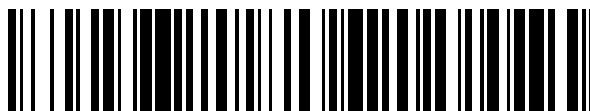


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 562**

51 Int. Cl.:

C07C 203/04	(2006.01)	C07D 209/52	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)	C07C 229/20	(2006.01)
A61K 31/223	(2006.01)	C07C 229/26	(2006.01)
A61K 31/27	(2006.01)	C07C 229/36	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
C07C 229/08	(2006.01)		
C07C 279/14	(2006.01)		
C07C 291/02	(2006.01)		
C07C 237/08	(2006.01)		
C07C 323/58	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2008 PCT/EP2008/051092**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08095841**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 08716745 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2125695**

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

30 Prioridad:

05.02.2007 US 899422 P

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

07.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALMIRANTE, NICOLETTA;
BIONDI, STEFANO;
ONGINI, ENNIO;
STORONI, LAURA y
NICOTRA, ALESSIA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 604 562 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

5 La invención se refiere a compuestos donantes de óxido nítrico y sus composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a nuevas composiciones que comprenden al menos un compuesto liberador de óxido nítrico y al menos un agente terapéutico.

10 La invención también se refiere al uso de los compuestos donantes de óxido nítrico y sus composiciones para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo de los huesos, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y adhesión plaquetaria, para tratar estados patológicos resultantes de proliferación celular anormal, enfermedades vasculares.

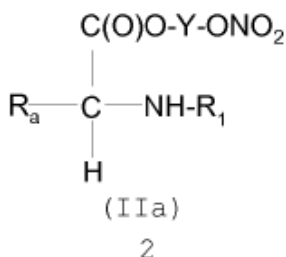
El óxido nítrico (conocido comúnmente como NO) ha sido implicado en un amplio intervalo de funciones biológicas. Como resultado, NO, y los materiales que liberan NO, son agentes terapéuticos candidatos para un intervalo de diversos estados patológicos.

15 Los compuestos donantes de óxido nítrico se han utilizado durante muchos años en el tratamiento de diversas condiciones clínicas, particularmente enfermedad de la arteria coronaria. Los nitrovasodilatadores tales como nitroglicerina (GTN) se han utilizado para el tratamiento de diversos tipos de isquemia miocárdica. Debido a su naturaleza patogénica (cronicidad con exacerbación aguda), los tratamientos profiláctico y agudo son necesarios para prevenir complicaciones con resultados potencialmente mortales (> 25% de muerte por MI agudo).
20 Particularmente, el fenómeno de tolerancia a los efectos antianginosos de la GTN y a todos los demás nitratos orgánicos existentes tiene una importancia clínica especial. El desarrollo temprano de la tolerancia al fármaco es, con mucho, el inconveniente más grave de la terapia con nitratos.

25 Otros métodos conocidos de suministro de NO incluyen donantes de NO solubles, a corto plazo, tales como S-nitroso-N-acetil-D,L-penicilamina (SNAP) e incorporación de donantes de NO en matrices poliméricas. En general, los complejos NO-nucleófilos (por ejemplo, iones diazonio-diolato) y grupos donantes de NO (por ejemplo, S-nitrosotioles) pueden descomponerse espontáneamente en ambientes acuosos, tales como fluidos fisiológicos o corporales, para liberar NO. Sin embargo, esta rápida y espontánea descomposición puede no ser una propiedad favorable para muchas aplicaciones terapéuticas. Generalmente, una tasa de descomposición más lenta y una evolución más estable del NO son más eficaces. EP0367019 revela nitroxialquilaminas que se pueden utilizar para la profilaxis o tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias, por ejemplo, angina de pecho, con una larga duración de acción.

35 Muchos de los donantes de NO existentes se deben administrar por vía intravenosa, lo que da como resultado un rápido inicio de la disminución de la presión sanguínea acompañada de efectos secundarios no deseados. Su efecto no se extiende más allá del período de infusión. Otro efecto secundario indeseable de algunos donantes de NO incluye un aumento de la frecuencia cardíaca. Existe la necesidad de que un compuesto donante de NO trate enfermedades que no induzcan efectos secundarios indeseables. La invención se refiere a compuestos que son particularmente útiles como donantes de óxido nítrico que tienen un perfil farmacológico mejorado.

La invención proporciona compuestos de fórmula (IIa) y sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos



40

en donde

R₁ es H o -C(O)-OC(CH₃)₃,

R_a de fórmula (IIa) se selecciona de:

a) H, CH₃, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, bencilo, C₆H₅-CH₂-CH₂-;

c) R_xO-CH_2- , $R_xO-CH(CH_3)-$, $(R_xO)-p-C_6H_4-CH_2-$, en donde R_x es H,

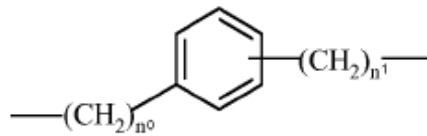
e) $R_hNH(CH_2)_p-$ en donde p es un número entero igual a 3 o 4, R_h es H o $(CH_3)_3C-OC(O)-$, Y del grupo $(Y-ONO_2)$ se selecciona de:

A)

5 - un alquileo C_2-C_{10} lineal o ramificado

- un alquileo C_2-C_{10} lineal o ramificado sustituido con un grupo $-ONO_2$;

B)

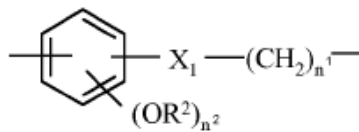


(IB)

en donde en la fórmula (IB)

10 n^0 es desde 0 a 5 y n^1 es un número entero desde 1 a 10;

C)



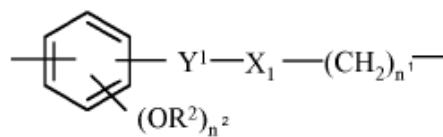
(IC)

en donde en la fórmula (IC)

n^1 es un número entero desde 1 a 10,

15 n^2 es 1 y R^2 es CH_3 , X_1 es $-C(O)O-$;

D)



(ID)

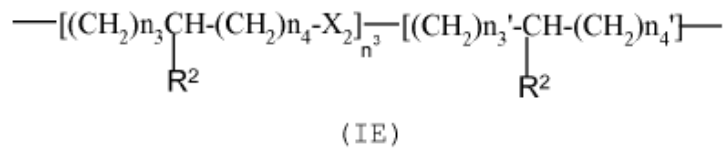
en donde en la fórmula (ID):

n^2 es 1 y R^2 es CH_3 ,

20 Y^1 es $-CH=CH-(CH_2)_{n^{2a}}-$ en donde n^{2a} es 0,

X_1 es $-C(O)O-$ y n^1 es un número entero desde 1 a 10;

E)



en donde en la fórmula (IE)

n^3 es desde 1 a 5,

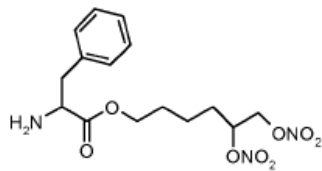
n_3 es 0 y n_4 es desde 1 a 4,

5 $n^{3'}$ es 0 y n_4' es desde 1 a 4,

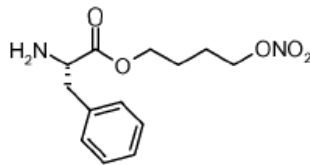
X_2 es -O- o -NH-,

R^2 es H.

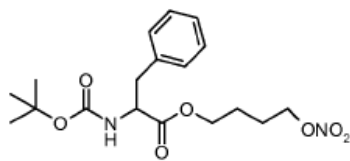
Los siguientes son compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención:



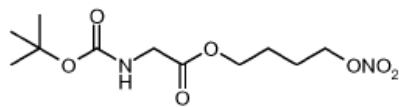
(14)



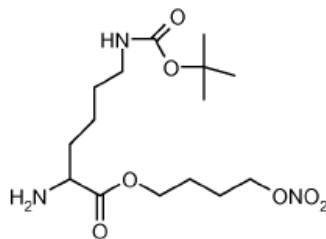
(14a)



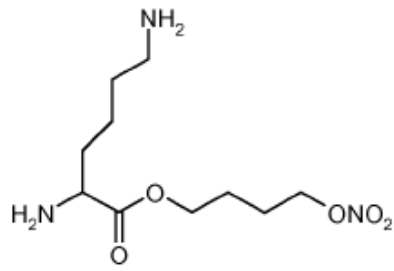
(15)



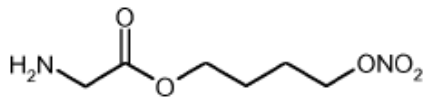
(16)



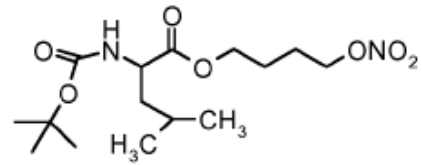
(18)



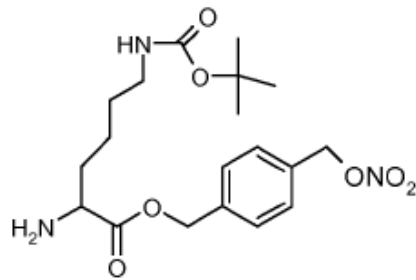
(19)



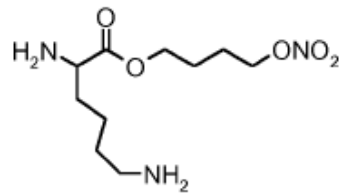
(21)



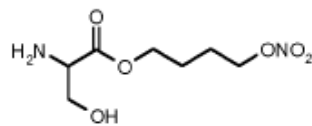
(22)



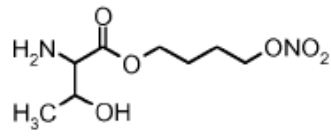
(24)



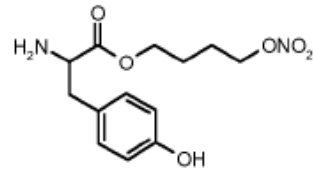
(26)



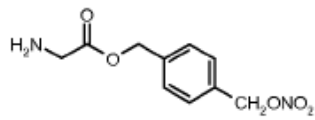
(29)



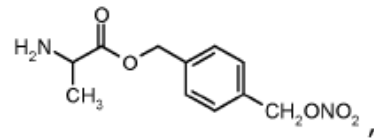
(31)



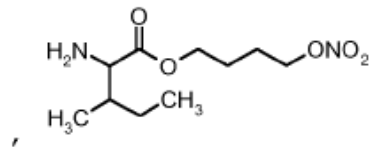
(32)



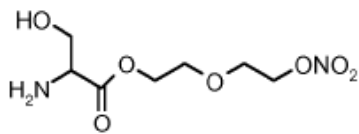
(33)



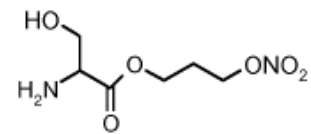
(34)



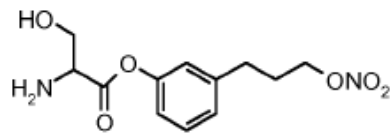
(41)



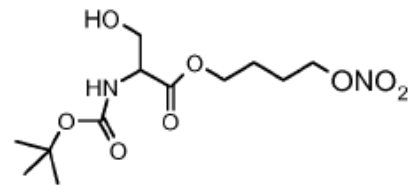
(42)



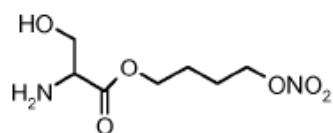
(43)



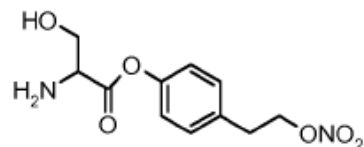
(44)



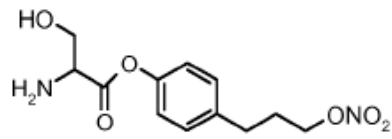
(45)



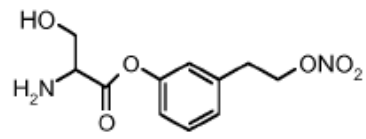
(46)



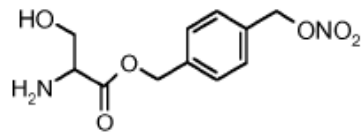
(47)



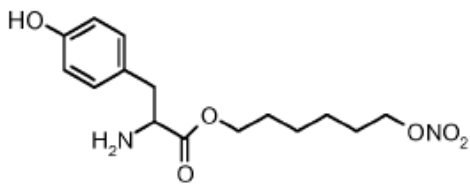
(48)



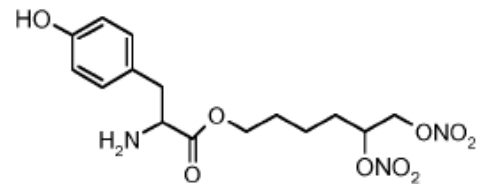
(49)



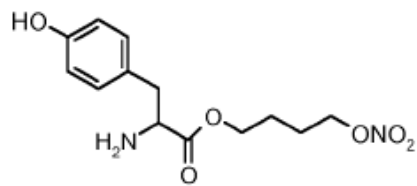
(50)



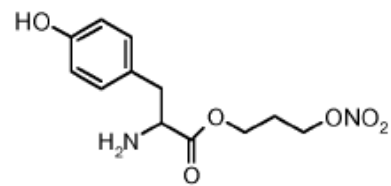
(56)



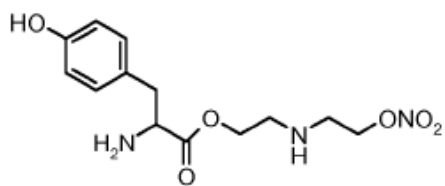
(57)



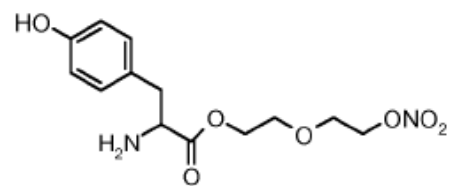
(58)



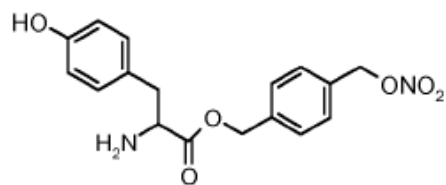
(59)



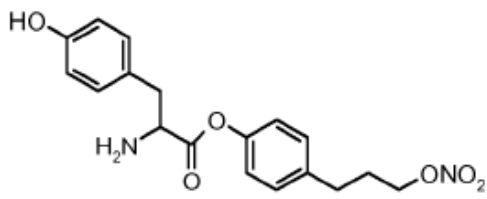
(60)



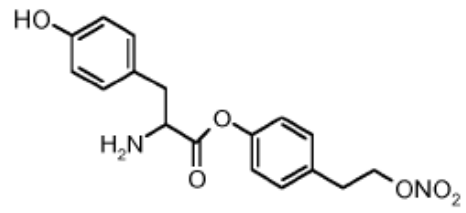
(61)



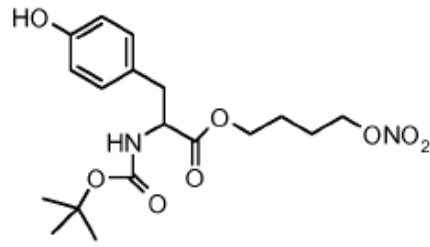
(62)



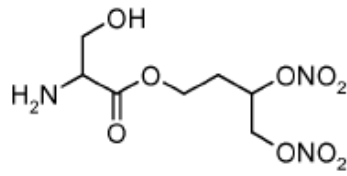
(64)



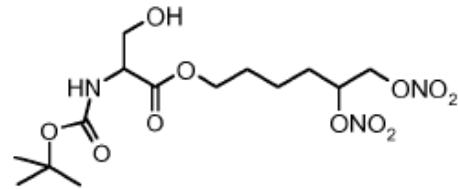
(65)



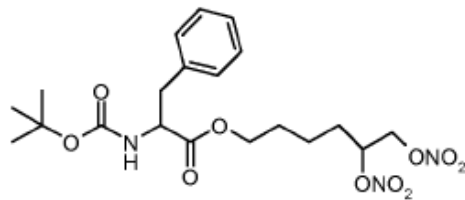
(67)



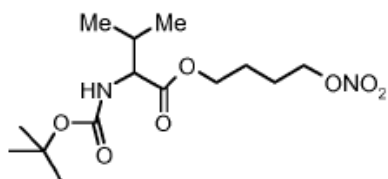
(84)



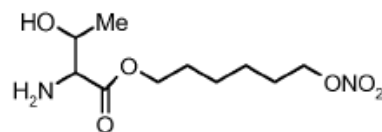
(92)



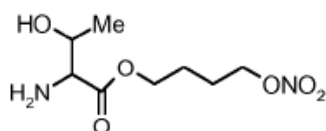
(123)



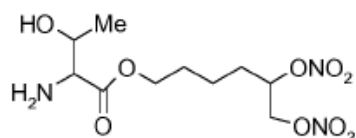
(149)



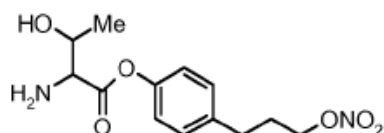
(150)



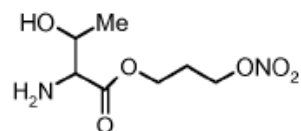
(151)



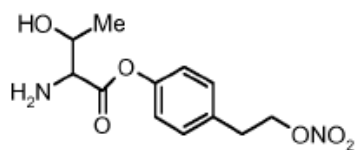
(152)



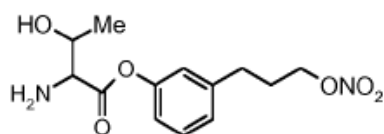
(153)



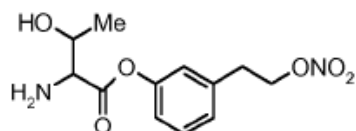
(154)



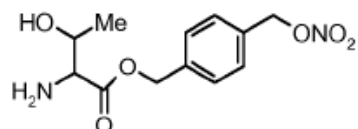
(155)



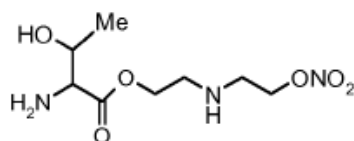
(156)



(157)



(158)



(159)

Los compuestos de la presente invención muestran ventajas significativas sobre los otros compuestos donantes de óxido nítrico conocidos, liberan óxido nítrico (NO) más lentamente, no inducen hipotensión en sujetos normotensos y además no inducen aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos.

- 5 El término "alquilo C₁-C₁₀" como se utiliza en este documento se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que comprenden de uno a diez átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares.

Como se ha indicado anteriormente, la invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y estereoisómeros del mismo.

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

- 5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando contienen en la molécula un átomo de nitrógeno salificable, se pueden transformar en las sales correspondientes por reacción en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano con los correspondientes ácidos orgánicos o inorgánicos.

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

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

- 15 La invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (I) o sus sales para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo de los huesos, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión plaquetaria, para tratar estados patológicos resultantes de la proliferación celular anormal y enfermedades vasculares.

- 20 Otra realización de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) o su sal y al menos un agente terapéutico seleccionado de fármacos antiinflamatorios, fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, fármacos para el tratamiento de enfermedades oculares, fármacos para el tratamiento de trastornos respiratorios.

- 25 Los fármacos antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos

- 30 Los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se refieren a cualquier compuesto terapéutico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizado para tratar cualquier enfermedad cardiovascular. Los compuestos apropiados incluyen, pero no se limitan a, aspirina y derivados de la misma, fármacos antitrombóticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidores de ACE), bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas del receptor β -adrenérgico, reductores del colesterol tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo, pero no limitados a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina.

Los fármacos para el tratamiento de enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, prostaglandinas.

- 35 En otro objeto de la invención, los dos componentes de la composición anteriormente definida se administran simultánea o secuencialmente, en donde los dos componentes se pueden administrar mediante rutas de administración iguales o diferentes.

- 40 Otro objeto de la invención proporciona el uso de la composición descrita anteriormente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo de los huesos, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión plaquetaria, para tratar estados patológicos resultantes de proliferación celular anormal y enfermedades vasculares.

- 45 Generalmente, el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o trastornos vasculares periféricos es una terapia a largo plazo, y está dirigido a pacientes que sufren de enfermedad cardiovascular y/o trastornos vasculares periféricos o enfermedades inflamatorias que sufren de hipertensión o diabetes.

El tratamiento a largo plazo oscila entre aproximadamente un mes y más de dos años de administración crónica/de mantenimiento.

- 50 Otro objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la composición anteriormente mencionada y adyuvantes y/o portadores no tóxicos habitualmente empleados en el campo farmacéutico.

Un objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) junto con adyuvantes y/o portadores no tóxicos habitualmente empleados en el campo farmacéutico.

5 Los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se refieren a cualquier compuesto terapéutico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizado para tratar cualquier enfermedad cardiovascular. Los compuestos apropiados incluyen, pero no se limitan a aspirina y derivados de la misma, fármacos antitrombóticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidores de ACE),
10 bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas del receptor β -adrenérgico, reductores del colesterol tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo, pero no limitando a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina.

Los fármacos para el tratamiento de enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, prostaglandinas.

15 En otro objeto de la invención, los dos componentes de la composición anteriormente definida se administran simultánea o secuencialmente, en donde los dos componentes se pueden administrar mediante las mismas o diferentes rutas de administración.

20 La dosis diaria del ingrediente activo que se debe administrar puede ser una dosis única o puede ser una cantidad eficaz dividida en varias dosis más pequeñas que se van a administrar durante todo el día. El régimen de dosificación y la frecuencia de administración para tratar las enfermedades mencionadas con el compuesto de la invención y/o con las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionarán de acuerdo con una
25 variedad de factores, incluyendo por ejemplo edad, peso corporal, sexo y condición médica del paciente, así como la gravedad de la enfermedad, ruta de administración, consideraciones farmacológicas y eventual terapia concomitante con otros fármacos. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo o por encima del intervalo antes mencionado y/o más frecuentes pueden ser apropiados, y esto lógicamente estará dentro del criterio del médico y dependerá del estado de la enfermedad.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, rectal o tópica, por inhalación o aerosol, en formulaciones que eventualmente contengan portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término "parenteral" como se utiliza en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular,
35 intraesternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un
40 diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y solventes aceptables están el agua, la solución de Ringer y el cloruro sódico isotónico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, además ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y geles. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un
50 diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la
55 técnica, tales como agua. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y edulcorantes, saborizantes y similares.

Procedimiento de síntesis

1. Los compuestos de fórmula general (IIa) en la que:

Y es es como se definió anteriormente;

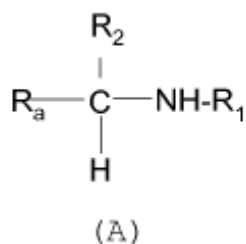
R₁ es -H

R_a se selecciona en el grupo a);

se pueden obtener de la siguiente manera:

- 5 1a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) en donde Y, y R_a son como se han definido anteriormente y R₁, es -C(O)OC(CH₃)₃; con ácido orgánico o inorgánico anhidro o acuoso como es bien conocido en la literatura para eliminar todos los grupos protectores -BOC.

1b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A:

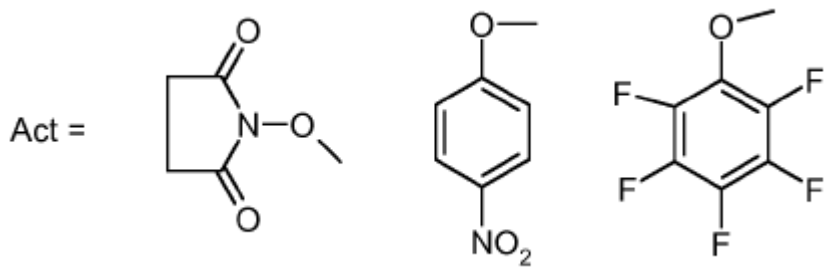


con los compuestos de fórmula (IIIi)

- 10 HO-Y-ONO₂ (IIIi)

en donde Y es como se describió anteriormente, R_a es como se definió anteriormente R₁ es -C(O)OC(CH₃)₃; R₂ es -COOH o es igual a R_{2a}, en donde R_{2a} es el grupo -COAct en donde Act es

un átomo de halógeno o un grupo activador de ácido carboxílico utilizado en la química de péptidos tal como:



- 15 R_a es como se define en 1., en la presencia de un agente condensador tal como diclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-carbonyldiimidazol (CDI) u otros reactivos de condensación conocidos tales como 0-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

- 20 hexafluorofosfato (HATU), en la presencia o no de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 60°C en la presencia o no de una base como por ejemplo DMAP cuando R₂ es -COOH; o en la presencia de cantidad equimolar de DMAP

en un solvente tal como DMF, THF, cloroformo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 60°C, cuando R₂ es igual a R_{2a}.

2. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIa) como se definen en 1a) se pueden obtener de la siguiente manera:

- 25 2a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVb)

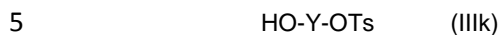
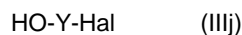


en donde Y es como se definió anteriormente y A es como se definió anteriormente en 1a) y X es un átomo de halógeno o un grupo tosilo, haciendo reaccionar con AgNO₃ o MetalNO₃. Los compuestos (IVb) se pueden obtener haciendo reaccionar el compuesto A en donde

R_1 es $-C(O)OC(CH_3)_3$, R_2 es $-COOH$ y

R_a de fórmula (IIa) se selecciona del grupo a),

con los compuestos (IIIj) o (IIIk)



con un reactivo de condensación tal como DCC o CDI o HATU.

3. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIa) como se definieron en 1a) se pueden obtener

3a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Vb)



10 en donde Y es como se definió anteriormente, y A es como ya se definió en 1a) con anhídrido tríflico/nitrato de tetraalquilamonio como ya se ha descrito. Los compuestos (Vb) se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos A como se ha descrito anteriormente en 1b) con un compuesto de fórmula HO-Y-OH (III) con un reactivo de condensación tal como DCC o CDI o HATU como se definió anteriormente en 1b) utilizando una proporción A/(III) 1:1.

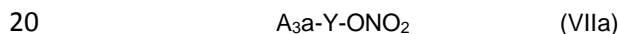
15 4. Los compuestos de fórmula general (IIa) en donde:

Y es como se definió anteriormente;

R_1 es $-H$, R_a se selecciona de R_xO-CH_2- , $R_xO-CH(CH_3)-$, $(R_xO)-p-C_6H_4-CH_2-$, en donde R_x-H ;

se pueden preparar de la siguiente manera:

4a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa)



en donde Y es como se definió anteriormente y A_{3a} es un radical de fórmula A en donde R_2 es $-C(O)O-Y-ONO_2-$; R_1 es $-C(O)OC(CH_3)_3$;

25 R_a es $R_{xa}O-CH_2-$, $R_{xa}O-CH(CH_3)-$, $(R_{xa}O)-p-C_6H_4-CH_2-$, R_{xa} es $-Trt$, el grupo protector tritilo o el grupo dimetiltertbutilsililo; con ácido orgánico o inorgánico anhídrido o acuoso para hidrolizar el $-BOC$ y los otros grupos protectores siguiendo un procedimiento bien conocido en la literatura.

4b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A_3 con un compuesto de fórmula (IIIi)



30 en donde Y es como se definió anteriormente y A_3 es un radical de fórmula A en donde R_1 es $-C(O)OC(CH_3)_3$, R_2 es $-COOH$, R_a es $R_{xa}O-CH_2-$, $R_{xa}O-CH(CH_3)-$, $(R_{xa}O)-p-C_6H_4-CH_2-$, en donde R_{xa} es como se definió anteriormente; siguiendo el mismo procedimiento descrito en 1b).

Los compuestos A_3 son disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente por etapas simples de desprotección/protección bien conocidas en la literatura.

5. Los compuestos de fórmula general (IIa) en donde:

Y es como se definió anteriormente;

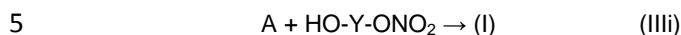
35 R_1 es $-H$, R_a es el grupo $R_hNH(CH_2)_p-$ en donde p es un número entero desde 0 a 4, R_h es $-H$;

se pueden obtener de la siguiente manera:

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) en donde R^1 es $-C(O)OC(CH_3)_3$; R_a es $R_hNH(CH_2)_p-$ en donde p es un número entero desde 0 a 4, R_h es $-C(O)OC(CH_3)_3$;

con ácido orgánico o inorgánico anhidro o acuoso para hidrolizar los grupos protectores -BOC, siguiendo el procedimiento bien conocido en la literatura.

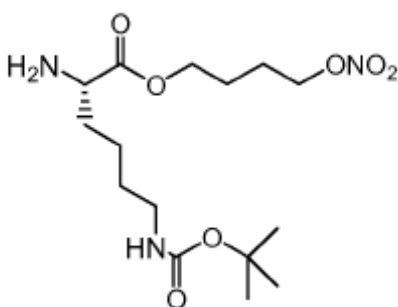
5a) los compuestos descritos en 5) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A con un compuesto de fórmula (IIIi)



en donde Y es como se definió anteriormente y

10 R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; R_2 es $-\text{COOH}$; R_a es $R_n\text{NH}(\text{CH}_2)_p-$ en donde p como se definió anteriormente y R_h es $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; Los compuestos A como se definió anteriormente son disponibles comercialmente o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente por etapas simples de desprotección/protección como se conoce en la literatura.

Ejemplo 1



2-amino-6-(tert-butoxycarbonylamino)hexanoato de (S)-4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto 18)

15 Etapa A: 1-(9H-fluoren-9-il)-13,13-dimetil-3,11-dioxo-2,12-dioxa-4,10-diazatetradecano-5-carboxilato de (S)-4-(nitrooxi)butilo

20 Se disolvieron N(α)-Fmoc-N(ϵ)-Boc-L-lisina pentafluorofenil éster comercial (6.51 mmol) y 4-(nitrooxi)-1-butanol (6.55 mmol) en DMF (12 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionó N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (6.55 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2HPO_4 acuoso al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 70:30 como eluyente) produciendo el compuesto base (2.52 g, 66%).

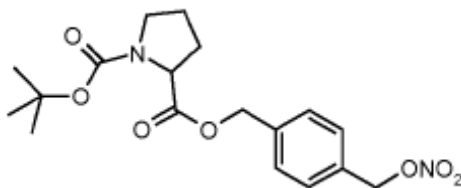
Etapa B: 2-amino-6-(tert-butoxycarbonylamino)hexanoato de (S)-4-(nitrooxi)butilo

25 A una solución de 1-(9H-fluoren-9-il)-13,13-dimetil-3,11-dioxo-2,12-dioxa-4,10-diazatetradecano-5-carboxilato de (S)-4-(nitrooxi)butil (2.52 g, 4.30 mmol) en CH_3CN (30 mL), se le adicionó piperidina (2.12 mL, 21.5 mmol) en la oscuridad, la reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 25 min. A continuación, la mezcla se concentró a un volumen pequeño y se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con NaH_2PO_4 acuoso al 5% (2 x 70 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

30 El residuo se purificó por cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 como eluyente), produciendo el compuesto base (0.960 g, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 6.78 (1H, t), 4.55 (2H, t), 4.07 (2H,m), 3.26 (2H,t), 2.87 (1H,m), 1.73-1.65 (4H,m), 1.64-1.40 (2H,m), 1.37 (9H,s), 1.36-1.22 (4H, s) .

Ejemplo 3



2-(4-(nitrooximetil)bencil) pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-Butilo (correspondiente al compuesto 7)

Etapas A: 2-(4-(clorometil)bencil) pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

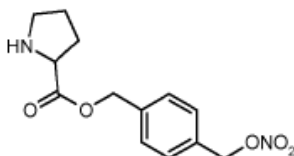
- 5 Se disolvieron N-Boc-L-prolin (2.47 g, 11.5 mmol) y alcohol 4-(clorometil)bencílico (1.50 g, 9.58 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionaron N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida(EDC) (2.75 g, 14.4 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (0.235 g, 1.92 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%, Na₂HPO₄ acuoso al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 80:20 como eluyente) proporcionando el compuesto base. (2.98 g, 88%).

Etapas B: 2-(4-(nitrooximetil)bencil) pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-Butilo

- 15 A una solución de 1-tert-butil 2-(4-(clorometil)bencil) pirrolidina-1,2-dicarboxilato (0.630 g, 1.78 mmol) en CH₃CN (13 mL), se le adicionó AgNO₃ (0.756 g, 4.45 mmol) y la reacción se calentó en un aparato de microondas (150° C, 20 min). Las sales formadas se separaron por filtración y el solvente se concentró, a continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida produciendo el compuesto base (0.655 g, 96%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.41 (4H, d), 5.44 (2H, s), 5.30-5.10 (2H, m), 4.42-4.27 (2H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 2.30-2.15(1H, m), 2.00-1.85(3H, m), 1.48-1.35 (9H, m).

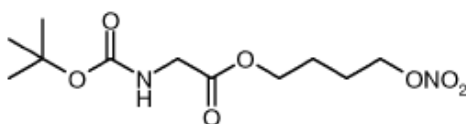
Ejemplo 4



- 20 pirrolidina-2-carboxilato de 4-[(nitrooxi)metil]bencilo clorhidrato (correspondiente al compuesto 3)
- A una solución de pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil2-(4-(nitrooximetil)bencil), obtenido en el ejemplo 3, (0.543 g, 1.43 mmol) en CH₂Cl₂ (14 mL) enfriado a 0 °C, se burbujeó gas HCl durante 2 horas. El solvente se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, proporcionando el compuesto base (0.446 g, 99%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃): 9.16 (bs), 7.40 (4H, d), 5.43 (2H, s), 5.31-5.17 (2H, m), 4.52 (1H, m), 3.52 (2H,m), 2.49-2.38 (1H,m), 2.20-2.00 (3H,m).

Ejemplo 5

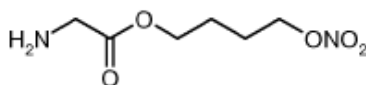


2-(tert-butoxicarbonilamino)acetato de 4-(nitrooxi)butil (correspondiente al compuesto 16)

- 30 Aplicando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de N-Boc-L-glicina, N-hidroxisuccinimido éster (2.33 g, 8.56 mmol) disponible comercialmente, se obtuvo el compuesto base. (3.00 g, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃): 5.04 (1H, bt), 4.49 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.91 (2H, d), 1.81 (4H, m), 1.46(9H, s).

Ejemplo 6

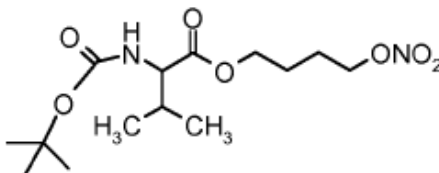


2-aminoacetato clorhidrato de 4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto 21)

- 5 El compuesto base se obtuvo como un sólido a partir de 2-(tert-butoxicarbonilamino) acetato de 4-(nitrooxi)butilo, preparado como se describe en el ejemplo 5, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (2.34 g, rendimiento cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4.53 (2H, t), 4.29 (2H, t), 4.04 (2H, d), 3.74 (2H, d), 1.84 (4H, m).

Ejemplo 7



- 10 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 4-(Nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto 149)

Etapa A: 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 4-clorobutilo

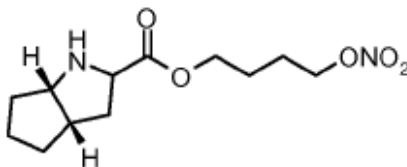
- 15 N-Boc-L-valina (3.48 g, 16.0 mmol), 4-cloro-1-butanol (3.47 g, 32.0 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (HOBT) (3.24 g, 24.0 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (80 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C . N-Metilmorfolina (NMM) (3.24 g, 32.0 mmol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU) (6.67 g, 17.6 mmol) se adicionaron y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%, HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 90:10) proporcionando el compuesto base (2.98 g, 64%).

Etapa B: 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 4-(Nitrooxi)butilo

- 20 A una solución de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 4-clorobutilo (0.630 g, 1.78 mmol) en CH_3CN (13 mL), se adicionó AgNO_3 (0.756 g, 4.45 mmol) y la reacción se calentó en un aparato de microondas (150°C , 20 min). Las sales formadas se separaron por filtración y el solvente se concentró. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera, se secó sobre de sodio y se concentró a presión reducida produciendo el compuesto base (0.655 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 5.00 (1H, d), 4.50 (2H, t), 4.24-4.16 (3H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 1.90-1.74 (4H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, d), 0.92 (3H, d).

Ejemplo 10



octahidrociclopenta[b] pirrol-2-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-4-(Nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto 512)

- 30 Etapa A: 2-bencil hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-1-(9H-fluoren-9-il)metilo

5 A una solución de octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-bencilo clorhidrato comercial (1.00 g, 3.60 mmol) y TEA (1.15 mL, 7.92 mmol) en CH₃CN (15 mL) enfriada en un baño de hielo, se le adicionó 9-fluorenilmetoxicarbonil cloruro (1.01 g, 4.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con una solución de NaH₂PO₄ 5% (2 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se cristalizó lentamente en almacenamiento proporcionando el compuesto base (1.68 g, 100%).

Etapa B: ácido (2S,3aS,6aS)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2- carboxílico

10 A una solución de 2-bencil hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-1-(9H-fluoren-9-il)metilo (1.68 g, 3.6 mmol) en EtOH 95% (15 mL) se le adicionó paladio sobre carbono 10% (0.2 g, 0.18 mmol) y ciclohexano (3.5 mL, 36 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 7 h. El solvente se evaporó y el producto en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL). La suspensión se filtró sobre celite y la fase orgánica se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃CN 50:50) para dar el compuesto base como una espuma de color blanco (0.5 g, 37%)

15 Etapa C: 2-(4-clorobutil) hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-1-(9H-fluoren-9-il)metilo

20 Ácido (2S,3aS,6aS)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) octahidrociclopenta[b]pirrol-2- carboxílico (0.250 g, 0.66 mmol) y 4-cloro-1-butanol (0.1 mL, 0.99 mmol) se disolvieron en nitrógeno en CH₂Cl₂ (5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se adicionaron N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (EDC) (0.190 g, 0.99 mmol) y N,N dimetilaminopiridina (DMAP) (0.016 g, 0.13 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. A continuación, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%, Na₂HPO₄ acuoso al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 80:20 como eluyente) proporcionando el compuesto base como un aceite (0.14 g, 45%)

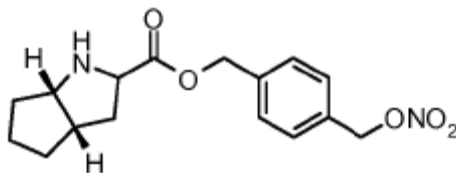
25 Etapa D: 2-(4-(nitrooxi)butil) hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-1-(9H-fluoren-9-il)metilo

30 A una solución de ácido (2S,3aS,6aS)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) octahidrociclopenta[b]pirrol-2- carboxílico (0.13 g, 0.27 mmol) en CH₃CN (1.7 mL), se adicionó AgNO₃ (0.118 g, 0.69 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C, durante 20 min en un aparato de microondas. Las sales formadas se separaron por filtración y el solvente se concentró proporcionando el compuesto base como un sólido de color amarillo (0.133 g, 100%).

35 A una solución de 2-(4-(nitrooxi)butil) hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-1-(9H-fluoren-9-il)metilo (0.133 g, 0.27 mmol) en CH₃CN (2 mL), se adicionó piperidina (133 µL, 1.35 mmol) en la oscuridad; la reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 25 min. A continuación, la solución se evaporó, se diluyó con solución reguladora acuosa pH 3 y la fase acuosa se extrajo con hexano. La solución se basificó a pH 9 y por último se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto base como un aceite (0.04 g, 50%).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): 4.55 (2H,t); 4.13-3.96 (3H,m); 3.81(1H,m); 3.68(1H,bs); 2.66-2.51(1H,m); 2.34-2.19(1H,m); 1.81-1.31 (11H,m).

Ejemplo 11

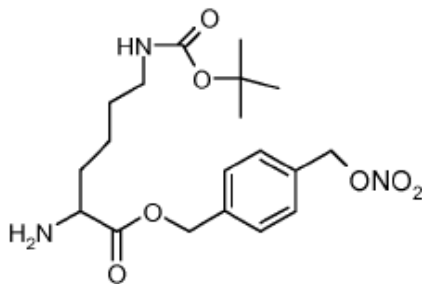


40 octahidrociclopenta [b]pirrol-2-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-4-(nitroximetil)bencilo (correspondiente al compuesto 520)

El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, utilizando 4-(clorometil)bencil alcohol en lugar de 4-cloro-1-butanol en la Etapa C.

45 ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) : 7.51-7.21 (4H, m) ; 5.47(2H, s) ; 5.09(2H, s) 4.10(1H, m) ; 3.82(1H, m) ; 3.68(1H, m) ; 2.62(1H, m) ; 2.38 (1H, m) ; 1.92-1.05(9H, m)

Ejemplo 12

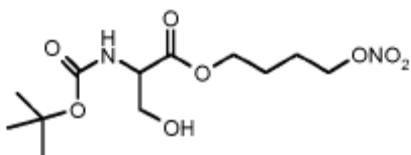


2-amino-6-(tert-butoxycarbonylamino)hexanoato de 4-[(nitrooxi)metil]bencilo (correspondiente al compuesto 24)

El compuesto base se preparó siguiendo el procedimiento ya descrito en los ejemplos 1 y 11 (0.010 g, 10%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7.48-7.61 (8H,m); 6.78 (1H,t); 5.54 (2H,s); 5.15 (2H,s); 4.07 (1H,m); 2.87 (1H,m); 1.73-1.65 (2H,m); 1.36-1.22(13H,m).

Ejemplo 13

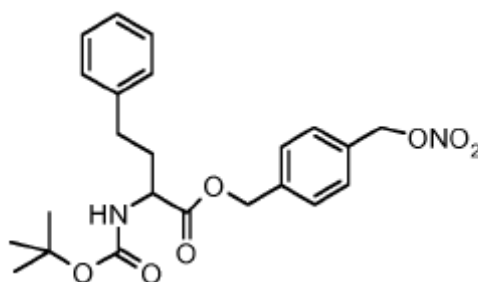


2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hidroxiopropanoato de 4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto (45))

- 10 A partir del Boc-L-serina y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, se obtuvo el compuesto base como un aceite (0.350 g, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 5.44(1H,bs); 4.50 (2H,t); 4.38(1H,m); 4.25(2H,m); 3.97(2H,m); 1.84 (4H,m) ; 1.47(9H,s).

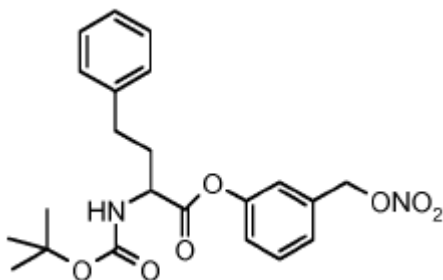
Ejemplo 19



- 15 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoato de 4-[(Nitrooxi)metil]bencilo (correspondiente al compuesto 13)

El compuesto base se preparó como un aceite claro a partir del ácido 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoico siguiendo el procedimiento descritos en el ejemplo 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.34 (4H,m); 5.07-5.04 (1H,m); 4.49 (2H,t); 4.36-4.34(1H,m); 4.23-4.11 (2H,m); 2.70 (2H,t); 2.19-2.11(1H,m); 2.02-1.94 (1H,m); 1.92-1.76 (4H,m); 1.61 (9H, s).

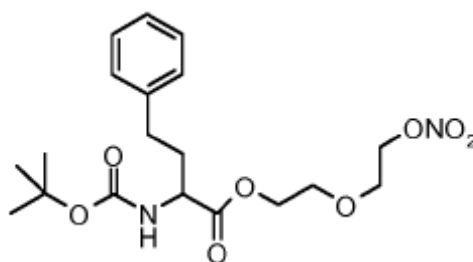


2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoato de 3-[(Nitrooxi)metil]fenilo (correspondiente al compuesto 86)

A partir del ácido 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoico y 3-(bromometil)fenil alcohol y siguiendo el procedimiento reportado en el ejemplo 3, se obtuvo el compuesto base como un aceite.

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): 7.50-7.16 (7H, m); 7.15-7.05 (2H, m); 5.42 (2H, s); 5.07 (1H, d); 4.65-4.47 (1H, m); 2.80 (2H, t); 2.44-2.23 (1H, m); 2.23-1.99 (1H, m); 1.48 (9H, s).

Ejemplo 21

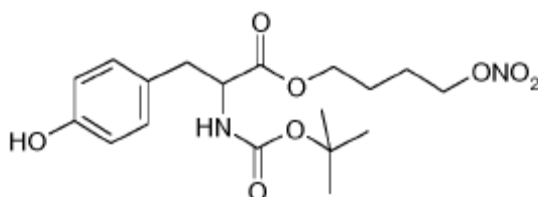


2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoato de 2-(2-(Nitrooxi)ethoxi)etilo.

- 10 A partir del ácido 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-fenilbutanoico y 2-cloroethoxietil alcohol y siguiendo el procedimiento reportado en el ejemplo 3, se obtuvo el compuesto base como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.19-7.03 (5H, m); 5.08 (1H, d); 4.50-4.45 (2H, m); 4.22-4.06 (3H, m); 3.65-3.55 (4H, m); 2.56 (2H, t); 2.08-1.80 (2H, m); 1.32 (9H, s).

Ejemplo 24



15

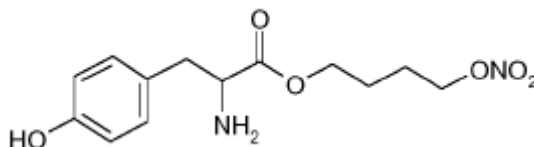
2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de 4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto 67)

- 20 A una solución de Boc-(L)-tirosina (5.0 g, 17.77 mmol) en N, N-dimetilformamida (40 mL), se adicionó carbonato de cesio (5.79 g, 17.77 mmol). La reacción se enfrió a 0°C y una solución de 4-bromobutil nitrato (17.77 mmol) en diclorometano (20% p/p, 17.06 g) se adicionó gota a gota. La reacción se agitó a 0°C, durante 20 minutos y a continuación a temperatura ambiente, durante 22 horas. La mezcla se vertió en una solución de NaH₂PO₄ acuoso al 5% y se extrajo con éter dietílico (40x4 mL), las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc desde 9:1 a 1:1 como eluyente proporcionando el compuesto base.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz); 6.76 (2H, d, $J = 8$ Hz); 5.01 (1H, bd, $J = 8$ Hz); 4.51 (1H, m); 4.42 (2H, t, $J = 6$ Hz); 4.12 (2H, m); 3.00 (2H, d, $J = 6$ Hz); 1.69 (4H, m); 1.44 (9H, s).

Ejemplo 25

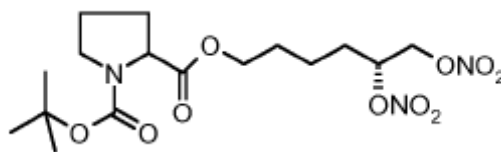


5 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de 4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto (58))

El compuesto base se obtuvo a partir de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxifenil) propanoato de 4-(nitrooxi)butilo (descrito en el ejemplo 24) siguiendo el procedimiento descritos en el ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.05 (2H, dd, $J = 9$ y 3 Hz); 6.74 (2H, dd, $J = 9$ y 3 Hz); 4.45 (2H, t, $J = 6$ Hz); 4.15 (2H, t, $J = 6$ Hz); 3.73 (1H, m); 2.93 (2H, m); 1.73 (4H, m).

10 Ejemplo 26

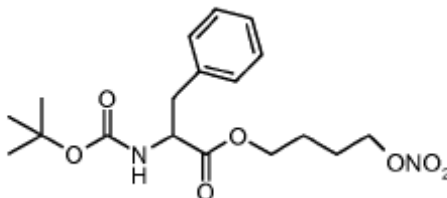


1-tert-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-(R)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (correspondiente al compuesto 4, 5-(R)-isómero)

15 A una solución de N-Boc-L-Prolina (288 mg, 1.34 mmol) y dinitrato de (2R)-6-hidroxipentano-1,2-diilo (obtenido como se describe en WO2005070868(A1)) (300 mg, 1.34 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le adicionó a 0 °C EDAC (257 mg, 1.34 mmol), y a continuación DMAP (catalítico). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O , HCl 0.1M, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica (15% a 25% de AcOEt en n-Hexano en 20CV, a continuación 25% a 35% en 5CV) para dar el compuesto base (413 mg, 73%).

20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.45 (d, $J = 12.67$ Hz, 9H).

Ejemplo 31

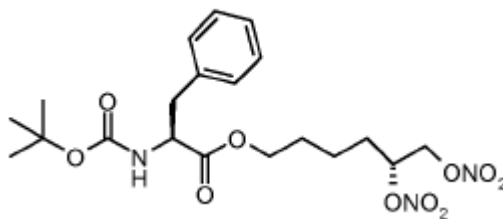


2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto (15))

25 El compuesto base se preparó a partir del ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico y 4-cloro-1-butanol siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.31 (3H, m), 7.16 (2H, d), 4.98 (1H, bd), 4.56 (1H, bm), 4.41 (2H, t), 4.12 (2H, m), 3.08 (2H, d), 1.69 (4H, m), 1.93 (9H, s).

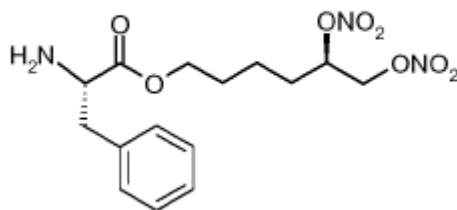
Ejemplo 34



2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-fenilpropanoato de (S)-((R)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo) (correspondiente al compuesto (123, 5(R)-isómero))

5 El compuesto base se preparó a partir del Boc-L-Fenilalanina y dinitrato de (2R)-6-hidroxipentano-1,2-diilo (obtenido como se describe en WO2005070868(A1)) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 26.

Ejemplo 35

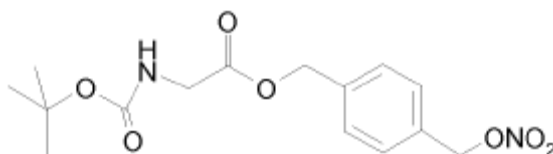


2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-((R)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo) (correspondiente al compuesto 14 5(R)-isómero)

10 El compuesto base se preparó a partir del 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-fenilpropanoato de (S)-((R)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo) (preparado como se describe en el ejemplo 34) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4.

¹H-RMN (CDCl₃): 9.04-8.65 (2H, m), 7.47-7.14 (5H, m), 5.31-5.15 (1H, m), 4.80-4.65 (1H, m), 4.55-4.31 (1H, m), 4.23-3.96 (2H, m); 3.60-3.42 (1H, m); 3.42-3.23 (1H, m); 1.74-1.46 (4H, m); 1.45-1.15 (2H, m).

Ejemplo 36



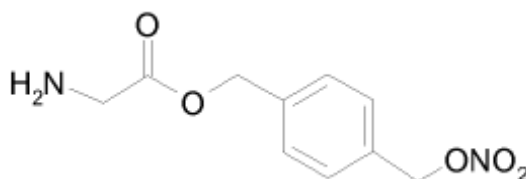
15

2-(tert-butoxycarbonylamino)acetato de 4-[(nitrooxi)metil]bencilo (correspondiente al compuesto (87))

El compuesto base se preparó a partir del N-Boc-Glicina N-hidroxisuccinimido éster y 4-(clorometil)bencil alcohol, siguiendo el procedimiento reportado en el ejemplo 3.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.41 (4H, s), 5.44 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.02 (1H, bs), 3.97 (2H, d), 1.47 (9H, s).

20 Ejemplo 37

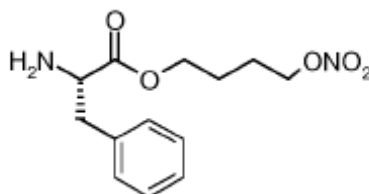


2-aminoacetato de 4-[(nitrooxi)metil]bencilo (correspondiente al compuesto (33))

El compuesto base se preparó a partir del 2-(tert-butoxicarbonilamino)acetato de 4-[(nitrooxi)metil]bencilo (preparado en el ejemplo 35), siguiendo el procedimiento reportado en el ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8.66-8.34 (2H, m), 7.59-7.40 (4H, m), 5.59 (2H,s), 5.26 (2H, s) 3.87 (2H, s).

5 Ejemplo 38



2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-4-(nitrooxi)butilo (correspondiente al compuesto (40))

El compuesto base se preparó a partir del 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-4-(nitrooxi)butilo (preparado como se describe en el ejemplo 31), siguiendo el procedimiento descritos en el ejemplo 4.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO): 8.7 (3H, bs), 7.30 (5H, m), 4.47 (2H, d), 4.25 (1H, t), 4.08 (2H, t), 3.15 (2H, m), 1.54 (4H,m).

Ejemplo farmacológico

La capacidad de los compuestos de la presente invención para liberar óxido nítrico se evaluó ensayando su actividad vasorrelajante en preparaciones aisladas de aorta torácica de conejo (Wanstall J.C. et al., Br. J. Pharmacol., 134:463-472, 2001).

15 Los compuestos de la invención que se ensayaron son los compuestos de las siguientes fórmulas: 13, 15, 86, 87, 123;

Método

20 Conejos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con tiopental-Na (50 mg/kg, iv), se sacrificaron por exsanguinaciones y a continuación se abrió el tórax y se disecó la aorta. Se establecieron las preparaciones de anillo único (4 mm de longitud) de aorta torácica en solución salina fisiológica (PSS) a 37°C en cámaras de órganos pequeños (5 mL). La composición de PSS fue (mM): NaCl 130, NaHCO_3 14.9, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2 HEPES 10, CaCl_2 , ácido ascórbico 170 y glucosa 1.1 (95% de O_2 /5% de CO_2 , pH 7.4). Cada anillo se montó bajo 2 g de tensión pasiva en 5 mL de baño de órganos. La tensión isométrica se registró con un transductor Grass (Grass FT03) unido a un sistema BIOPAC MP150. Las preparaciones se dejaron equilibrar durante 1 h, a continuación, se contrajeron submaximalmente con noradrenalina (NA, 1 μM) y, cuando la contracción era estable, se adicionó acetilcolina (ACh, 10 μM). Una respuesta relajante a ACh indicó la presencia de un endotelio funcional. Cuando se alcanzó una precontracción estable, se obtuvo una curva acumulativa de concentración-respuesta a cualquiera de los agentes vasorrelajantes en presencia de un endotelio funcional. Los intervalos de tiempo entre diferentes concentraciones se basaron en el tiempo necesario para alcanzar una respuesta completa.

30 Además, se examinó la relajación vascular dependiente de óxido nítrico provocada por los compuestos ensayados, preincubando los anillos aórticos con el inhibidor soluble de guanilil ciclasa ODQ (1-H-(1,2,4)-oxadiazol(4,3-a) quinoxalin-1-ona) a 10 μM durante 20 min. Las respuestas a los agentes vasorrelajantes se midieron desde la meseta de la contracción de NA. La IC_{50} (concentración que da 50% de inversión de la contracción de NA) se interpoló a partir de las gráficas de la respuesta-relajante frente a la concentración molar logarítmica del compuesto ensayado.

Durante el período experimental, la meseta obtenida con NA fue estable sin pérdida espontánea significativa de la contracción en los anillos aórticos.

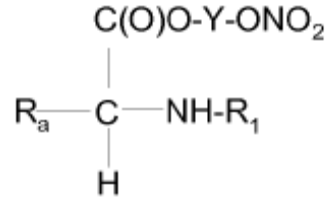
40 Como se muestra en la siguiente Tabla 1, los compuestos de la invención fueron capaces de inducir la relajación de una manera dependiente de la concentración. Además, en experimentos realizados en presencia de ODQ (10 μM), se inhibió la relajación vascular de los compuestos ensayados.

Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ (μM) ± sem
Compuesto 86	5.2 ± 0.9
Compuesto 13	10.2 ± 0.5
Ejemplo 21	8.0 ± 1.8
Compuesto 87	2.1 ± 0.4
Compuesto 15	12.6 ± 6.4
Compuesto 123	0.64 ± 0.14
IC ₅₀ es la concentración que inhibe el 50% de la respuesta.	

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (IIa) y las sales farmacéuticamente aceptables o éstereoisómeros del mismo:



(IIa)

en donde

5 R₁ es H o -C(O)-OC(CH₃)₃,

R_a de fórmula (IIa) se selecciona de:

a) H, CH₃, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, bencilo,

c) R_xO-CH₂-, R_xO-CH(CH₃)-, (R_xO)-p-C₆H₄-CH₂-, en donde R_x es H,

e) R_hNH(CH₂)_p- en donde p es un número entero igual a 3 o 4, R_h es H o (CH₃)₃C-OC(O)-;

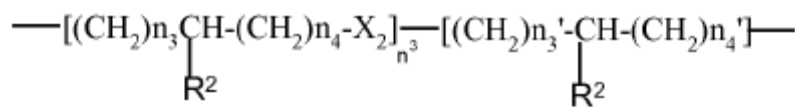
10 Y del grupo (Y-ONO₂) se selecciona de:

A)

- un alquileo C₂-C₁₀ lineal o ramificado

- un alquileo C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido con un grupo -ONO₂;

E)



(IE)

15

en donde en la fórmula (IE)

n³ es desde 1 a 5

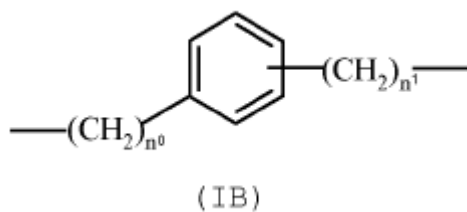
n₃ es 0 y n₄ es desde 1 a 4,

n_{3'} es 0 y n_{4'} es desde 1 a 4,

20 X₂ es -O- o -NH-,

R² es H.

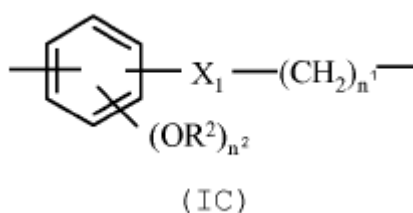
B)



en donde en la fórmula (IB)

n^0 es desde 0 a 5 y n^1 es un número entero desde 1 a 10;

C)



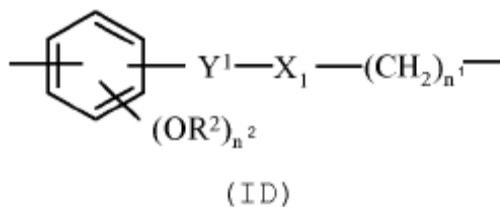
5

en donde en la fórmula (IC)

n^1 es un número entero desde 1 a 10,

n^2 es 1 y R^2 es CH_3 , X_1 es $-C(O)O-$;

D)



10

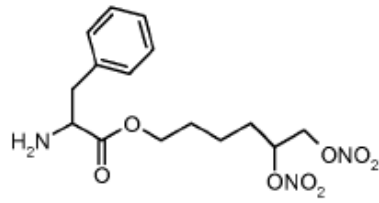
en donde en la fórmula (ID):

n^2 es 1 y R^2 es CH_3 ,

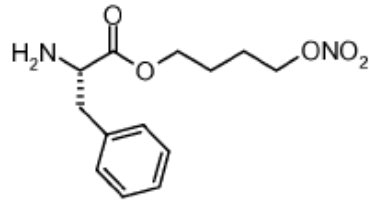
Y^1 es $-CH=CH-(CH_2)^{n^{2a}}$ en donde n^{2a} es 0,

X_1 es $-C(O)O-$ y n^1 es un número entero desde 1 a 10;

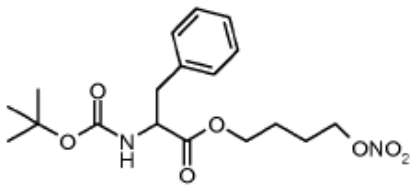
15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:



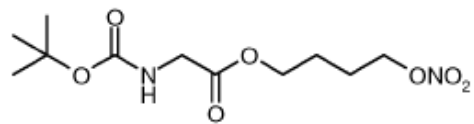
(14)



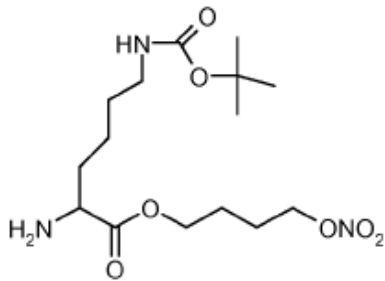
(14a)



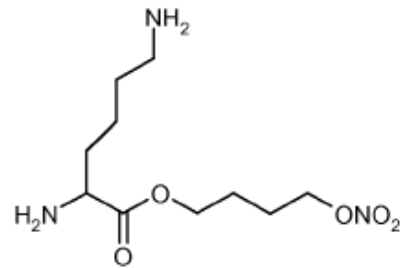
(15)



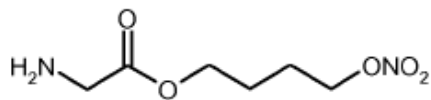
(16)



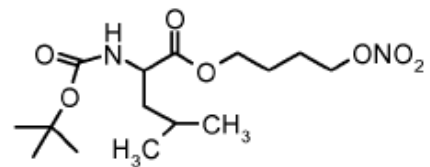
(18)



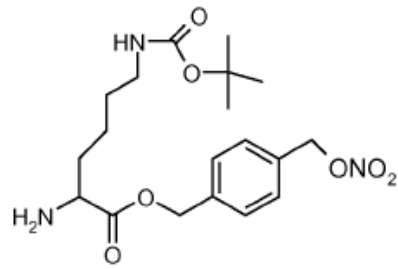
(19)



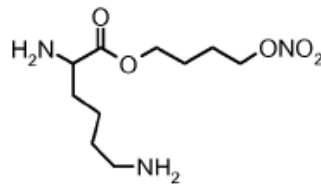
(21)



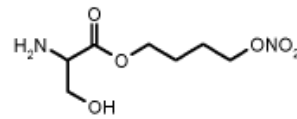
(22)



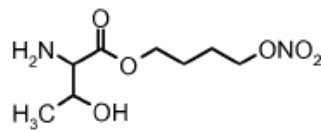
(24)



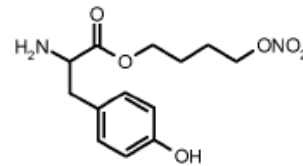
(26)



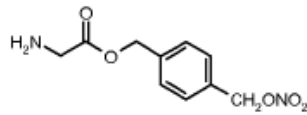
(29)



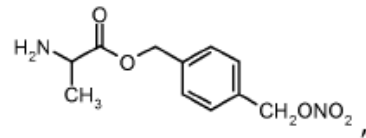
(31)



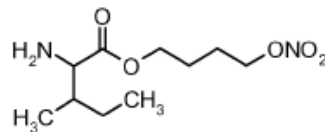
(32)



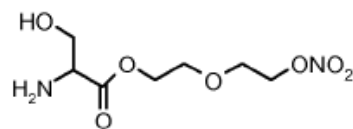
(33)



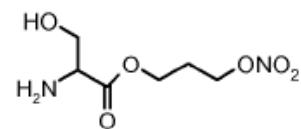
(34)



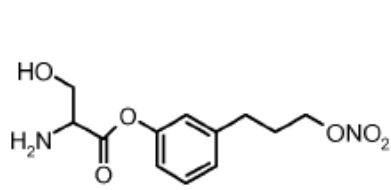
(41)



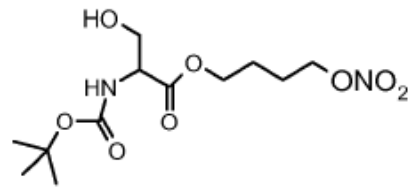
(42)



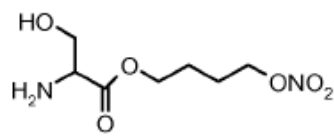
(43)



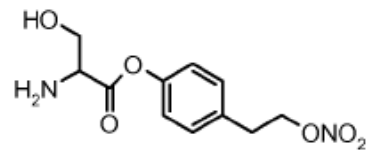
(44)



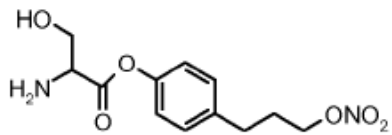
(45)



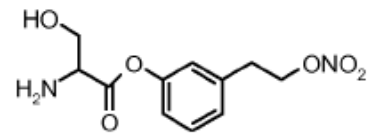
(46)



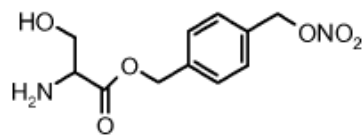
(47)



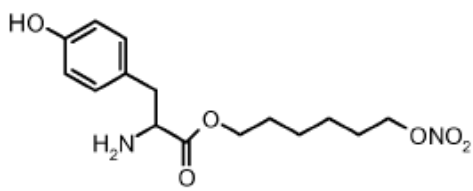
(48)



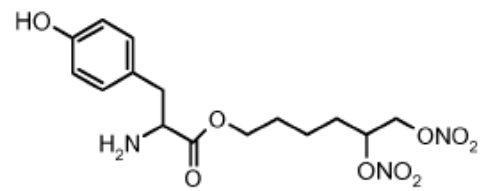
(49)



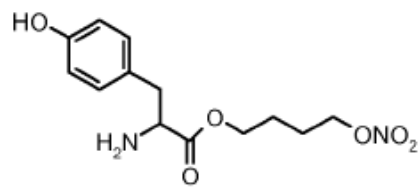
(50)



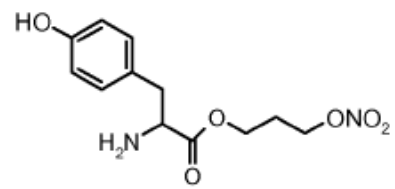
(56)



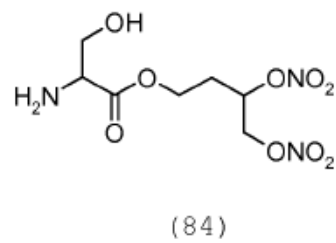
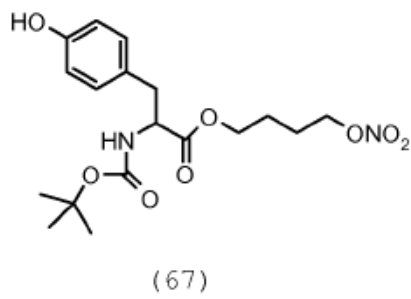
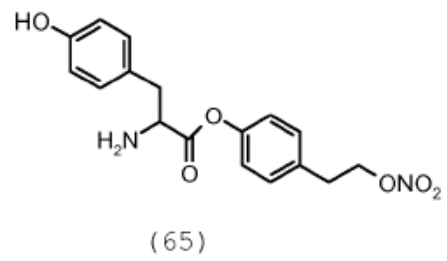
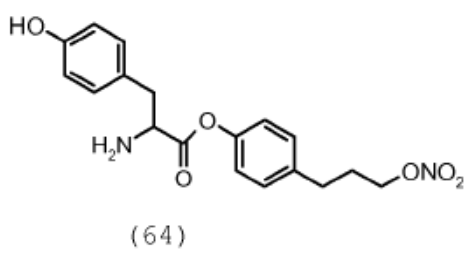
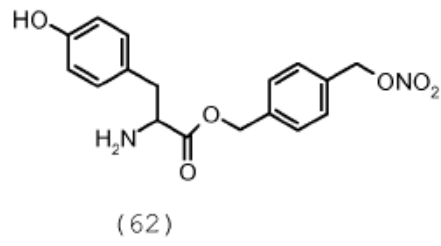
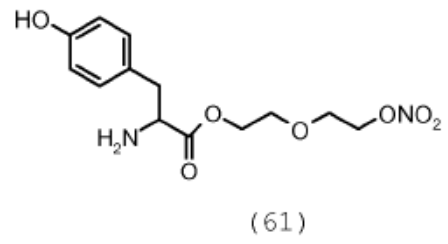
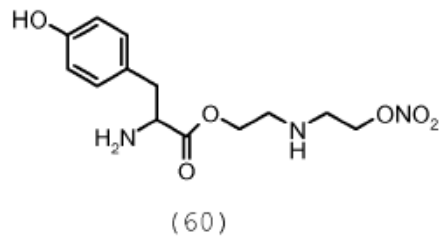
(57)

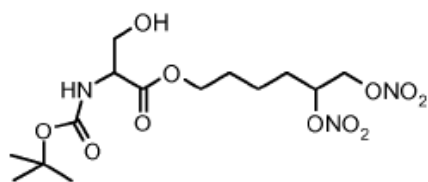


(58)

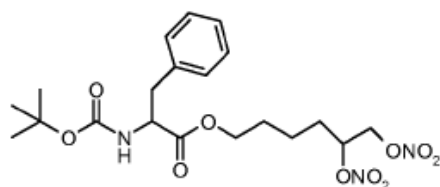


(59)

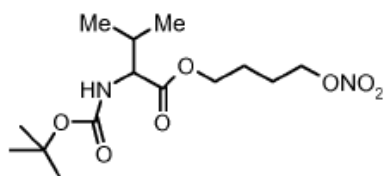




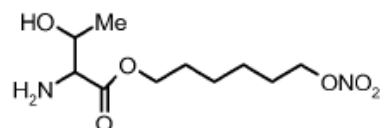
(92)



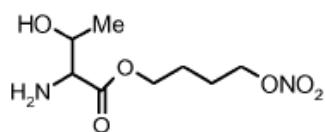
(123)



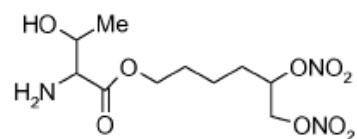
(149)



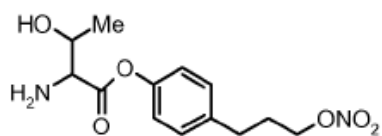
(150)



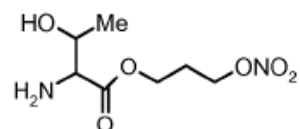
(151)



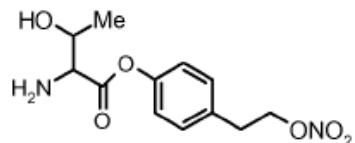
(152)



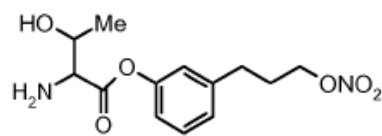
(153)



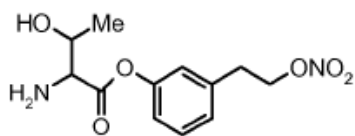
(154)



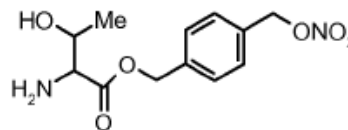
(155)



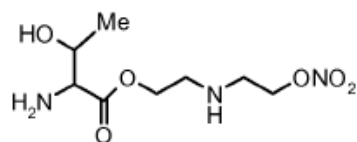
(156)



(157)

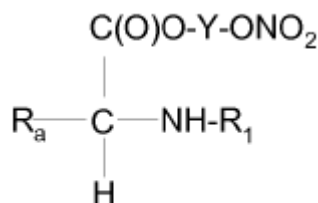


(158)



(159)

3. Un compuesto de fórmula (IIa) y sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo para uso como un medicamento:



(IIa)

5 en donde

R₁ es H o -C(O)-OC(CH₃)₃,

R_a de fórmula (IIa) se selecciona de:

a) H, CH₃, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, bencilo, C₆H₅-CH₂-CH₂,

c) R_xO-CH₂-, R_xO-CH(CH₃)-, (R_xO)-p-C₆H₄-CH₂-, en donde R_x es H,

10 e) R_nNH(CH₂)_p- en donde p es un número entero igual a 3 o 4, R_n es H o (CH₃)₃C-OC(O)-;

Y del grupo (Y-ONO₂) se selecciona de:

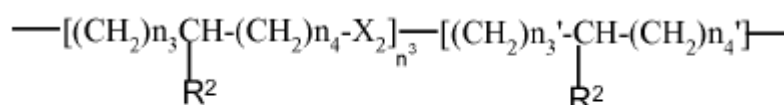
A)

- un alquileo C₂-C₁₀ lineal o ramificado

- un alquileo C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido con un grupo -ONO₂;

15 E)

en donde en la fórmula (IE)



(IE)

n^3 es desde 1 a 5

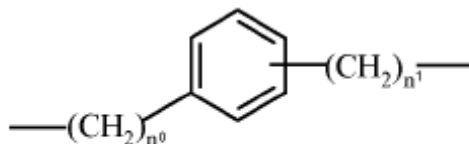
n_3 es 0 y n_4 es desde 1 a 4,

n_3' es 0 y n_4' es desde 1 a 4,

X_2 es -O- o -NH-,

5 R_2 es H.

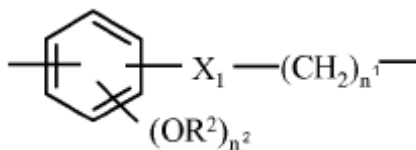
B)



en donde en la fórmula (IB)

n^0 es desde 0 a 5 y n^1 es un número entero desde 1 a 10;

10 C)

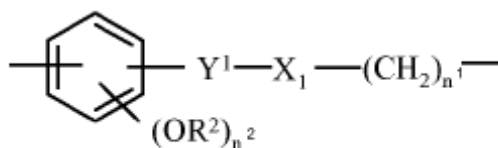


en donde en la fórmula (IC)

n^1 es un número entero desde 1 a 10,

n^2 es 1 y R^2 es CH_3 , X_1 es -C(O)O-;

15 D)



(ID)

en donde en la fórmula (ID):

n^2 es 1 y R_2 es CH_3 ,

Y^1 es $-CH=CH-(CH_2)_{n^{2a}}$ en donde n^{2a} es 0,

20 X_1 es -C(O)O- y n^1 es un número entero desde 1 a 10.

25 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo de los huesos, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de la agregación plaquetaria y adhesión plaquetaria, para tratar estados patológicos resultantes de proliferación celular anormal y enfermedades vasculares.

5. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (IIa), como se define en la reivindicación 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 6. Una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (IIa) como se define en la reivindicación 3 y al menos un agente terapéutico seleccionado entre fármacos antiinflamatorios, fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, fármacos para el tratamiento de enfermedades oculares, fármacos para tratar trastornos respiratorios.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, para uso como medicamento.
- 10 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamación, dolor, fiebre, trastornos gastrointestinales, enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos respiratorios, enfermedades inmunológicas, disfunciones del metabolismo de los huesos, enfermedades del sistema nervioso y central, disfunciones sexuales, enfermedades infecciosas, para la inhibición de agregación plaquetaria y adhesión plaquetaria, para tratar estados patológicos resultantes de proliferación celular anormal y enfermedades vasculares.
- 15 9. Composición farmacéutica que comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.