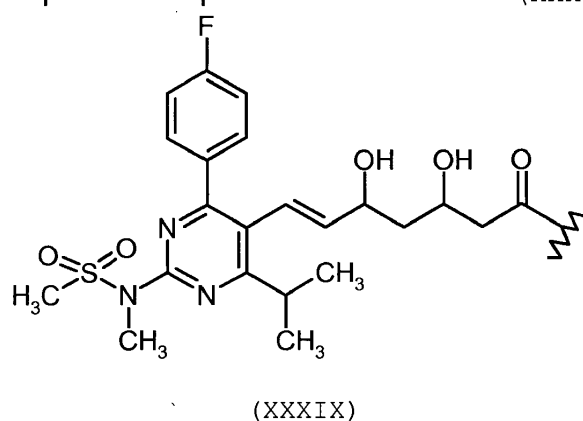
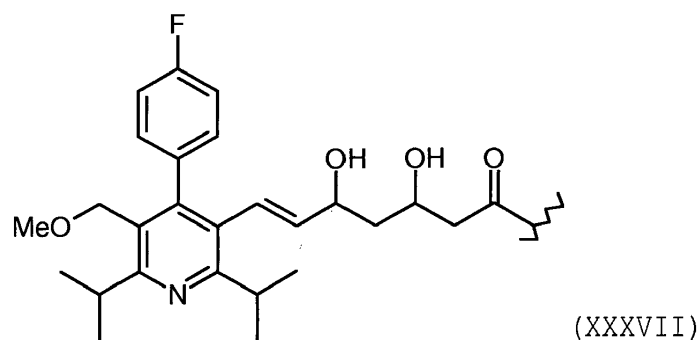
(XXXIV)



(XXXV)



(XXXVI)

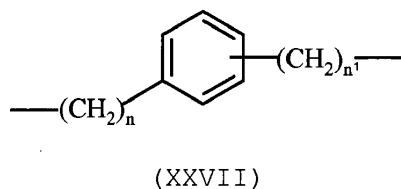


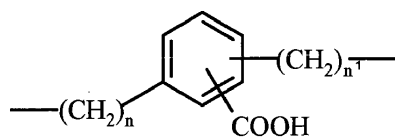
X es -O-, -S- o -NR¹-, en donde R¹ es H o alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado ;
Y es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

a)

- alquileo de C₁-C₂₀ lineal o ramificado, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, en donde T es -OC(O) (alquilo de C₁-C₁₀)-ONO₂ o -O(alquilo de C₁-C₁₀)-ONO₂; con mayor preferencia Y es alquileo de C₁-C₁₀;
un grupo cicloalquileo de C₅-C₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, preferentemente CH₃;

b)



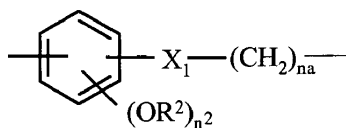


(XXVIII)

c)

en donde n es un entero de 0 a 20, preferentemente n es un entero de 0 a 5; con mayor preferencia n es 0; n¹ es un entero de 1 a 20, preferentemente n¹ es un entero de 1 a 5, con mayor preferencia n¹ es 1; con la condición de que cuando Y es seleccionado de los radicales bivalentes mencionados en b) y c) entonces el grupo -ONO₂ de la fórmula (I) está unido a -(CH₂)_n¹;

d)



(XXIX)

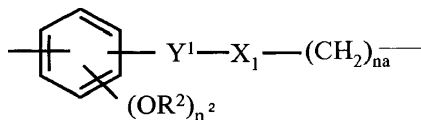
en donde

X₁ = -OCO- o -COO- y R² es H o CH₃;

na es un entero de 1 a 20; preferentemente na es un entero de 1 a 5;

n² es un número entero de 0 a 2;

e)



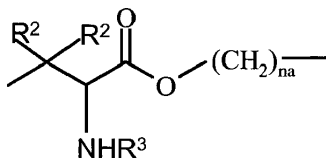
(XXX)

en donde:

Y¹ es -CH₂-CH₂-(CH₂)_n²-; o -CH=CH-(CH₂)_n²-;

X₁, na, n² y R² son como los definidos anteriormente;

f)



(XXXI)

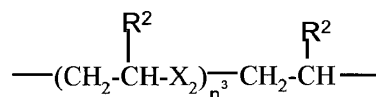
en donde:

na y R² son como los definidos anteriormente, R³ es H o -COCH₃;

con la condición que cuando Y es seleccionado de los radicales bivalentes mencionados en d)-f) entonces el grupo -ONO₂ de la fórmula (I) está unido a -(CH₂)_{na};

con la condición de que cuando X es -NR¹-, en donde R¹ es como se definió anteriormente Y no puede ser f);

g)



(XXXIII)

en donde

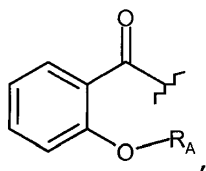
X₂ es -O- o -S-;

n³ es un entero de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, y

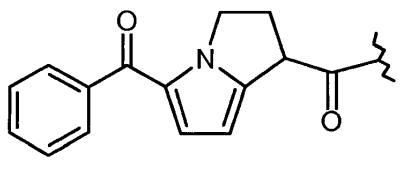
R² es como se definió anteriormente.

2. Un óxido nítrico que libera el compuesto de la fórmula (Ia) para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y es un alqueno de C₁-C₁₀ lineal o ramificado.

3. Un óxido nítrico que libera el compuesto de la fórmula (Ia) para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde M es seleccionado de:



(I)



(II)

en donde R_A es un átomo de hidrógeno o -C(O)CH₃,

5

10

15

20

25

30

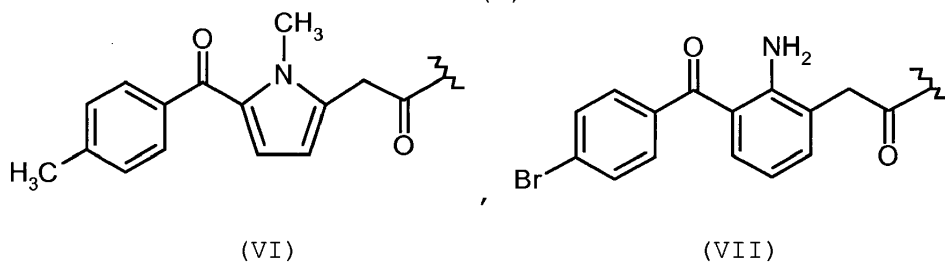
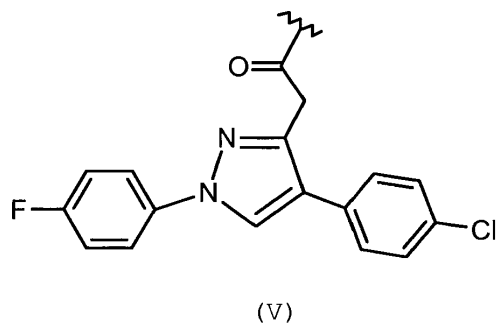
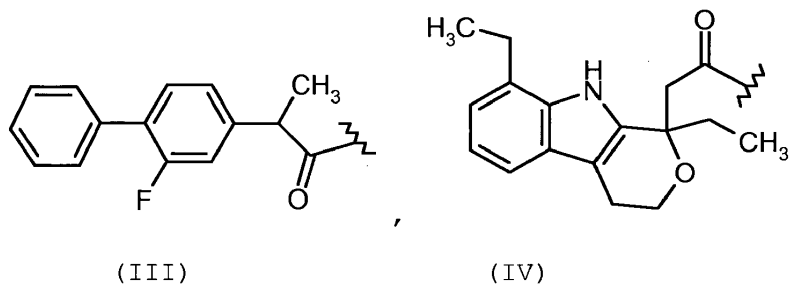
35

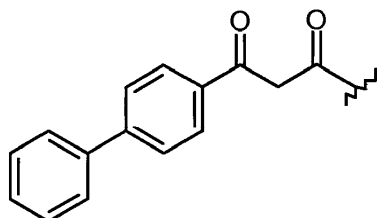
40

45

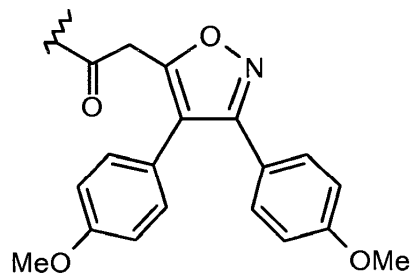
50

55

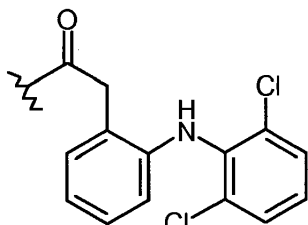




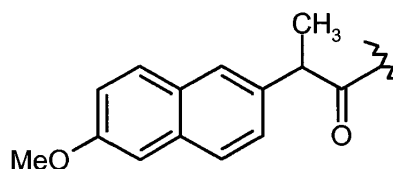
(VIII)



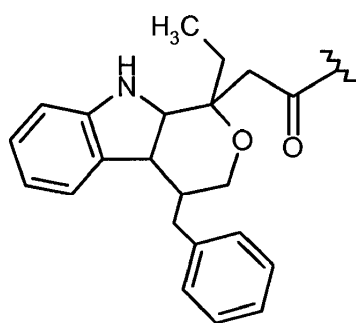
(IX)



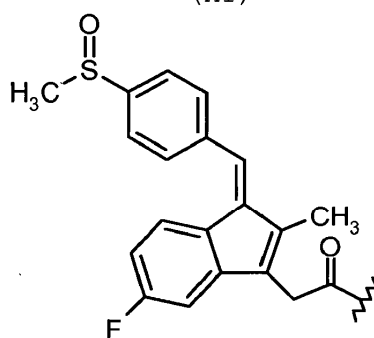
(X)



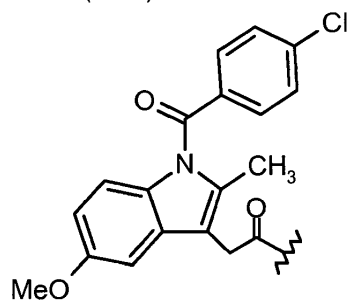
(XI)



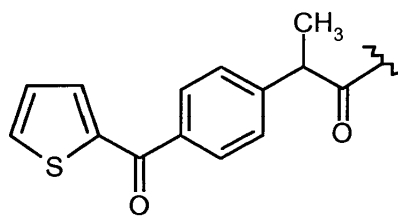
(XII)



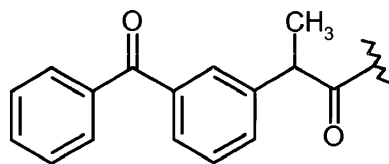
(XIII)



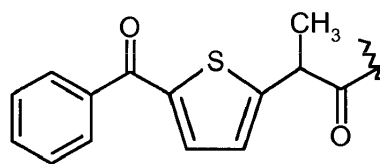
(XIV)



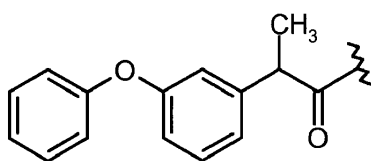
(XV)



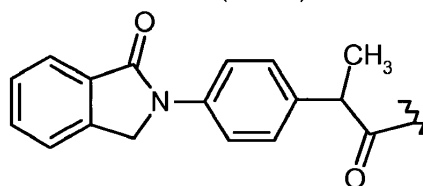
(XVI)



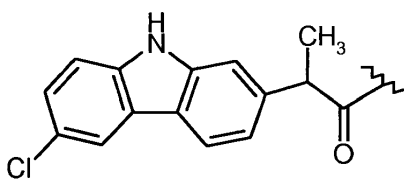
(XVII)



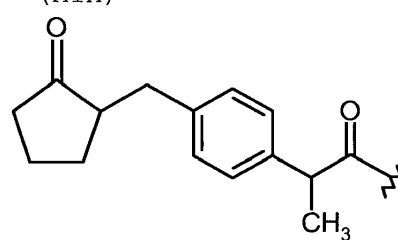
(XVIII)



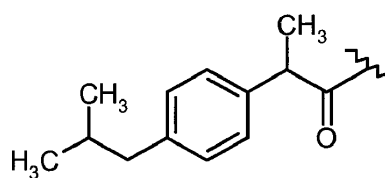
(XIX)



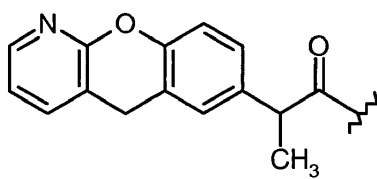
(XX)



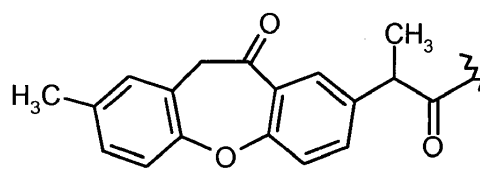
(XXI)



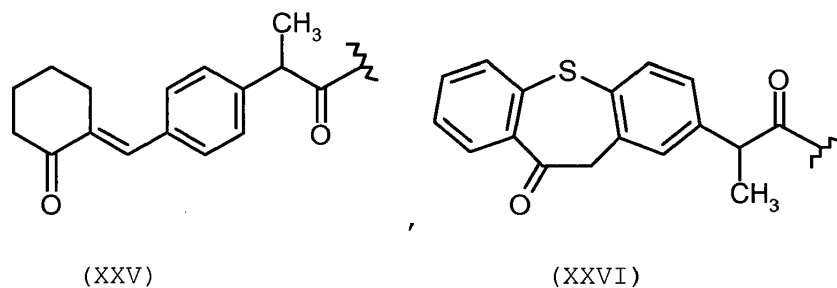
(XXII)



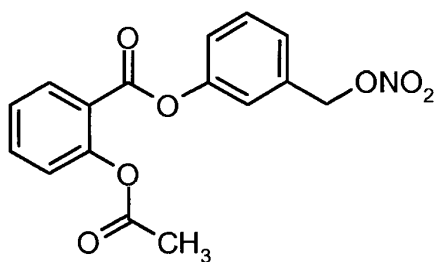
(XXIII)



(XXIV)

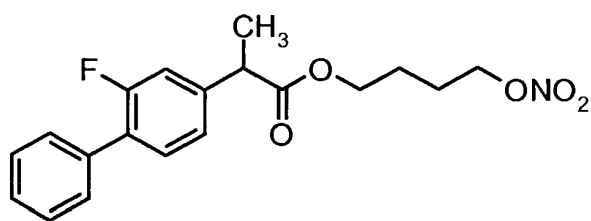


4. 3-(Nitrooximetil) fenil éster del ácido 2-(acetiloxi)benzoico de la fórmula (Ib) para usar de acuerdo con la reivindicación 1:



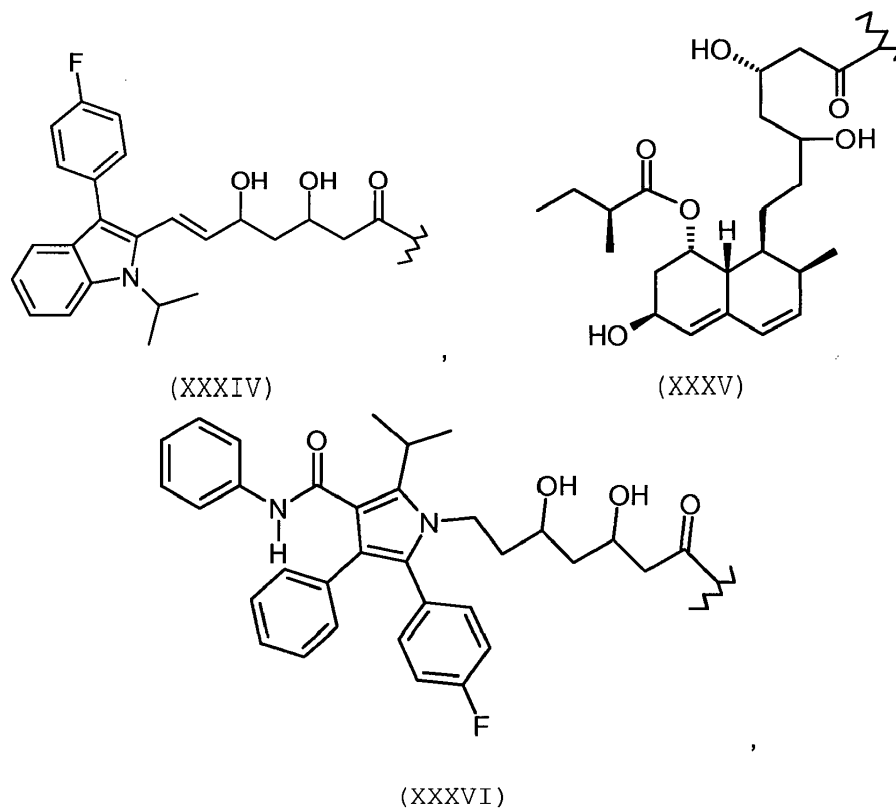
(Ib)

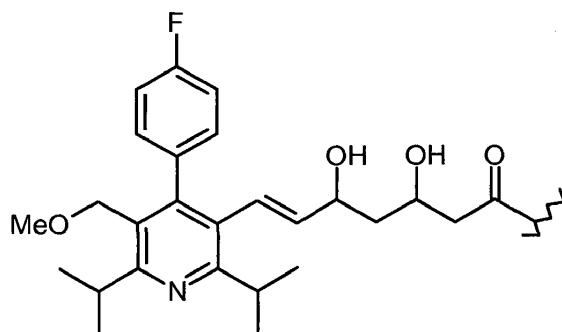
5. 4-nitrooxibutil éster del ácido 2-flúor-alfa-metil-4[1,1'-bifenil]4-acético de la fórmula (IIIb) para usar de acuerdo con la reivindicación 1:



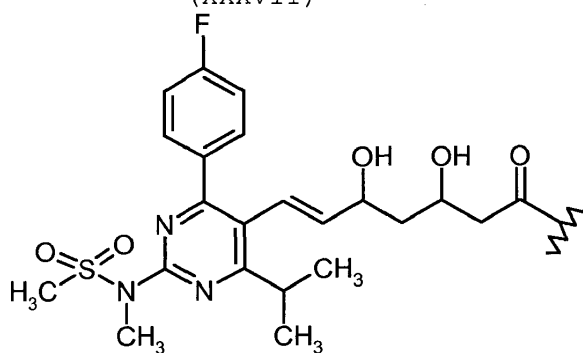
(IIIb)

6. Los compuestos de la fórmula (Ia) para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en donde M es seleccionado de:





(XXXVII)

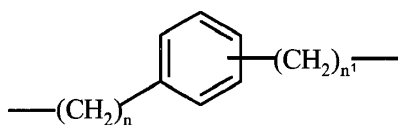


(XXXIX)

X es un átomo de oxígeno,
Y es seleccionado de:

a) alquileo de C₁-C₁₀ lineal;

b)

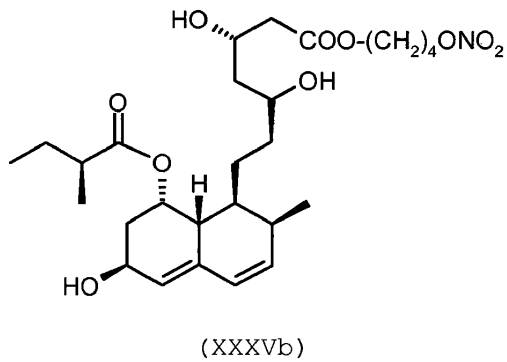


(XXVII)

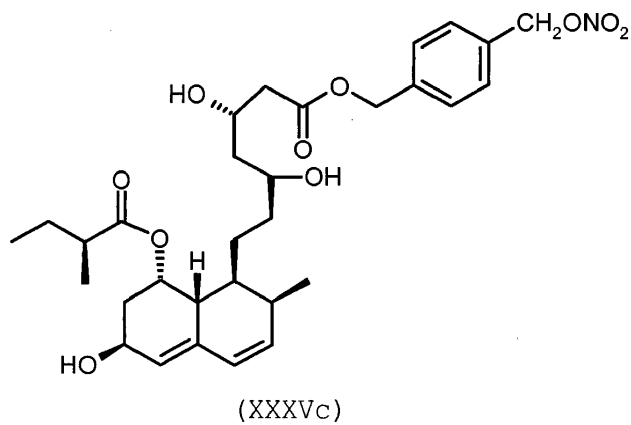
en donde n es un entero de 0 a 5; y
n¹ es un entero de 1 a 5, con mayor preferencia n¹ es 1.

7. Los compuestos de la fórmula (Ia) para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula (Ia) es seleccionado de:

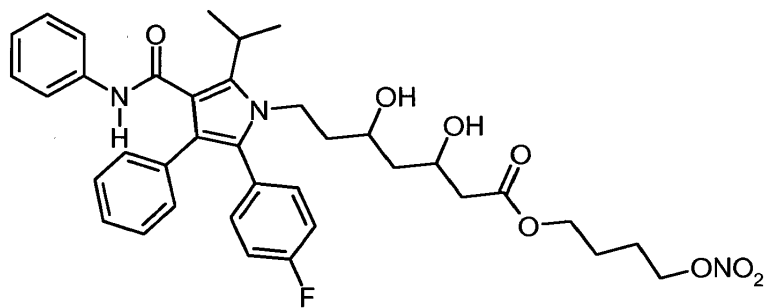
4-(nitrooxi)butil éster de pravastatina;



4-(nitro-oximetil)bencil éster de pravastatina

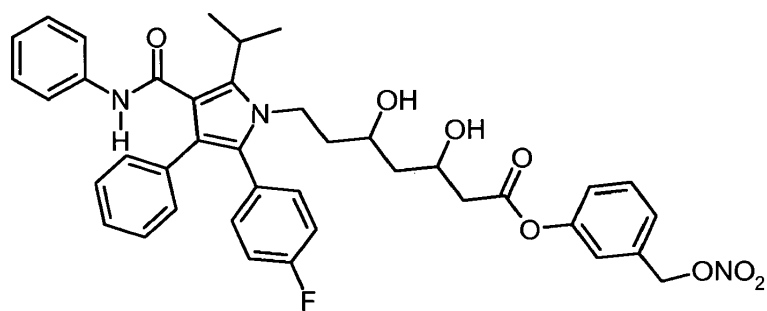


3-(nitrooxi)butil éster de atorvastatina;



(XXXVIIb)

3-(nitrooximetil)bencil éster de atorvastatina



(XXXVIIc)