

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 509**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011 PCT/US2011/052004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO2012037499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11760963 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2616069**

54 Título: **Profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383370 P

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

24.05.2017

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US**

72 Inventor/es:

**CHOW, KEN;
DIBAS, MOHAMMED, I.;
DONELLO, JOHN, E.;
GARST, MICHAEL, E.;
GIL, DANIEL, W. y
WANG, LIMING**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 509 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

Profármacos de ésteres de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

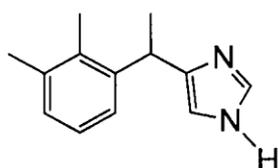
10 La invención se refiere al campo de los compuestos farmacéuticos, en particular profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen los profármacos.

2. Resumen de la técnica relacionada

15 Tres receptores adrenérgicos alfa-1 y tres alfa-2 se han caracterizado por métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos alfa receptores evoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

20 4-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol, conocido genéricamente como medetomidina, es un agonista adrenérgico alfa 2 para su uso en la sedación de animales. La sal clorhidrato del enantiómero (S) de medetomidina, conocido genéricamente como dexmedetomidina, (S) 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol, también está indicado para su uso como un sedante o analgésico en gatos y perros.

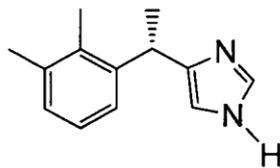
25 El metabolito de dexmedetomidina, (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, junto con su compuesto de mezcla racémica, [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se describen en la bibliografía en *Journal of Chromatography*, (1997), 762(1 + 2), 281-291 de Hui, Y.-H y col.



Medetomidina

4-(1-(2,3-dimetilfenil)
etil)-1*H*-imidazol

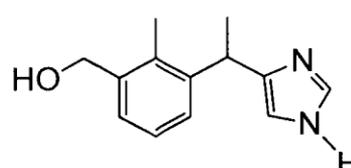
CAS 86347-14-0



Dexmedetomidina

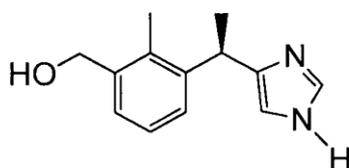
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)
etil)-1*H*-imidazol

CAS 189255-79-6



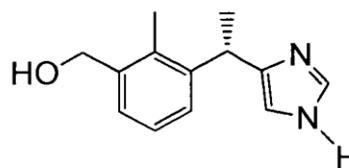
(3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)
-2-metilfenil)metanol

CAS 128366-50-7



(R)-(3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)
-2-metilfenil)metanol

CAS 1240244-32-9



(S)-(3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)
-2-metilfenil)metanol

CAS 189255-79-6

30 [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe en "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" en *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1993), 30(6), 1645-1651 de Stoilov y col.

Kavanagh, y col. describen [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en *Journal of Chemical Research, Synopses* (1993), (4), 152-3.

5 [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol] se describe por Salonen, y col. en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en *Xenobiotica* (1990), 20(5), 471-80.

La Sol. Int. PCT WO 2010093930 A1 desvela [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

10

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y composiciones farmacéuticas que los contienen. Los profármacos pueden usarse como productos farmacéuticos. 15 Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, el precursor, el metabolito activo (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2.

Un aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de entre los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 20 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico;
- 25 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;
- 30 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico;
- 35 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y
- 40 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

Estos compuestos novedosos son útiles para el tratamiento o prevención en mamíferos, incluyendo seres humanos, de una gama de afecciones y enfermedades que se alivian por la activación de alfa 2A, 2B, 2C, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento o prevención del glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía 45 óptica, dolor, tal como dolor visceral, dolor corneal, dolor de cabeza, migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado a neuropatía diabética, retinopatía diabética y otras afecciones degenerativas de la retina, ictus, déficits cognitivos, afecciones neuropsiquiátricas, dependencia y adición a las drogas, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo-compulsivos, obesidad, resistencia a la insulina, afección relacionada con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS y otras enfermedades neurodegenerativas, afecciones dermatológicas, eritema cutáneo (rojez) e inflamación, acné, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, edema macular diabético, tumores, heridas, inflamación y oclusión venosa retiniana, pérdida de visión a partir de afecciones tales como glaucoma, retinitis pigmentosa y neuritis 50 secundaria a esclerosis múltiple, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo debajo de la piel), quemadura solar, daño solar crónico, eritema discretos, psoriasis, rosácea por acné, bochornos asociados a la menopausia, bochornos resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de los vasos sanguíneos pequeños existentes previamente) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz roja y bulbosa, erupciones cutáneas tipo acné (pueden supurar o formar costras), sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados, enrojecidos y llorosos, eritema (rojez) de la 60 piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades cutáneas inflamatorias.

Otro aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de entre los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 5 3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 3-[(S)-1-(1-acetil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;
- 10 3-[(S)-1-(1-benzoil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;
- 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencilo éster del ácido 3-metil-butírico;
- 15 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencilo éster del ácido fenil-propiónico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 20 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 25 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico; y
- 30 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilo éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como agonistas alfa-2 con utilidad terapéutica.

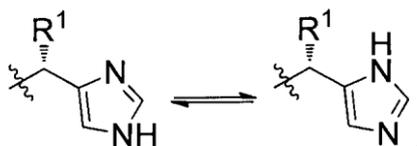
Tras la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster del precursor, el metabolito activo (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2.

40 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende, que consiste básicamente en, o que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, como se ha definido anteriormente, incluyendo sus enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, formas cristalinas, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 Los "profármacos" se denominan con frecuencia por el término "derivados metabólicamente escindibles" que se refieren a formas de compuesto que se transforman rápidamente *in vivo* en el precursor de acuerdo con la invención, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Por lo tanto, los profármacos son compuestos que contienen grupos que se eliminan mediante bio-transformación antes de mostrar su acción farmacológica. Dichos grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* del compuesto que los contiene, compuesto que después de la escisión permanece o se vuelve farmacológicamente activo. Dichos grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida por los practicantes de la técnica. Estos incluyen, pero sin limitación, tales grupos como alcanóilo (es decir acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroílo carbocíclico no sustituido y sustituido (tales como benzoílo, benzoílo sustituido y 1- y 2-naftoílo), alcocarbonilo (tal como etoxicarbonilo) y trialkilsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfínilo y similares. Los compuestos que contienen los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como resultado de la solubilidad y/o la velocidad de absorción mejoradas conferidas al precursor en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

60 Como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles enlaces adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente

documento pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto. Lo siguiente es un ejemplo de tautomerización que puede ocurrir en los compuestos descritos en el presente documento:



5

Los intermedios de la invención son:

- 3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico;
- 10 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 3-[(S)-1-(1 -acetil- 1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;
- 15 3-[(S)-1-(1-benzoil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;
- 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencilo éster del ácido 3-metil-butírico;
- 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencilo éster del ácido fenil-propiónico;
- 20 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 25 3-[(S)-1-[1-(2-*fe/t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 30 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;
- 35 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilo éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas polimórficas diferentes. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, dichas formas pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

40

Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que mantienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen las formas de sales básicas o ácidas terapéuticamente activas no tóxicas, que los compuestos de la presente invención son capaces de formar.

50 La forma de sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que aparece en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, pero sin limitación, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico, así como sales de adición de bases tales como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio y calcio, y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl

55

& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zurich, 2002, 329-345).

- 5 Los compuestos pueden administrarse además como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente, pero sin limitación, la sal de amonio cuaternario de la Fórmula -NY⁺Z⁻, donde Y es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, que incluye, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tales como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benziloato y difenilacetato).
- 10 En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma, y similares, donde la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como un principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico para las aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables habituales para comprimidos, 20 gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Adicionalmente se pueden usar agentes auxiliares, 25 estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.
- 30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o 35 más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saboríferos, tales como menta, aceite de menta verde o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contienen los compuestos de la invención en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse además por métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y 40 desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes de unión, tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o acacia, y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos, las formulaciones para usar por vía oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde los compuestos de la invención se mezclan con un 45 diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda, donde los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los 55 aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave que incluya mono- o diglicéridos, ácidos grasos (que incluyen ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Los amortiguadores, conservantes, antioxidantes, y similares se pueden incorporar según se requiera.
- 60 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para prevenir o tratar enfermedades que se alivian por la activación de alfa 2A, 2B, 2C.

Dado que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del médico. Al paciente se le administra el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares, o pueden ser deseables o necesarias otras rutas, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras rutas pueden incluir, sin excepción, los modos de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un implante de endoprótesis, intratecal, intravítreo, tópico en el ojo, fondo del ojo, intramuscular, intravenoso e intrarrectal. La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la afección, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa de la afección, y la vía de administración. Además, las formulaciones se pueden diseñar para retrasar la liberación del compuesto activo durante un período de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad del fármaco liberado en un tiempo dado durante el curso de la terapia.

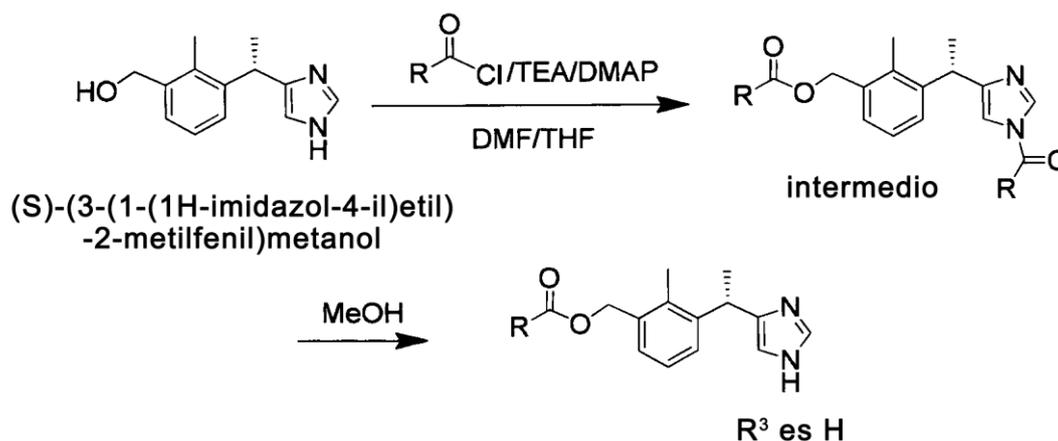
Los profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por diferentes vías, que incluyen, pero sin limitación, gotas de ojos tópicas, inyección directa, aplicación en la parte posterior de los ojos o formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la duración de las acciones, tales como un gránulo de liberación lenta, suspensión, gel, o dispositivos de administración sostenido, tal como cualquier sistema de suministro de fármaco adecuado (DDS) conocido en la técnica. Aunque se prefiere la administración tópica, los compuestos también pueden usarse en un implante intraocular como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 7.931.909. Dichos implantes intraoculares biocompatibles incluyen un profármaco de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y un polímero asociado al profármaco de éster para facilitar la liberación del mismo de un ojo durante un periodo extendido de tiempo.

Las formulaciones oftálmicas de productos del fármaco se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de Estados Unidos n.º 20050059583, 20050277584 y 20070015691, y las patentes de Estados Unidos n.º 7.297.679; 5.474.979; y 6.582.718. Los profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol pueden formularse con componentes de mejora de la eficacia como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 7.491.383 B2.

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos, pretende incluir ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas y mezclas de los mismos posibles a menos que la forma isomérica particular se refiera específicamente.

El esquema sintético expuesto a continuación ilustra cómo pueden hacerse los compuestos de acuerdo con la invención. Los expertos en la técnica podrán modificar y/o adaptar de forma rutinaria el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención.

Esquema general para sintetizar profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol



En una primera etapa, (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (CAS 189255-79-6) puede reaccionar con el cloruro de acilo deseado, en presencia de *N,N*-dimetil formamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y 4-dimetil aminopiridina (DMAP). Después de un tratamiento típico por extracción, el residuo puede purificarse por cromatografía líquida de presión medía (MPLC) (acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos) para producir el compuesto intermedio en forma de un sólido.

En una segunda etapa, el intermedio obtenido en la primera reacción, puede reaccionar con metanol (MeOH). El residuo puede purificarse por MPLC (acetato de etilo al 50 % en hexanos después amoniaco 7 N al 5 %/ metanol/diclorometano) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido.

5 Debe apreciarse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y únicamente explicativas y no son limitantes de la invención reivindicada. Como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa.

10 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables isotópicamente enriquecidos. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la relación natural tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o el uso del material enriquecido en ^{13}C en lugar de ^{12}C y similares. Pueden emplearse sustituciones similares para N, O y S. El uso de los isótopos puede ayudar en los aspectos analíticos, así como los aspectos terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso del deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (velocidad) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos enriquecidos isotópicamente.

15 Los siguientes ejemplos tienen solamente un propósito ilustrativo y no pretenden, ni deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de la invención.

20 Los nombres IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con ACD versión 8.

A menos que se especifique otra cosa en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza de acuerdo con los siguientes métodos:

25 Los espectros de RMN se registran en un Varian de 300 MHz y se adquieren a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con referencia al TMS interno o a la señal del disolvente residual.

30 Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que la síntesis no se describe se adquieren de proveedores de productos químicos, tales como Sigma Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo, algunos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon de forma interna con procesos conocidos.

35 Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

DCM	diclorometano
MeOH	metanol
CD ₃ OD	metanol deuterado
NH ₃	amoníaco
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
DMF	N,N-dimetilformamida
MgSO ₄	sulfato de magnesio
EtOAc	acetato de etilo
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -propanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
MPLC	cromatografía líquida de media presión
DMF	dimetilformamida
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TA	temperatura ambiente
Boc-L-Valina	N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-L-valina
Boc-Glicina	N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)glicina

Boc-L-Fenilalanina	N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-L-fenilalanina
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
NaHCO ₃	bicarbonato sódico

Ejemplo 1**Intermedio 1**

5

3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico

10 A una solución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (1,34 g, 6,2 mmol) en DMF (8 ml) y THF (50 ml) se le añadieron TEA (3,5 ml, 24,8 mmol), DMAP (780 mg, 6,2 mmol) y cloruro de iso-butirilo (2,18 g, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, se interrumpió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC (acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos) para producir el **Intermedio 1** en forma de un sólido.

15 ¹H RMN (CD₃OD, δ ppm): 1,15 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,26 (d, 6H, J = 6,74 Hz), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,58 (sept., J = 7,03 Hz, 1H), 3,34 (sept., J = 7,74 Hz, 1H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

20 Los **Intermedios 2-6** se prepararon de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 1 partiendo de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol. El cloruro de acilo cloruro usado en cada caso y los resultados se muestran en forma de tabla a continuación en la Tabla 1.

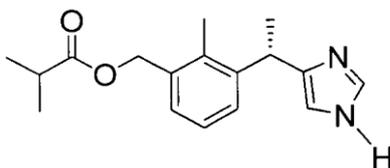
Tabla 1

Intermedio número	Nombre IUPAC	Cloruro de acilo	¹ RMN (Disolvente; δ ppm)
2	3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico	Cloruro de pivaloilo	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).
3	3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético	Cloruro de acetilo	(CD ₃ OD): 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).
4	3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico:	Cloruro de benzoilo	(CD ₃ OD): 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H).
5	2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-metil-butírico	Cloruro de metilbutanoilo	(CD ₃ OD): 0,91 (d, J = 6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J = 6,44 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (sept., J = 6,44 Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,14(s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
6	2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico	Cloruro de fenilpropanoilo	(CD ₃ OD): 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 2

Compuesto 1

5

3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico

10

El **Intermedio 1** se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC (acetato de etilo al 50 % en hexanos y después NH₃ 7 N al 5 %/ MeOH /DCM) para producir el **Compuesto 1** en forma de un sólido.

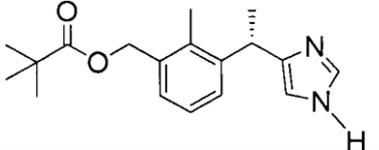
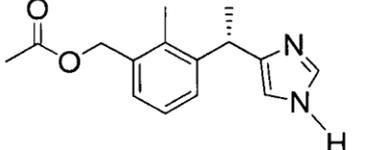
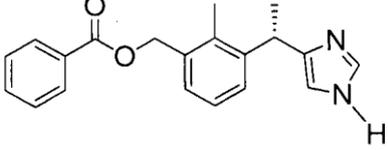
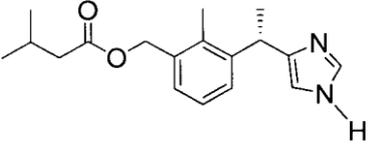
15

¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 1,15 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (sept., J = 7,03 Hz, 1 H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,15(s, 2H), 6,70 (s, 1 H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Los **Compuestos 2-6** y de la invención se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, haciendo reaccionar el intermedio correspondiente con metanol. Los resultados se muestran en forma de tabla a continuación en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Comp. N.º	Nombre IUPAC	Inter. N.º	¹ RMN (Disolvente, δ ppm)
2	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico 	2	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
3	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético 	3	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
4	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico 	4	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,0 (d, J = 7,33 Hz, 2H).
5	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-metil-butírico 	5	(CD ₃ OD): 0,93 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,07 (sept., J = 7,03 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
6	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico	6	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,65 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 2,91 (t, J =

	<p>7,61 Hz, 2H), 4,40 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).</p>
--	--

Ejemplo 3**Intermedio 7**

5 **3-((S)-1-[1-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil)-2-metil-bencil éster del ácido 2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-metil-butírico**

10 A una solución de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (216 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) y THF (12 ml) se le añadieron EDCI (671 mg, 3,5 mmol), DMAP (427 mg, 3,5 mmol) y Boc-L-Valina (651 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por una cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en hexanos) para producir el **Intermedio 7** en forma de un sólido de color blanco.

15 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,85-1,01 (m, 12H), 1,20-1,48 (m, 18H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,01-2,20(m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,03(m, 1 H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 4,60-4,65 (m, 1 H), 5,15-5,29 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 4**Intermedio 8**

25 **3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-metil-butírico**

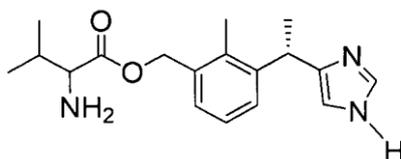
El compuesto del título se preparó a partir del **Intermedio 7** (600 mg, 0,98 mmol) en 30 ml de MeOH de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**.

30 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,85-0,95 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (m, 1 H), 2,33 (s, 3H), 4,00 (d, J = 6,15 Hz, 1 H), 4,40 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H).

Ejemplo 5

35 **Compuesto 7**

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-metil-butírico



40 Al **Intermedio 8** (390 mg, 0,94 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h, después se inactivó con H₂O, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 25 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por una cromatografía en columna (NH₃ 7 N al 5 %/MeOH en DCM) para producir el **Compuesto 7** en forma de un sólido de color blanco.

45 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,85 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,96 (sept., J = 6,74 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,74 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1 H).

Ejemplo 6**Intermedio 9****3-[(S)-1-[1-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico**

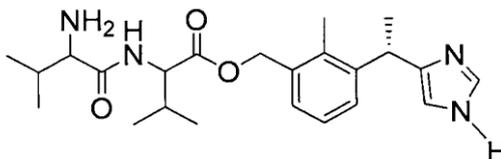
El compuesto del título se preparó a partir del **Compuesto 7** (490 mg, 1,55 mmol), Boc-L-Valina (1,01 g, 4,67 mmol), EDCI (1,04 g, 5,42 mmol) y DMAP (671 mg, 5,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 3**.

¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,85-0,92 (m, 12H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,97 (m, 1 H), 2,14 (sept., J = 6,60 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 6,90 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,18-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 7**Intermedio 10****3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico**

El compuesto del título se preparó a partir del **Intermedio 9** (750 mg, 1,05 mmol) en 30 ml de MeOH de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**.

¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,54 (d, J = 7,33 Hz, 3H), 2,14 (sept., J = 6,74 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H).

Ejemplo 8**Compuesto 8****3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico**

El compuesto del título se preparó a partir del **Intermedio 10** (450 mg, 0,87 mmol) en 8 ml de HCl 4 N/Dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 5**.

¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,85 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,94 (sept., J = 5,2 Hz, 1 H), 2,14 (sept., J = 6,2 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,21-5,26 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 9**Intermedio 11****3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico**

El compuesto del título se preparó a partir del **Compuesto 8** (405 mg, 1,28 mmol), Boc-glicina (675 mg, 3,86 mmol), EDCI (859 mg, 4,48 mmol) y DMAP (547 mg, 4,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 3**. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna usando NH₃ 7 N al 5 %/MeOH en DCM.

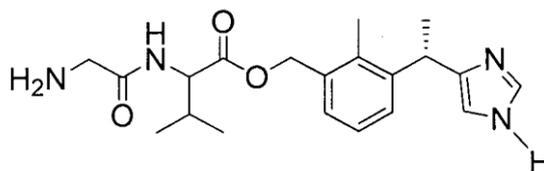
¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 7,30 Hz, 3H), 2,14 (sept., J = 6,74 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J = 5,90 Hz, 1 H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H),

7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 10

5 Compuesto 9

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico



10 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermedio 11** (320 mg, 0,68 mmol) con 10 ml de HCl 4 N/Dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 5**.

15 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 2,14 (sept., J = 6,74 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J = 5,90 Hz, 1 H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H).

Ejemplo 11

20 Intermedio 12

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico

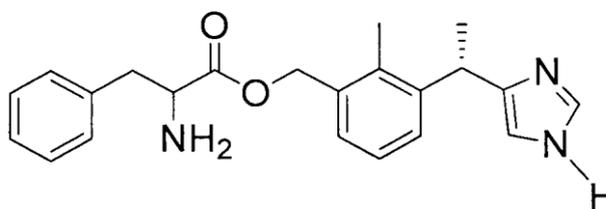
25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (216 mg, 1,0 mmol), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmol), EDCI (671 mg, 3,5 mmol) y DMAP (427 mg, 3,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 3**. El **Intermedio 12** se purificó por una cromatografía en columna usando acetato de etilo al 35-100 % en hexano.

30 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 1,36 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 3,05-3,11 (m, 1 H), 4,38(m, 1 H), 4,40(c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,17(s, 2H), 6,69 (s, 1 H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1 H).

Ejemplo 12

35 Compuesto 10

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico



40 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermedio 12** (240 mg, 0,52 mmol) con 8 ml de HCl 4 N/Dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 5**.

45 ¹H RMN (CD₃OD; δ ppm): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 4,40(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13-5,18(m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,55 (s, 1H).

El siguiente ensayo se usó para demostrar la potencia y selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención.

Ejemplo 13**Ensayo de entrada de flujo de FLIPR Ca⁺²**

5 Las células HEK 293 que expresan de forma estable el receptor bovino α_{1A} , el receptor humano alfa 2A y la proteína quimérica G G_{q15}, se ponen en placas en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina al 20.000-40.000 células por pocillo y se dejaron crecer durante una noche en DMEM complementado con suero fetal bovino al 10 %. Para la evaluación FLIPR (lector de placas de imagen fluorométrica), las células se lavan dos veces con tampón HBSS/HEPES (1 x solución salina tamponada de Hanks, HEPES 20 mM, pH 7,4) antes de la adición de Fluo-4-AM (Fluo-4-AM 4 μ M, ácido plurónico al 0,04 % en tampón HBSS/HEPES), un colorante sensible al calcio. Las células se cargan con colorante durante 40 minutos a 37 °C, después se lavan 4 veces con tampón HBSS/HEPES. Tanto para el ensayo agonista como el antagonista, los compuestos de ensayo se ensayan entre 0,64 nM-10.000 nM.

15 Para un ensayo agonista, la reacción se inicia por la adición de las diluciones apropiadas de compuestos y la señal de calcio transitoria capturada. La altura máxima de la curva de calcio se determina y se utiliza para el cálculo de CE₅₀ y la eficacia usando ActivityBase. La norepinefrina es el agonista completo estándar usado para evaluar la actividad de los receptores alfa-1 y alfa-2.

20 Para un ensayo antagonista, la adición del fármaco no provoca una señal de calcio transitoria. Sin embargo, el antagonista bloquea la señal de calcio transitoria de la norepinefrina agonista estándar de una manera dependiente de la dosis. La altura máxima de la norepinefrina residual se compara con la altura máxima de la norepinefrina no antagonizada para la determinación del % de antagonismo.

Tabla 3

25 **Farmacología *in vitro* de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus profármacos en subtipos de receptores adrenérgicos**

Entrada	Compuesto Nombre	Ensayo FLIPR	
		a1A	a2A
1	Brimonidina	600-2400 (0,3)	5 (0,95)
2	(S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol	340-2400 (0,7)	25 (0,9)
3	Compuesto 1	n/a	n/a
4	Compuesto 2	n/a	n/a

CE50 (ef.) nM. n/a: No activo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

10

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;

15

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-metil-butírico;

20

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

25

2. Un compuesto seleccionado de entre los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

30

3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico;

3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

3-[(S)-1-(1-acetil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;

35

3-[(S)-1-(1-benzoil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;

2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-metil-butírico;

2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido fenil-propiónico;

40

3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

45

3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

50

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

55

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1.

60

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad aliviada por la activación de alfa 2A, 2B, 2C, estando la afección o enfermedad seleccionada entre glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, una afección degenerativa de la retina, tal como retinopatía

- 5 diabética, ictus, un déficit cognitivo, una afección neuropsiquiátrica, dependencia y adicción a las drogas, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo-compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, una afección relacionada con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, una enfermedad neurodegenerativa, tal como
- 10 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y ALS, acné, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, edema macular diabético, un tumor, una herida, inflamación y oclusión venosa retiniana, pérdida de visión, tal como a partir de glaucoma, retinitis pigmentosa o neuritis secundaria a esclerosis múltiple, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo debajo de la piel), quemadura solar, daño solar crónico, eritema discreto, psoriasis, bochornos asociados a la menopausia,
- 15 bochornos resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema (rojez) de la piel, telangiectasia (dilataciones de los vasos sanguíneos pequeños existentes previamente) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz roja y bulbosa, erupciones cutáneas tipo acné, sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados, enrojecidos y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor y eritema multiforme mayor.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad seleccionada de entre las definidas en la reivindicación 4.
- 20 6. Un compuesto o sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el dolor se selecciona de entre dolor visceral, dolor corneal, dolor de cabeza, dolor migrañoso, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado a neuropatía diabética.