

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 446**

51 Int. Cl.:

A61K 31/215 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)
C07C 69/635 (2006.01)
C07C 203/04 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2014 PCT/EP2014/057515**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170264**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2014 E 14720922 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2986288**

54 Título: **Compuestos donantes de óxido nítrico a base de quinona para uso oftalmológico**

30 Prioridad:

18.04.2013 EP 13164236

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

14.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALMIRANTE, NICOLETTA;
STORONI, LAURA;
RONSIN, GAEL y
BASTIA, ELENA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 624 446 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 a base de quinona para uso oftalmológico

La presente invención se refiere a compuestos donantes de óxido nítrico de fórmula (I) y su uso en el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y la hipertensión ocular.

5 La presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden compuestos donantes de óxido nítrico de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos adicionales para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucoma e hipertensión ocular.

10 El glaucoma, que incluye el glaucoma normotensivo e hipertensivo, es una enfermedad del ojo caracterizada por una pérdida progresiva del campo visual debido al daño irreversible del nervio óptico hasta el punto en el que, si no se trata, puede resultar en ceguera total. El glaucoma hipertensivo ocurre cuando un desequilibrio en la producción y el drenaje del líquido en el ojo (humor acuoso) aumenta la presión del ojo a los niveles no saludables.

Por el contrario, el glaucoma normotensivo ocurre a pesar de que la presión intraocular se mantiene a niveles razonablemente bajos.

15 La pérdida de campo visual, en una forma de glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), se asocia con un incremento sostenido de la presión intraocular del ojo enfermo. Además, se cree que la presión intraocular elevada sin pérdida del campo visual es indicativa de las etapas iniciales de esta forma de POAG.

20 El glaucoma normotensivo es una neuropatía óptica crónica progresiva que resulta en cambios típicos de la cabeza del nervio óptico, defectos en la capa de las fibras nerviosas de la retina y defectos característicos del campo visual. Además, el ángulo de la cámara está abierto y los valores de la IOP dentro de los límites normales estadísticos (inferiores a 22 mm de Hg) (Lee et al., 1998, para revisión, véase Hoyng and Kitazawa 2002).

Hay evidencia de que el tratamiento de glaucoma normotensivo mediante la reducción de la IOP puede ralentizar el proceso glaucomatoso. Se necesita una reducción de al menos el 30% en la IOP para inducir una alteración favorable en esta enfermedad.

25 Aparte de estos dos tipos principales de glaucoma otras patologías pueden conducir a una elevación de la IOP, a saber, el glaucoma secundario, incluyendo glaucoma post-uveítico y glaucoma inducido por esteroides.

El tratamiento del glaucoma de la técnica anterior consiste en reducir la presión intraocular mediante la administración de fármacos que ya sea reducen la producción de humor acuoso dentro del ojo o aumentan el drenaje del fluido, tales como bloqueadores beta, agonistas α , agentes colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica o análogos de la prostaglandina.

30 Varios efectos secundarios están asociados con los fármacos convencionalmente utilizados para tratar el glaucoma.

Los bloqueadores beta tópicos muestran graves efectos secundarios pulmonares, depresión, fatiga, confusión, impotencia, pérdida de cabello, insuficiencia cardíaca y bradicardia.

Los agonistas α tópicos tienen una incidencia bastante alta de reacciones alérgicas o tóxicas; los agentes colinérgicos tópicos (mioticos) pueden causar efectos secundarios visuales.

35 Los efectos secundarios asociados con los inhibidores de la anhidrasa carbónica oral incluyen fatiga, anorexia, depresión, parestesias y anomalías en los electrolitos séricos (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Seventeenth Edition, M.H. Beers and R. Berkow Editors, Sec. 8, Ch. 100).

40 Por último, los análogos tópicos de prostaglandina (bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost y unoprostona) utilizados en el tratamiento del glaucoma pueden producir efectos secundarios oculares, tales como incremento de la pigmentación del iris, irritación ocular, hiperemia conjuntival, iritis, uveítis y edema macular (Martindale, Thirty-third edition, p.1445).

45 Las enfermedades de la mácula, tales como la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético, explican las principales causas de ceguera. Los fármacos utilizados actualmente para tratar enfermedades de la mácula son fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como acetona de triamcinolona, fluocinolona. Sin embargo, las inyecciones intravítreas de triamcinolona están asociadas con muchas complicaciones oculares, incluida el incremento de la presión intraocular.

La presión intraocular elevada es una complicación postquirúrgica común después de la cirugía ocular, tales como la vitrectomía pars plana, la cirugía vitreoretinal, la cirugía de desprendimiento de retina, la fotocoagulación panretinal.

Se sabe que en el ojo el óxido nítrico (NO) tiene un papel importante en ciertos procesos fisiológicos, por ejemplo, regulación de la dinámica del humor acuoso, tono vascular, neurotransmisión retiniana, muerte de células ganglionares retinianas por apoptosis, fototransducción y respuestas inmunológicas oculares, por otro lado, la sobreproducción de NO está implicada en varias enfermedades del ojo.

5 La Patente de los Estados Unidos 4,590,207 describe una solución oftálmica que contiene mononitrato de isosorbida como ingrediente activo para tratar y/o prevenir la hipertensión intraocular y el glaucoma. US2010/0249189 describe donantes de óxido nítrico que comprenden una unidad estructural hexahidrofuro [3,2-b] furanilo.

10 La Solicitud de Patente US 2002/0168424 describe el uso de una mezcla de un donante de óxido nítrico (NO) tal como nitrovasodilatadores como minoxidil, nitroglicerina, L-arginina, dinitrato de isosorbida o nitroprusiato y un inhibidor de guanosa 3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) específico de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) tal como citrato de sildenafil para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular. Las combinaciones descritas promueven la relajación vascular sistémica, el flujo sanguíneo mejorado al nervio óptico, la dilatación de la malla trabecular, el canal de Schlemm y los tejidos del canal de flujo uveoscleral, el drenaje mejorado del humor acuoso y, de este modo, la presión intraocular (IOP) disminuida en ojo de mamífero.

15 Los nitratos orgánicos se han utilizado durante más de un siglo en el tratamiento de enfermedades cardíacas, sin embargo, se sabe que los nitratos orgánicos clásicos utilizados en terapia, tales como trinitrato de glicerol, dinitrato de isosorbida o 5-mononitrato de isosorbida, sufren tolerancia y pierden su actividad tras la administración repetida. La tolerancia al nitrato se desarrolla a pesar de una elevación en la concentración plasmática del fármaco que refleja una disminución de la sensibilidad vascular a niveles previamente terapéuticos. Esto se puede prevenir o reducir mediante la
20 inclusión de un período libre de nitratos en el programa de dosificación.

La Solicitud de Patente del Reino Unido no. GB 2 349 385 A describe nitrato antioxidante o éster de nitrito para uso como agentes vasodilatadores en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas con disfunción endotelial, en particular enfermedades del corazón.

25 Los compuestos descritos contienen una unidad estructural eliminadora de superóxido y un grupo nitrato o nitrito y las dos partes están unidas de manera estable con el fin de reducir la degradación de las moléculas en condiciones fisiológicas. La unión estable aumenta la actividad del eliminador antioxidante que puede evitar el consumo de NO mediado por especies de oxígeno reactivo de la producción adicional de especies deletéreas.

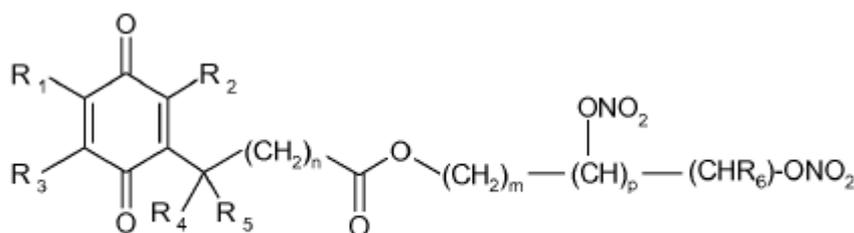
30 Por lo tanto, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos eficaces para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los donantes de óxido nítrico de la presente invención disminuyen la presión intraocular y desarrollan tolerancia inferior significativa que la de los donantes de óxido nítrico descritos en la técnica.

35 También se ha encontrado sorprendentemente que los donantes de óxido nítrico de la presente invención tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes beneficiosas adicionales que trabajan sinérgicamente con el suministro de óxido nítrico para promover la regulación del flujo de salida de humor acuoso a través de la malla trabecular, reparación y protección de células.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros de los mismos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

40 o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ se selecciona entre H, metilo, metoxi;

- R_2 es H o metilo;
- R_3 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- o R_1 y R_3 forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- R_4 y R_5 son metilo y n es 1, o
- 5 R_4 es H, R_5 se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;
- m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;
- p es 0 o 1;
- R_6 es H o metilo.
- 10 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:
- R_1 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- R_2 es metilo;
- R_3 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- 15 o R_1 y R_3 juntos forman $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- R_4 y R_5 son metilo y n es 1,
- m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;
- p es 0 o 1;
- R_6 es H o metilo.
- 20 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:
- R_1 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- R_2 es metilo;
- R_3 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- 25 o R_1 y R_3 forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- R_4 y R_5 son metilo y n es 1,
- m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;
- p es 0 y R_6 es H.
- 30 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:
- R_1 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- R_2 es metilo;
- R_3 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
- o R_1 y R_3 forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- 35 R_4 es H, R_5 se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

5 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ se selecciona entre H, metilo, metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ se selecciona entre H, metilo, metoxi;

o R₁ y R₃ forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

10 R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

15 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ se selecciona entre H, metilo, metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ se selecciona entre H, metilo, metoxi;

o R₁ y R₃ forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

20 R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 1 y R₆ es H o metilo, preferiblemente R₆ es H.

25 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁, R₂ y R₃ son metilo;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

30 R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁, R₂ y R₃ son metilo;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

35 m es un número entero desde 1 a 6;

p es 0 y R₆ es H.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁, R₂ y R₃ son metilo;

5 R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros del mismo, en donde:

10 R₁, R₂ y R₃ son metilo;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

15 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

20 R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente

25 o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

30 m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

35 R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

5 R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

10 R₃ es metoxi;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

15 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₂ es metilo;

R₁ y R₃ forman juntos -CH=CH-CH=CH-;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

20 p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₂ es metilo;

25 R₁ y R₃ forman juntos -CH=CH-CH=CH-;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 R₆ es H.

30 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₂ es metilo;

R₁ y R₃ forman juntos -CH=CH-CH=CH-;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

35 m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₂ es metilo;

5 R₁ y R₃ forman juntos –CH=CH-CH=CH-;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

10 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metilo;

R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

15 R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1

R₆ es H o metilo.

20 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metilo;

R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

25 m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metilo;

30 R₂ es metilo;

R₃ es metoxi;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

35 p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo;

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metilo;

R₂ es metilo;

5 R₃ es metoxi;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

10 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es metilo;

15 R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

20 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es metilo;

R₄ y R₅ son metilo y n es 1;

25 m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

30 R₂ es metilo;

R₃ es metilo;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

35 p es 0 o 1;

R₆ es H o metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente o estereoisómeros del mismo, en donde:

R₁ es metoxi;

R₂ es metilo;

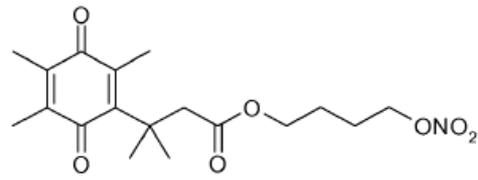
5 R₃ es metilo;

R₄ es H, R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo y n es 2;

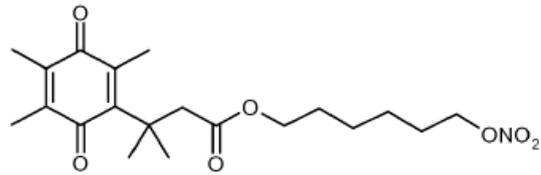
m es un número entero desde 1 a 10, preferiblemente m es un número entero desde 1 a 6, más preferiblemente 4 o 6;

p es 0 y R₆ es H.

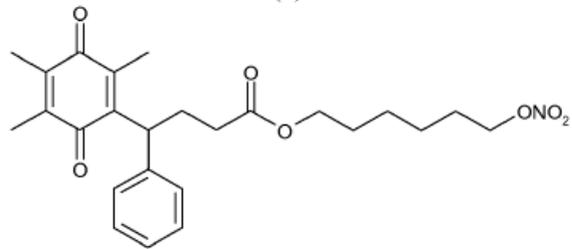
10 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo



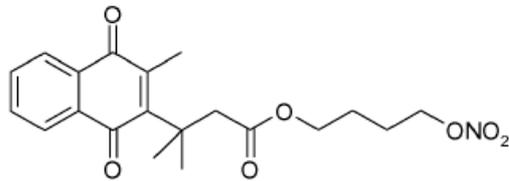
(1)



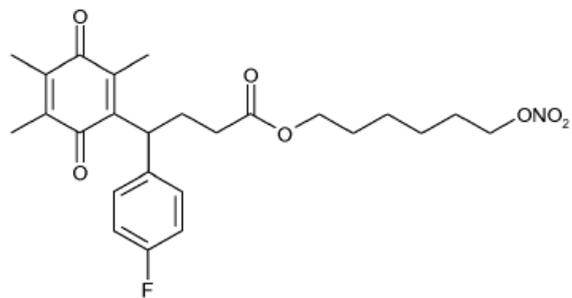
(2)



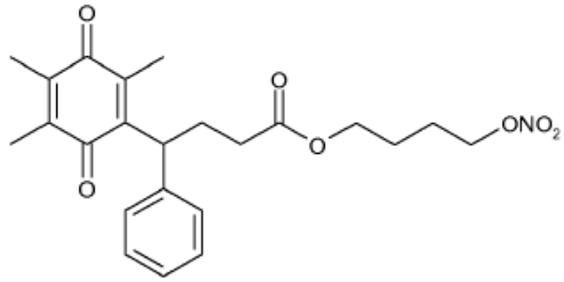
(3)



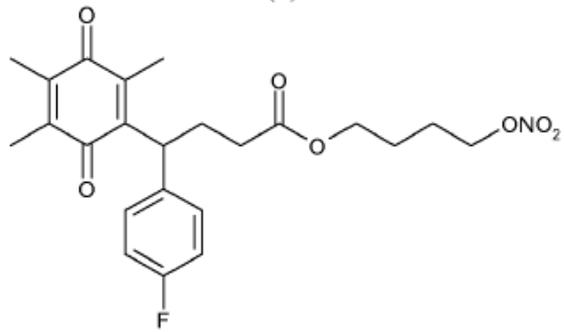
(4)



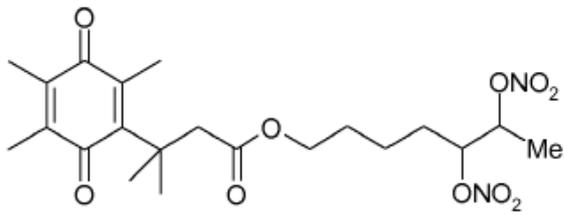
(5)



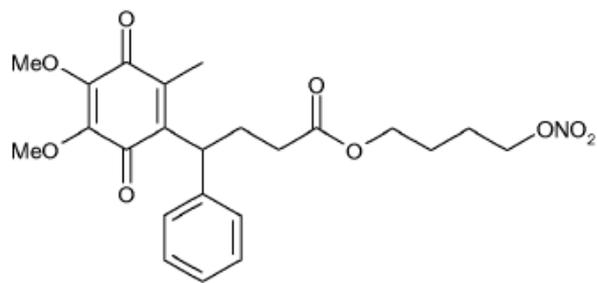
(6)



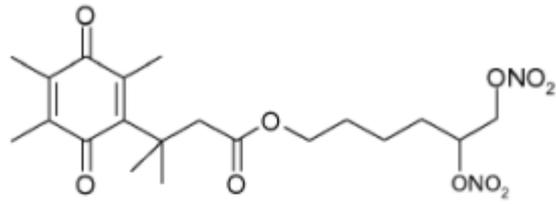
(7)



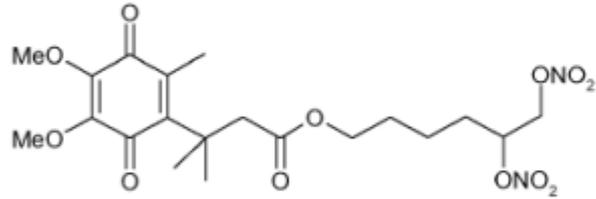
(8)



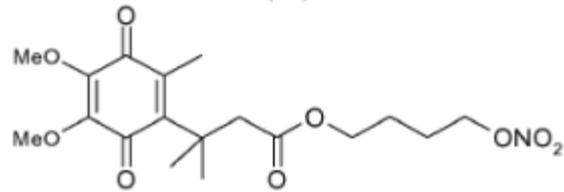
(9)



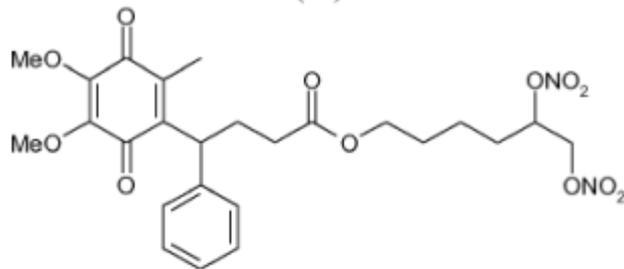
(10)



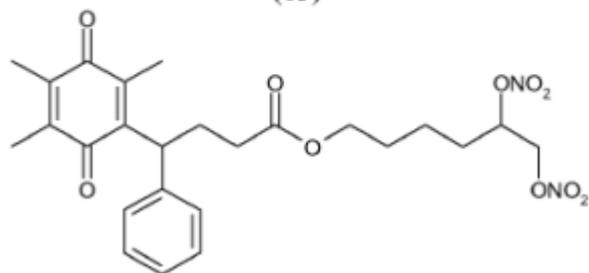
(11)



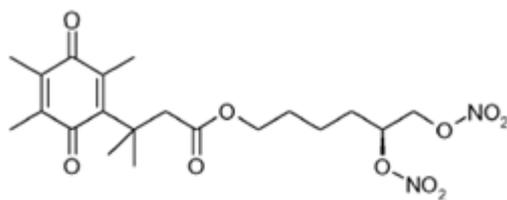
(12)



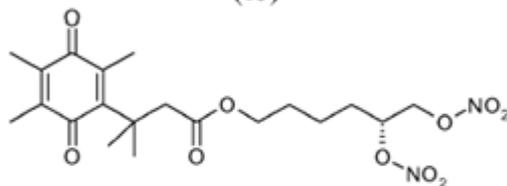
(13)



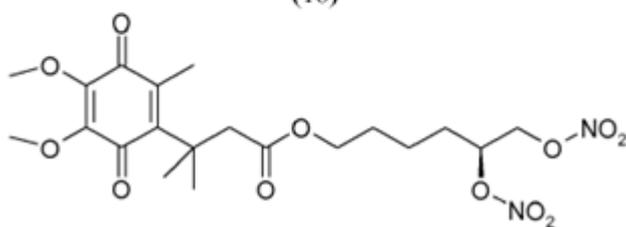
(14)



(15)



(16)



(17)

y estereoisómeros del mismo.

Otra realización de la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

- 5 Los ensayos realizados demostraron que los compuestos de fórmula (I) muestra una actividad antioxidante comparable con la de los conocidos compuestos antioxidantes como el ácido ferúlico y el ácido cafeico o edaravona.

Además, los compuestos de la presente invención atenuaron significativamente el incremento de la IOP inducida por solución salina en un modelo in vivo de hipertensión ocular transitoria en conejo.

- 10 Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden utilizar como fármaco para la prevención y/o tratamiento de patologías oculares donde no sólo un déficit de NO, sino también el estrés oxidativo desempeñan un papel importante en su patogénesis.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo glaucoma secundario e hipertensión ocular.

- 15 Otra realización de la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de alta presión intraocular resultante del edema orbital, complicaciones posquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.

Además, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana, degeneración macular, enfermedad inflamatoria de la retina, uveítis.

- 20 La presente invención se refiere también a composiciones que comprenden un donante de óxido nítrico de fórmula (I) en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en un agonista alfa adrenérgico, un bloqueador beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos anti inflamatorios noesteroideo, fármacos antiinflamatorios esteroideos.

Ejemplos de agonistas alfa adrenérgicos apropiados son brimonidina, apraclonidina, clonidina.

- 25 Ejemplos de bloqueadores beta apropiados son timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol.

Ejemplos de inhibidores de la anhidrasa carbónica apropiados son dorzolamida, acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, diclorfenamida, metiazolamida.

Ejemplos de análogos de prostaglandina apropiados son bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostona y tafluprost.

Ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos son bromfenac, flurbiprofeno, naproxeno, ketoprofeno.

- 5 Ejemplos de fármacos antiinflamatorios esteroideos son dexametasona, acetonida de fluocinolona, acetonida de triamcinolona, budesonida, prednisolona.

Otra realización de la presente invención es una composición descrita anteriormente para uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

- 10 Otra realización de la presente invención es una composición descrita anteriormente para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de glaucomas secundarios, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad inflamatoria de la retina, uveítis.

Otra realización de la presente divulgación es una composición descrita anteriormente para uso en el tratamiento de la alta presión intraocular resultante del edema orbital, complicaciones posquirúrgicas, inflamación intraocular, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.

- 15 Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración tópica, periocular o intraocular que comprende al menos un donante de óxido nítrico de fórmula (I) y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o un vehículo oftálmicamente aceptable.

- 20 Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración tópica, periocular o intraocular que comprende al menos un donante de óxido nítrico de fórmula (I) uno o más ingredientes activos adicionales seleccionado del grupo que consiste en un agonista alfa adrenérgico, un bloqueador beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o vehículo oftálmicamente aceptable.

- 25 La ruta preferida de administración de los compuestos y composiciones de la presente invención es tópica o intravítrea. Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar como soluciones, suspensiones o emulsiones (dispersiones) para uso tópico.

- 30 Los compuestos para uso en la presente invención también se pueden administrar mediante administración periocular, y se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración periocular. Las formulaciones útiles para la administración periocular serán generalmente formulaciones de inyección periocular o soluciones de irrigación quirúrgica. La administración periocular se refiere a la administración a tejidos cerca del ojo, tales como la administración a los tejidos o espacios que rodean el globo ocular y dentro de la órbita. La administración periocular puede tener lugar por inyección, depósito o cualquier otro modo de colocación.

- 35 Los compuestos y las composiciones de las composiciones de la presente invención se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración intraocular. Composiciones útiles para la administración intraocular serán generalmente composiciones de inyección intraocular o soluciones de irrigación quirúrgicas.

Un componente "oftálmicamente aceptable" se refiere a un componente que no causará ningún daño ocular significativo o molestia ocular a la concentración prevista y durante el tiempo de uso previsto. Los solubilizantes y estabilizantes deben ser no reactivos. Un "vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que no son reactivas con los compuestos y son apropiadas para la administración a un paciente.

- 40 Los donantes de óxido nítrico de la presente invención generalmente estarán contenidos en las formulaciones tópicas, perioculares o intraoculares contempladas en este documento en una cantidad desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10.0% en peso/volumen. Las concentraciones preferidas oscilarán desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5.0% p/v.

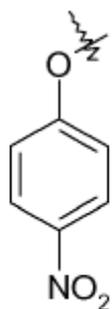
Síntesis general

- 45 Los compuestos de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R₃, R₆, m y p son como se definen anteriormente, R₄ y R₅ son metilo n es 1 se pueden preparar:

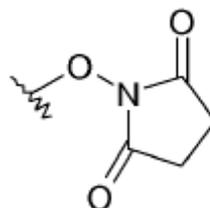
por reacción de los compuestos (Va) con los compuestos de fórmula (VI) en donde R₆, m y p son como se definen anteriormente, en presencia de reactivos de acoplamiento tales como DCC, EDC, HBTU, HATU, y de cantidad catalítica de DMAP o Sc(OTf)₃ en un solvente aprótico/no polar tal como THF, DMF, o CH₂Cl₂ o a temperatura que oscila desde -80°C a 60°C como se representa en el esquema 1; o

50

por reacción de los compuestos de fórmula (Vb), en donde Xa es un grupo activante seleccionado de N₃, F, Cl, Cr, o un grupo representado en las fórmulas ((Xaa) o (Xbb),

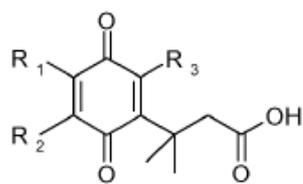


(Xaa)



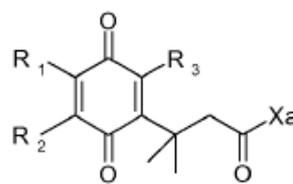
(Xbb)

- 5 preferiblemente Cl o (Xaa), con los compuestos (VI) en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un solvente aprótico/no polar tales como THF, DMF o CH₂Cl₂ o a temperatura que oscila desde -80°C a 60°C como se representa en el esquema 1:

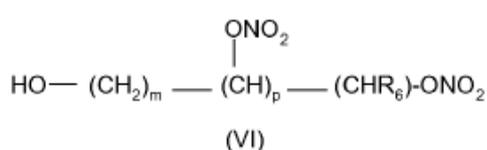


(Va)

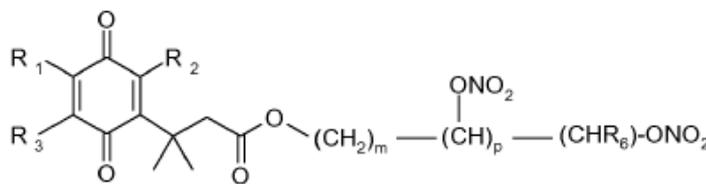
o



(Vb)



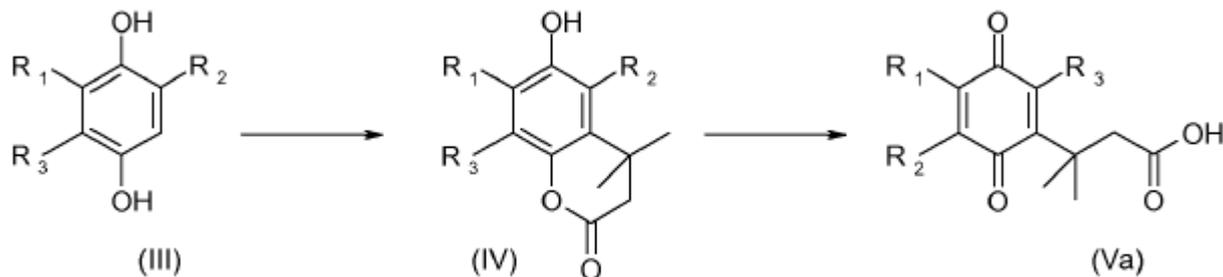
(VI)



(I)

Esquema 1

- 10 Los compuestos de fórmula (Vb) se pueden preparar mediante un método conocido a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (Va). Los compuestos de fórmula (Va) generalmente se pueden preparar como se representa en el esquema 2 siguiendo el método descrito por Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310.



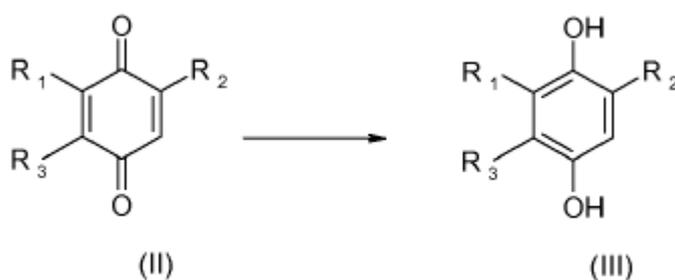
Esquema 2

Las hidroquinonas de fórmula general (III) se hacen reaccionar con ácido metanosulfónico y metil-3-metilbut-2-enoato de metilo para obtener las lactonas (IV) como se describe en la bibliografía por Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310.

5 Los compuestos de fórmula (Va) se preparan haciendo reaccionar los compuestos (IV) con un oxidante tal como NBS o PDC recién cristalizado, de acuerdo con las condiciones descritas por Borchardt et al., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 9175 y Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310.

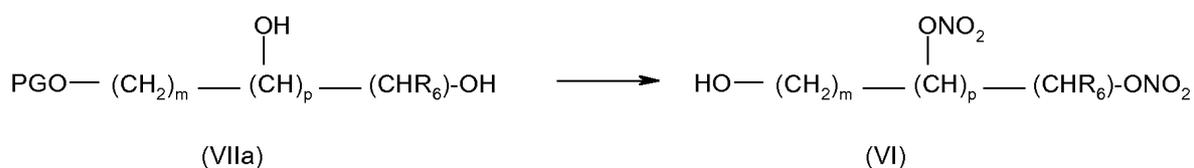
10 Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por reducción de las quinonas correspondientes de fórmula (II), utilizando reactivos reductores tales como, por ejemplo, NaBH₄ en metanol (Esquema 3).

Las quinonas de fórmula (II) están disponibles comercialmente o se puede preparar por métodos descritos en la literatura.



Esquema 3

15 Los compuestos de fórmula (VI) en donde m, p y R₆ son como se han definido anteriormente, son conocidos en la bibliografía o se pueden sintetizar a partir de los correspondientes alcoholes de fórmula (VIIa)



20 en donde PG es un grupo protector de hidroxilo apropiado, preferiblemente un éster tal como un éster benzoico, y m, p y R₆ son como se definen anteriormente por reacción con ácido nítrico y anhídrido acético en un rango de temperatura desde -50°C a 20°C, o por reacción con anhídrido trifílico/sal de nitrato de tetraalquilamonio en un solvente aprótico polar/no polar tal como DMF, THF o CH₂Cl₂ a una temperatura comprendida desde -80°C a 65°C en presencia de una

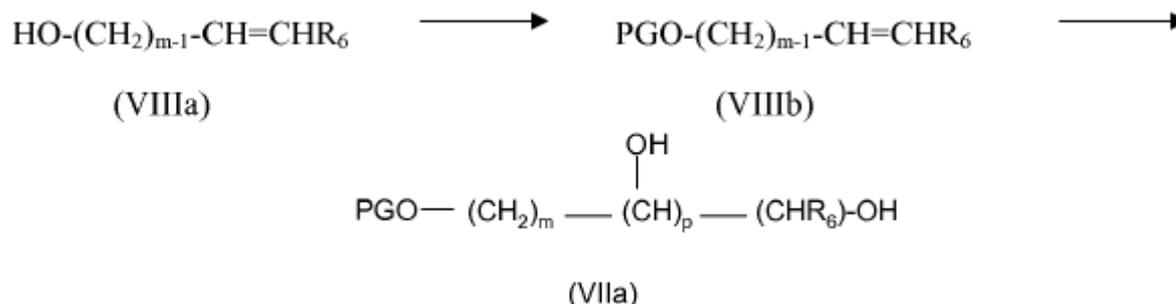
base como piridina, lutidina, 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina, seguido de la eliminación del grupo protector por métodos conocidos (véase por ejemplo: T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective groups in organic Synthesis", 4th edition, J. Wiley & Sons, New York, 2006).

- 5 Alternativamente, el grupo hidroxilo de (VIIa) se convierte primero en el grupo mesilo o tosilo o triflato correspondiente y después se nitra utilizando métodos conocidos, como por ejemplo nitrato de tetraalquilamonio y nitrato de sodio seguido por la eliminación del grupo protector por métodos bien conocidos en la técnica.

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) en donde m y R₆ son como se definen anteriormente, p es 0 se pueden sintetizar haciendo reaccionar el correspondiente derivado de halógeno (VIIb) en donde Q es H o PG en donde PG es como se definió anteriormente y X es un átomo de halógeno como Cl, Br, I con un agente de nitración, por ejemplo, AgNO₃ en acetonitrilo como se conoce en la literatura, seguido por la eliminación del grupo protector Q, cuando está presente, por métodos bien conocidos en la técnica.



- 15 El compuesto de fórmula (VIIa) en donde m es como se definió anteriormente, p es 1 y R₆ es H o CH₃ se puede sintetizar haciendo reaccionar el correspondiente alqueniil-alcohol de fórmula (VIIIb) con un reactivo dihidroxilante tal como ADmix α o ADmix β o KMnO₄, OsO₄ en una mezcla 1/1 de solventes próticos/apróticos como tBuOH, H₂O, opcionalmente en presencia de un activador como metanosulfonamida a una temperatura que oscila desde -20 a 30 °C, seguido opcionalmente por una separación quiral de los dioles (VIIa)

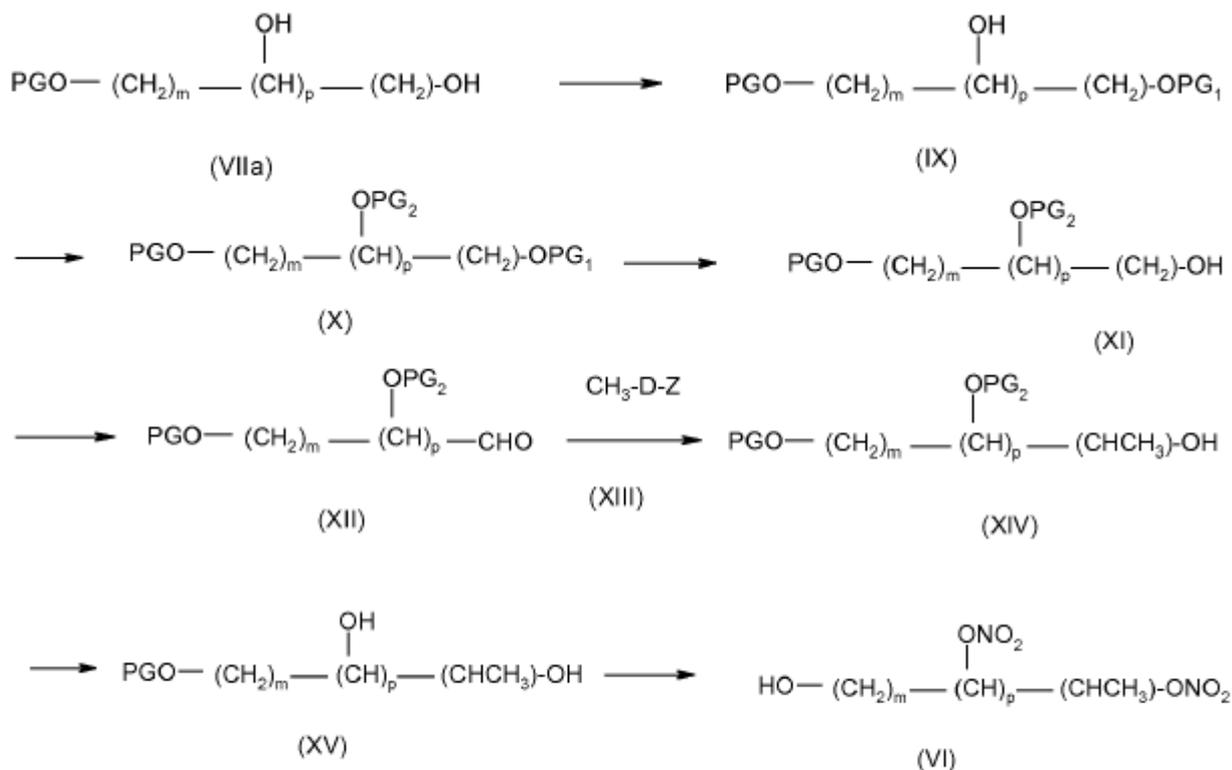


- 20 Los compuestos de fórmula (VIIIb) se preparan a partir de compuestos (VIIIa) protegiendo el grupo hidroxilo libre con un grupo PG apropiado ya definido con métodos conocidos (véase, por ejemplo: T.W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective groups in organic Síntesis", 4th edition, J. Wiley & Sons, New York, 2006).

Los compuestos (VIIIa) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos utilizando métodos conocidos.

- 25 Alternativamente, los compuestos (VI) en donde m es como se define anteriormente, p es 1 y R₆ es H se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos (VIIIb) con I₂ y AgNO₃ en acetonitrilo como se describe en la literatura (véase Cena, C. et al. In Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16, 5199-5206).

Alternativamente, los compuestos (VI) en donde m es como se definió anteriormente, p es 1 y R₆ es CH₃ se puede obtener a partir de los compuestos (VIIa) como se representa en el esquema 4, de acuerdo con las siguientes etapas:



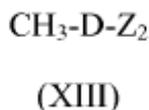
Esquema 4

1) proteger el grupo hidroxilo primario de los compuestos (VIIa)

2) proteger el grupo hidroxilo secundario para obtener los compuestos de fórmula (X) en donde PG₁ es el grupo tritilo y PG₂ es TBDPS, TBDMS o TIPS.

3) retirar el grupo protector PG₁ y el compuesto oxidante (XI) a aldehído con métodos conocidos para obtener los compuestos (XII)

4) hacer reaccionar el compuesto (XII) con el compuesto (XIII)



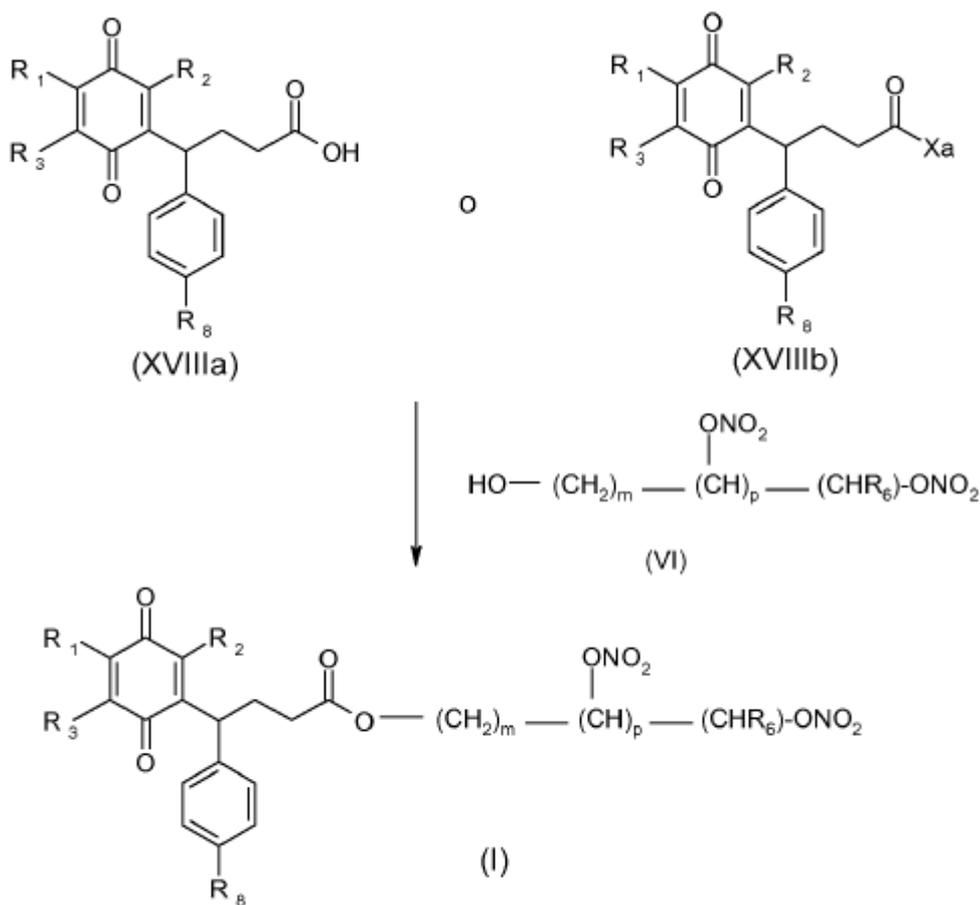
5) en donde D es Zn, Mg o Cu, preferiblemente Zn; Z es R o un halógeno, preferiblemente Cl, en presencia de un catalizador de alcohol amino quiral tal como (1S,2R)-(-)-(dibutilamino)-1-fenil-1-propanol o (1R,2S)-(+)-(dibutilamino)-1-fenil-1-propanol o un catalizador aquiral en un solvente aprótico/no polar tal como tolueno, THF o Et₂O a temperatura que oscila desde -80°C a 65°C

6) eliminar del grupo protector PG₂ por métodos bien conocidos en la técnica para obtener el compuesto (VI).

7) Los compuestos de fórmula (I) en donde R₄ es H y R₅ se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrilfluorometilfenilo y parametilfenilo, n es 2 y R₁, R₂, R₃, R₆ m y p son como se definen anteriormente, se pueden preparar:

8) por reacción de los compuestos de fórmula (XVIIIa) en donde R₁, R₂, R₃ son como se definen anteriormente, R₈ es H, F, CH₃O-, (CH₃)₂CH-, CF₃- o CH₃-, con los compuestos de fórmula (VI) como se define anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, HBTU, HATU, y de cantidad catalítica de Sc(OTf)₃ o DMAP, como se representa en el esquema 5;

por reacción de los compuestos de fórmula (XVIIIb) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_8 y X_a son como se definen anteriormente, con los compuestos de fórmula (VI) en presencia de una base tal como DMAP piridina o trietilamina o K_2CO_3 , $CsCO_3$ en un solvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH_2Cl_2 o a temperatura que oscila desde $-80^\circ C$ a $60^\circ C$ como se representa en el esquema 5:



Esquema 5

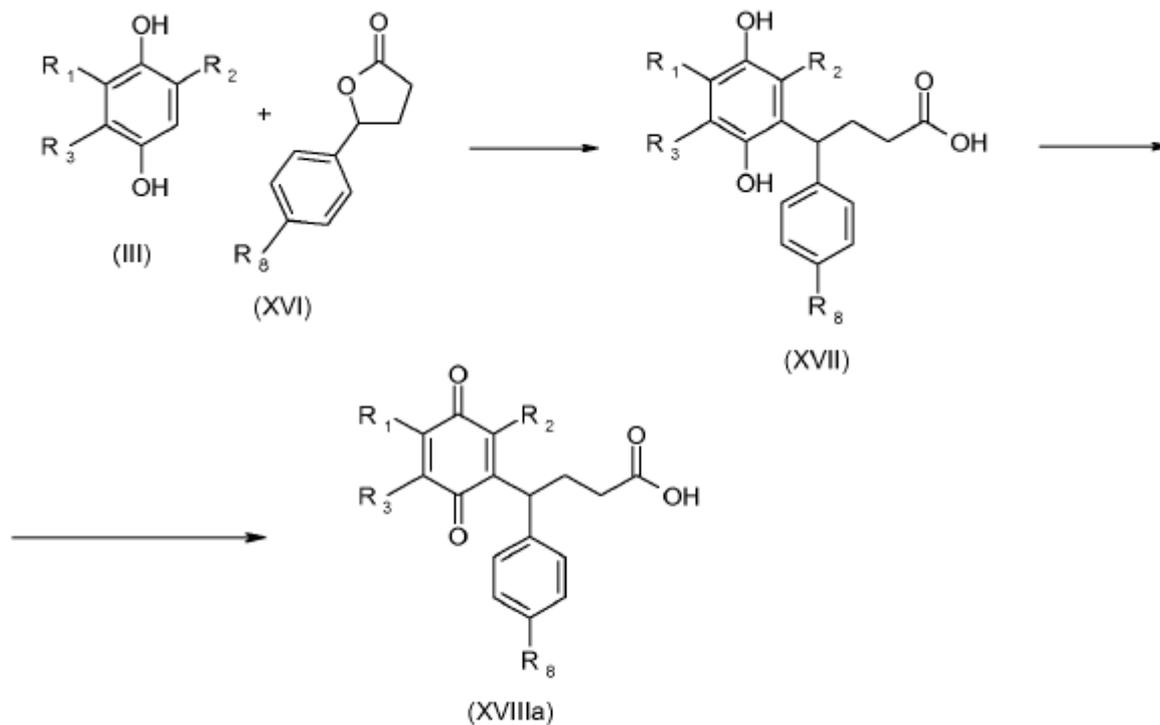
5

Los compuestos de fórmula (XVIIIb) se pueden obtener utilizando métodos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (XVIIIa).

El compuesto de fórmula (XVIIIa) se pueden preparar por oxidación de ácidos carboxílicos de fórmula (XVII) en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_8 son como se describieron anteriormente de acuerdo con el procedimiento descrito por Jurd and Wong, Aust. J. Chem. 1980, 33, 137, como se representa en el esquema 6.

10

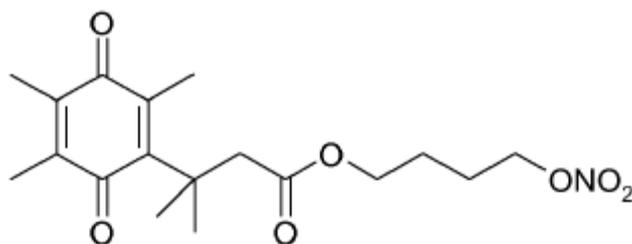
Los ácidos carboxílicos de fórmula (XVII) se pueden preparar por reacción de acoplamiento catalizada por ácido entre la hidroquinona (III) y la γ -lactona (XVI) comercialmente disponible



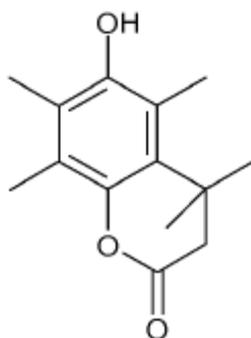
Esquema 6

Ejemplo 1

Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 1)



5 Etapa 1: Síntesis de 6-hidroxi-4,4,5,7,8-pentametilcroman-2-ona

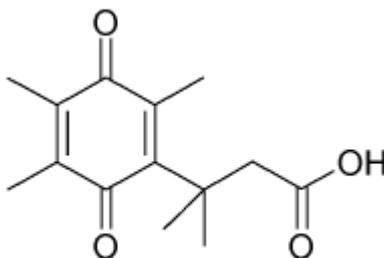


Se utilizó un procedimiento de síntesis similar al descrito por Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310.

5 Se calentó ácido metanosulfónico (20 mL) a 70°C. En paralelo, se adicionaron rápidamente 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol (2.0 g, 13.14 mmol) y metil 3-metilbut-2-enoato (1.94 mL, 13.14 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó, durante 2 h a esta temperatura. A continuación, la reacción se vertió en agua y, después de enfriar, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se cristalizó a partir de CHCl₃ al 30% en n-hexano para dar el compuesto base como un sólido de color gris pálido (1.86 g, rendimiento: 60%). Punto de fusión: 185°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

Etapa 2: Síntesis del ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (intermedio 2)

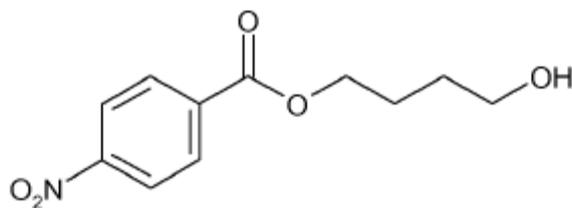


10 La reacción se realizó de acuerdo con las condiciones descritas por Borchardt et al., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 9175.

15 Se adicionó una solución agitada de 6-hidroxi-4,4,5,7,8-pentametilcroman-2-ona (2.0 g, 0.853 mmol) en acetonitrilo al 10% acuoso (100 mL) con una solución de NBS recién cristalizado (1.6 g, 0.853 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL). La reacción se agitó, durante 1 h y a continuación, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O/n-hexano para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (1.64 g, rendimiento: 77%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.08 - 8.78 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

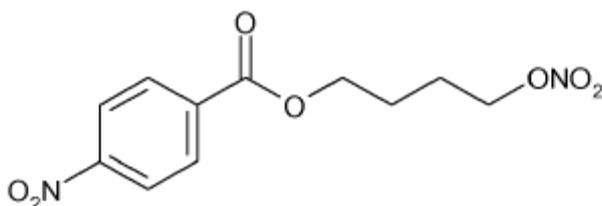
Etapa 3: Síntesis de 4-hidroxibutil 4-nitrobenzoato



20 Una solución agitada de 1,4-butandiol (3.0 g, 33.29 mmol, 1.1 eq) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (5.56 g, 29.96 mmol) en EtOAc (100 mL) enfriado a 0°C se adicionó gota a gota con trietilamina (4.6 mL, 33.3 mmol, 1.1 eq) y la reacción se agitó vigorosamente, durante 6 h. La reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con HCl 0.1 M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se trituroó en Et₂O frío y el sólido se separó por filtración. El filtrado se evaporó para dar el compuesto base como un aceite viscoso que se solidificó en reposo (2.86 g, rendimiento: 40%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 8.8, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 4.44 (t, J = 6.5, 2H), 3.76 (t, J = 6.3, 2H), 1.93 (dt, J = 14.4, 6.7, 2H), 1.75 (dt, J = 13.2, 6.4, 2H).

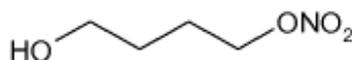
Etapa 4: Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 4-nitrobenzoato



Se adicionó gota a gota ácido nítrico concentrado (1.9 mL, 45.15 mmol, 3 eq) a anhídrido acético (20 mL) enfriado a 0°C. A continuación, se adicionó 4-hidroxibutil 4-nitrobenzoato sólido y la reacción se agitó a esta temperatura, durante 30 min, a continuación, se vertió en hielo. Después de la fusión, el aceite orgánico se separó del líquido acuoso y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (2x 30 mL), agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 85/15 a n-hexano/acetato de etilo 75/25 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (3.73g, rendimiento: 87%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 4.56 (t, J = 5.9, 2H), 4.44 (t, J = 6.0, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 4H).

10 Etapa 5: Síntesis de 4-hidroxibutil nitrato



Una solución agitada de 4-(nitrooxi)butil 4-nitrobenzoato (2.13 g, 7.49 mmol) en una mezcla 3/1 THF/EtOH (40 mL) enfriada a 0°C se adicionó con NaOH 1M (7.5 mL, 1 eq). La reacción se agitó a esta temperatura, durante 3 h a continuación, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 85/15 a n-hexano/acetato de etilo 75/25 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite incoloro (0.48 g, rendimiento: 49%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (t, J = 6.5, 2H), 3.72 (t, J = 6.2, 2H), 1.87 (dt, J = 14.2, 6.5, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H).

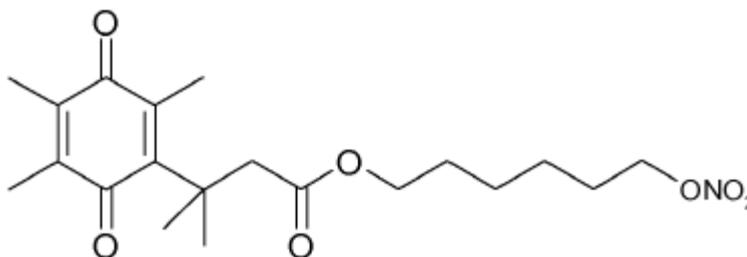
Etapa 6: Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 1)

Una solución agitada de 4-hidroxibutil nitrato (preparado en la etapa 5) (2.0 g, 14.8 mmol) y ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (preparado en la etapa 2) (3.70 g, 14.8 mmol) en CH₂Cl₂ seco enfriado a 0°C se adicionó con EDC (3.12 g, 16.28 mmol, 1.1 eq) y una cantidad catalítica de DMAP (0.05g). La reacción se agitó, durante 5 h a esta temperatura y a continuación se lavó con agua, HCl 1M, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, 2 Cartucho SNAP de 340 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 85/15 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (5.02 g, rendimiento: 92%).

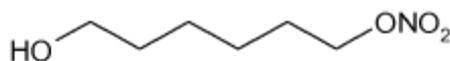
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (t, J = 6.2, 2H), 4.01 (t, J = 6.1, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.82 - 1.62 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

Ejemplo 2

30 Síntesis de 6-(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 2)



Etapa 1: Síntesis de 6-Nitrooxi-hexan-1-ol



Una solución de 6-bromohexan-1-ol (2.2 mL, 16.6 mmol) en CH₃CN (100 mL) se adicionó con nitrato de plata (5.95 g, 35 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 3 días. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de salmuera. Después de 15 min de agitación, la solución se filtró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 80/20 a n-

hexano/acetato de etilo 50/50 durante 12 CV) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (2.34 g, rendimiento:86%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.27 (s, 1H).

5 Etapa 2: Síntesis de 6-(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato

Una solución agitada de 6-hidroxihexil nitrato (164 mg, 1.0 mmol) y ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (preparado en el ejemplo 1, etapa 2) (250 mg, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 seco enfriado a 0°C se adicionó con EDC (202 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) y una cantidad catalítica de DMAP (0.02g). La reacción se agitó, durante 16 h desde 0°C a rt. La reacción se lavó con agua, HCl 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 85/15 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (286 mg, rendimiento: 72%).

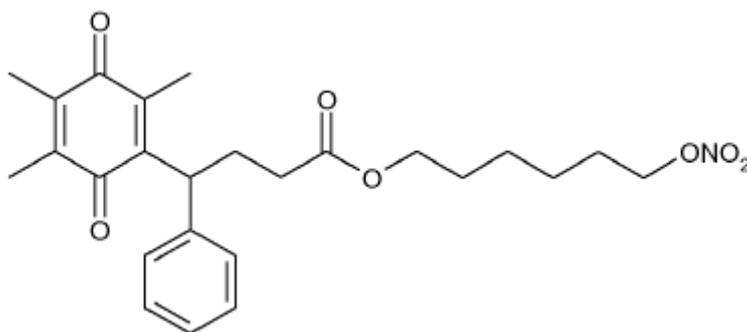
10

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (t, J = 6.6, 2H), 3.97 (t, J = 6.6, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (d, J =10.4, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 4H).

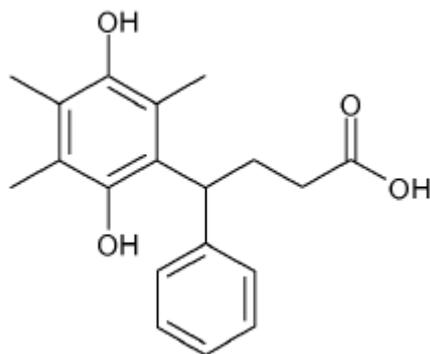
15

Ejemplo 3

Síntesis de 6-(nitrooxi)hexil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 3)



Etapa 1: Síntesis del ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-4-fenilbutanoico



20

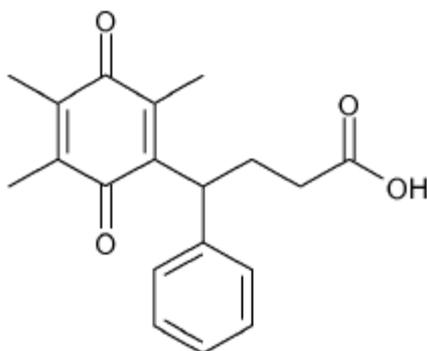
La reacción se realizó de acuerdo con las condiciones descritas por Mitsuru et al., J. Med. Chem. Soc., 1989, 32, 2214-2221.

Se adicionó gota a gota eterato de trifluoruro de boro (0.25 mL; 1.99 mmol) a una mezcla de trimetilhidroquinona (1.0 g; 6.57 mmol) y γ -fenil- γ -butirolactona (1.1 g; 6.57 mmol) en tolueno (70 mL) a 60°C , durante 10 minutos. La mezcla se agitó, durante 2 horas adicionales y a continuación el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, EtOAc en n-hexano desde 9% a 60% en 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.74 g; rendimiento: 36%) como un sólido de color naranja.

25

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.07 (m, 5H), 4.72 - 4.25 (m, 3H), 2.74 - 2.25 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis del ácido 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico



5 A una solución de ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-4-fenilbutanoico (0.74 g; 2.33 mmol) en CH₃CN:H₂O 1:1 (50 mL), se le adicionó nitrato de amonio y cerio (3.3 g; 5.87 mmol). La mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente a continuación se vertió en H₂O (30 mL). Se adicionó Et₂O (20 mL), las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con Et₂O (2X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando 560 mg del compuesto base sin ninguna otra purificación.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.06 (m, 5H), 4.35 (t, J = 7.6, 1H), 2.77 - 2.25 (m, 4H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (m, 6H).

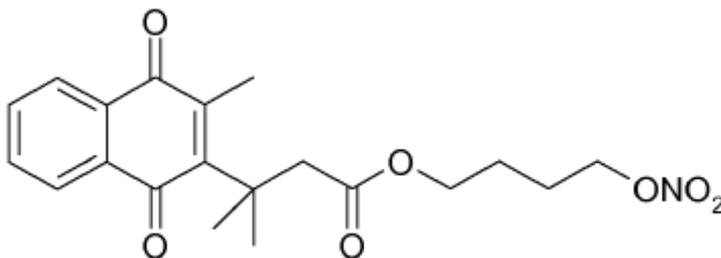
10 Etapa 3: Síntesis de 6-(nitrooxi)hexil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto (3))

15 A una solución de ácido 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (0.29 g; 0.92 mmol) y 6-nitrooxi-hexan-1-ol (sintetizado en el ejemplo 2, etapa 1) (0.17 mg; 0.92 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se le adicionaron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) (0.29 g; 1.38 mmol) y cat. DMAP. La solución se agitó 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente a continuación se lavó con una solución de NaH₂PO₄ al 5% (5 mL), H₂O (5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 50 g de sílica, Hex/EtOAc 9:1, 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.35 g; rendimiento: 83%)

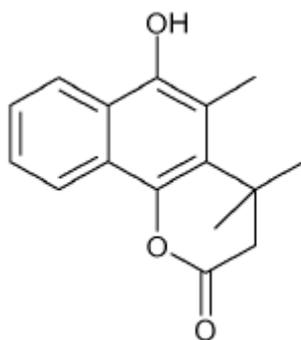
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.08 (m, 5H), 4.44 (t, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.29 (m, 4H).

20 Ejemplo 4

Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato (compuesto 4)



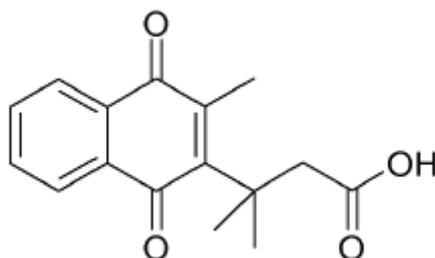
Etapa 1: Síntesis de 6-hidroxi-4,4,5-trimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-2-ona



5 El ácido metanosulfónico (30 mL) se calentó a 70°C. En paralelo, se adicionaron rápidamente 2-metilnaftaleno-1,4-diol (4.75 g, 25.0 mmol) y metil 3-metilbut-2-enoato (2.85 g, 25.0 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó, durante 2 h a esta temperatura. A continuación, la reacción se vertió en agua y, después de enfriar, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, 2 Cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 90/10 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 10 CV) proporcionando el compuesto base como un sólido de color amarillento pálido (2.26 g, rendimiento: 35%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 8.3, 2H), 7.45 (d, J = 8.0, 2H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

10 Etapa 2: Síntesis del ácido 3-metil-3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoico



15 Una solución agitada de 6-hidroxi-4,4,5-trimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-2-ona (1.2 g, 4.44 mmol) en acetonitrilo al 10% acuoso (100 mL) se adicionó con una solución de NBS recién cristalizado (0.8 g, 4.44 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL). La reacción se agitó, durante 1h y a continuación, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 70/30 a n-hexano/acetato de etilo 50/50 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (0.86 g, rendimiento: 68%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

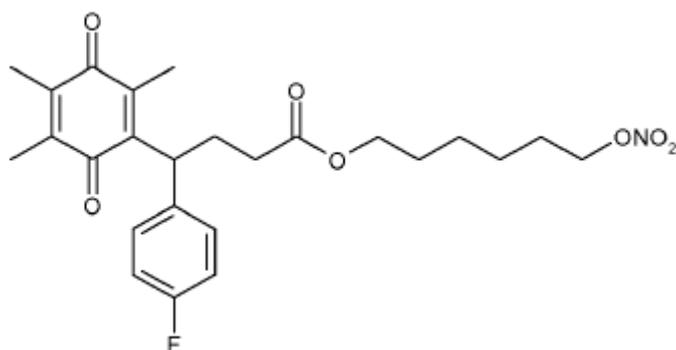
Etapa 3: 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato (compuesto 4)

25 Una solución de 4-hidroxibutil nitrato (sintetizado en el ejemplo 1, etapas 1, 2 y 3) (150 mg, 1.11 mmol) y ácido 3-metil-3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoico (303 mg, 1.11 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ seco enfriado a 0°C se adicionó con EDC (234 mg, 1.22 mmol, 1.1 eq) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó, durante 6h a 0°C y a continuación se lavó con agua, HCl 0.1 M, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 80/20 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 8 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (268 mg, rendimiento: 62%).

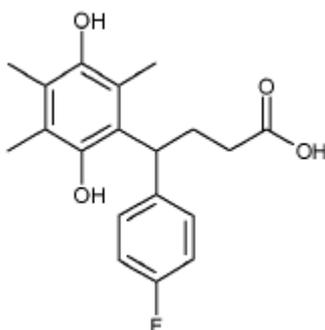
30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J = 6.1, 2.9, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 4.36 (t, J = 6.3, 2H), 3.94 (t, J = 6.2, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (dt, J = 10.8, 6.1, 2H), 1.65-1.45 (m, 14H).

Ejemplo 5

Síntesis de 6-(nitrooxi)hexil 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 5)



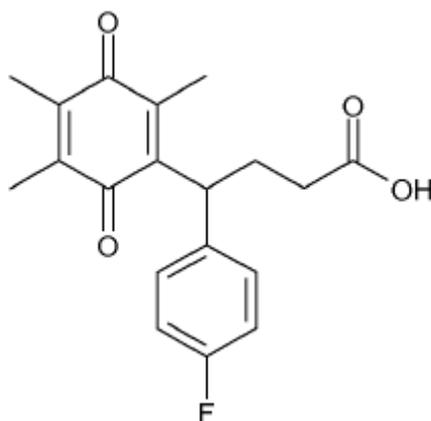
Etapa 1: Síntesis del ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-4-(4-fluorofenil)butanoico



5 La reacción se realizó de acuerdo con las condiciones descritas por Mitsuru et al., J. Med. Chem. Soc., 1989, 32, 2214-2221.

10 Se adicionó gota a gota eterato de trifluoruro de boro (0.21 mL; 1.65 mmol) a una mezcla de trimetilhidroquinona (0.50 g; 3.30 mmol) y γ -(4-fluorofenil)- γ -butirolactona (0.59 g; 3.30 mmol) en tolueno (10 mL) a 60°C, durante 10 minutos. La mezcla se agitó, durante 2 horas adicionales y a continuación el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sistema Biotage, cartucho SNAP de 50 g de sílica, EtOAc en n-hexano desde 9% a 60% en 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.48 g; rendimiento: 43%) como un sólido de color naranja.

Etapa 2: Síntesis del ácido 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico



15 A una solución de ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-4-(4-fluorofenil)butanoico (0.48 g; 1.44 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (40 mL), se le adicionó nitrato de amonio y cerio (2.04 g; 3.60 mmol). La mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente a continuación se vertió en H_2O (30 mL). Se adicionó Et_2O (20 mL), las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con Et_2O (2X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando 430 mg del compuesto base sin ninguna otra purificación.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.29 (t, J = 7.6, 1H), 2.70 - 2.25 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 6H).

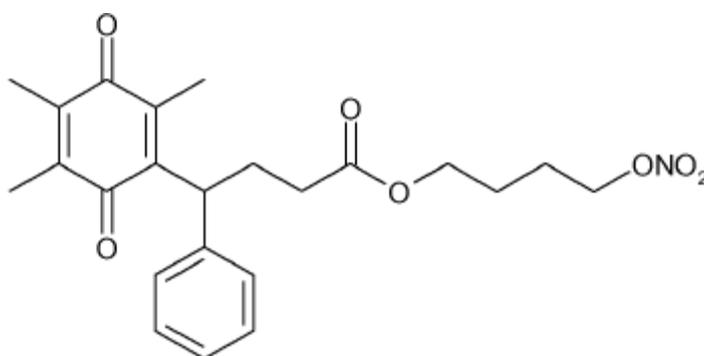
Etapa 3: 6-(nitrooxi)hexil 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 5).

5 A una solución de ácido 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (0.22g; 0.66 mmol) y 6-Nitrooxi-hexan-1-ol (sintetizado en el ejemplo 2, etapa 1) (0.12 mg; 0.66 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se le adicionaron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0.19 g; 0.98 mmol) y cat. DMAP. La solución se agitó 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente a continuación se lavó con una solución de NaH₂PO₄ al 5% (5 mL), H₂O (5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 50 g de sílica, Hex/EtOAc 9:1, 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.18 g; rendimiento: 58%).

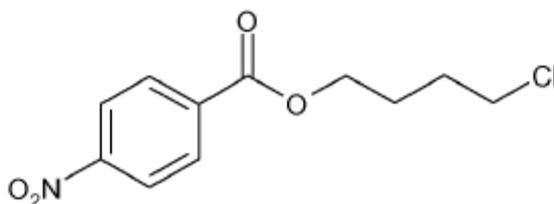
10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.17 (m, 3H), 7.05 - 6.88 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.67 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.49 - 1.30 (m, 4H).

Ejemplo 6

Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 6)



Etapa 1: Síntesis de 4-clorobutil 4-nitrobenzoato



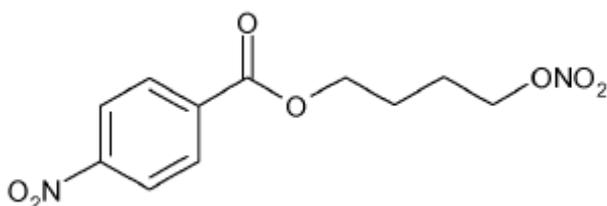
15

A una solución de 4-clorobutanol (1.09 g; 10.04 mmol) y TEA (1.7 mL; 12.05 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) enfriado a 0°C, se le adicionó en porciones cloruro de 4-nitrobenzoilo (2.23 g; 12.05 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente a continuación se lavó con NaH₂PO₄ (25 mL), H₂O y salmuera. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 100 g de sílica, n-hexano/EtOAc 9:1, 10 CV) proporcionando el compuesto base (2.48 g; rendimiento: 96%)

20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.25 (m, 2H), 8.25-8.14 (m, 2H), 4.55-4.33 (m, 2H), 3.73-3.53 (m, 2H), 2.13-1.85 (m, 4H).

Etapa 2: Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 4-nitrobenzoato

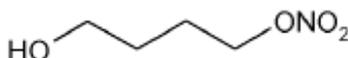


25

A una solución de 4-clorobutil 4-nitrobenzoato (2.48 g; 9.62 mmol) en CH₃CN (40 mL), se le adicionó NaI (5.77 g, 38.30 mmol). La mezcla se calentó en un equipo de microondas (40 minutos; 120°C) a continuación las sales se separaron por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se adicionó EtOAc (50 mL) y la solución se lavó con una

solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 5% (50 mL), H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (40 mL) y se adicionó AgNO_3 (1.97 g; 11.54 mmol). La mezcla se calentó en el microondas, durante 15 minutos a 120°C , a continuación, las sales se separaron por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se adicionó EtOAc (30 mL), el precipitado se extrajo de nuevo por filtración y el solvente se evaporó. Este procedimiento se repitió tres veces a continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 100 g de sílica, EtOAc en n-hexano desde 5% a 40% en 10 CV) proporcionando el compuesto base (2.50 g; rendimiento:93%) como un aceite claro.

Etapa 3: Síntesis de 4-hidroxibutil nitrato



10

A una solución de 4-(nitrooxi)butil 4-nitrobenzoato (2.5 g; 8.76 mmol) en THF (30ml) enfriado a 0°C , se le adicionó gota a gota NaOH 2M (8.7 mL; 17.53 mmol). La solución se agitó 4 horas a temperatura ambiente a continuación, se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 50 g de sílica, EtOAc en n-hexano desde 10% a 100% en 10 CV) proporcionando el compuesto base (1.0 g; rendimiento:85%).

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (td, J = 6.5, 2H), 3.70 (t, J = 6.2, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 2H).

Etapa 4: Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 6)

A una solución de ácido 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (sintetizado en el ejemplo 3, etapas 1 y 2) (0.27g; 0.86 mmol) y 4-hidroxibutil nitrato (0.15 mg; 0.86 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), se le adicionaron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0.25g; 1.30 mmol) y cat. DMAP. La solución se agitó 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente a continuación, se lavó con una solución de NaH_2PO_4 al 5% (5 mL), H_2O (5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 50 g de sílica, Hex/EtOAc 9:1, 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.23 g; rendimiento: 62%) como un aceite de color naranja.

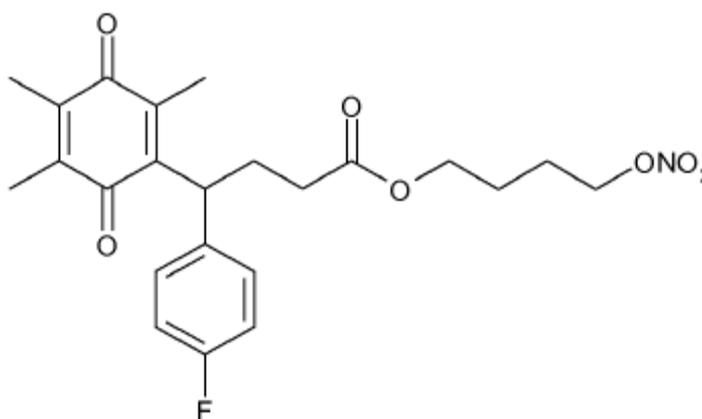
20

25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.11 (m, 5H), 4.47 (m, 2H), 4.34 (t, J = 7.7, 1H), 4.09 (t, J = 6.0, 2H), 2.73 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.23 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.89 - 1.65 (m, 4H).

Ejemplo 7

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 7)



(7)

30

A una solución de ácido 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (sintetizado en el ejemplo 5, etapas 1 y 2) (0.19 g; 0.57 mmol) y 4-hidroxibutil nitrato (sintetizado en el ejemplo 6, etapas 1,2 y 3) (0.10 mg; 0.57 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), se le adicionaron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0.16 g; 0.86 mmol) y cat. DMAP. La solución se agitó 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente a continuación se lavó con una solución de NaH_2PO_4 al 5% (5 mL), H_2O (5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP de 50 g

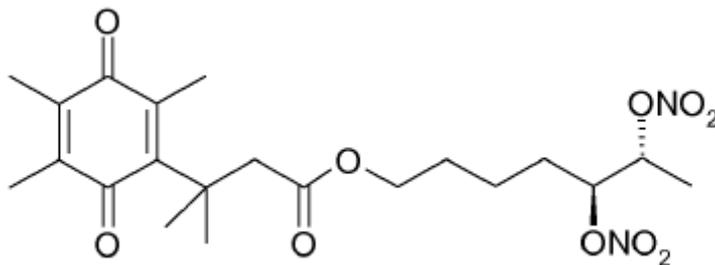
35

de sílica, n-hexano/EtOAc 9:1, 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.15 g; rendimiento: 59%) como un aceite de color naranja.

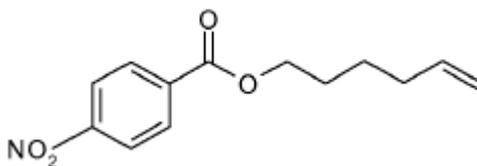
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.15 (m, 2H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.28 (t, J = 7.7, 1H), 4.09 (t, J = 6.0, 2H), 2.68 - 2.22 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.86 - 1.65 (m, 4H).

5 Ejemplo 8

Síntesis de (5S,6R)-5,6-bis(nitrooxi)heptil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (isómero (5S,6R) del compuesto 8)



Etapa 1: Síntesis de hex-5-enil 4-nitrobenzoato



10

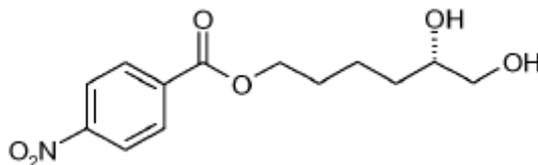
A 0°C, una solución de 5-hexen-1-ol (19.4 mL; 161.54 mmol) en diclorometano (513 mL), se adicionó con p-nitrobenzoil cloruro (35.97 g, 193.85 mmol) seguido por una solución de trietilamina (27.0 mL, 193.85 mmol) en diclorometano (150 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 21 horas, a continuación, se lavó con agua, HCl 1M acuoso, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, dos cartuchos SNAP de 340 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 90/10 a n-hexano/acetato de etilo 50/50 durante 12 CV) para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo (40.00 g, 99%).

15

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 8.22 (dt, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 5.83 (1H, ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz), 4.95-5.11 (2H, m), 4.39 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.15 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.50-1.66 (2H, m).

20

Etapa 2: Síntesis de (5S)-5,6-dihidroxiheptil 4-nitrobenzoato



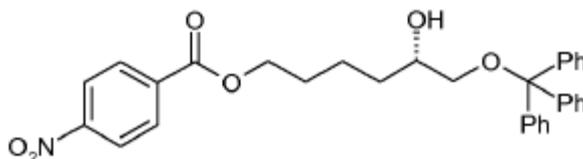
25

A una solución agitada vigorosamente de "AD mix α " (112.5 g) disponible comercialmente en 1:1 agua/t-butanol (822 mL), a 0°C, se le adicionó hex-5-enil 4-nitrobenzoato (20.00 g, 80.23 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a 4°C (ambiente frío), durante 21 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó acetato de etilo (450 mL), seguido por la adición lenta en porciones de metabisulfito de sodio (33.1 g). La mezcla se agitó a 0°C, durante 30 minutos, a continuación, a temperatura ambiente, durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se extrajo la acuosa con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por filtración sobre una almohadilla pequeña de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo, dio el compuesto base como un sólido de color blanco crema (21.90 g, 96%).

30

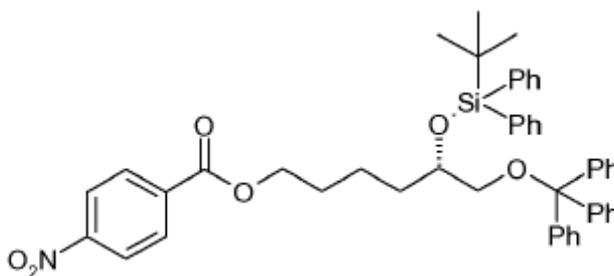
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 8.21 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80-3.62 (2H, m), 3.47 (1H, m), 2.59 (bs, 1H), 2.42 (bs, 1H), 1.90-1.75 (2H, m), 1.73 - 1.45 (4H, m).

Etapa 3: Síntesis de (5S)-6-trifenilmetiloxi-5-hidroxi-hexil 4-nitrobenzoato



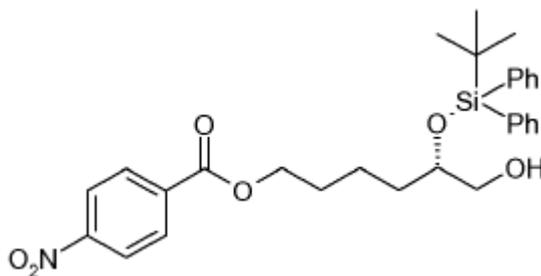
- 5 Una solución de (5S)-5,6-dihidroxi-hexil 4-nitrobenzoato (13.46 g, 47.53 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (123 mL), bajo N₂, se adicionó con trifenilclorometano (14.57 g, 52.28 mmol), seguido por trietilamina (7.29 mL, 52.28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (581 mg, 4.75 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 23 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado y agua, a continuación, se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano a acetato de etilo al 50%/n-hexano dio el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (20.90 g, 84%).
- 10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.36-7.23 (m, 9H), 4.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (dp, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de (5S)-6-trifenilmetiloxi-5-tert-butildifenilsililoxi-hexil 4-nitrobenzoato



- 15 Una solución de (5S)-6-trifenilmetiloxi-5-hidroxi-hexil 4-nitrobenzoato (7.10 g, 13.51 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (65 mL), bajo N₂, se adicionó con imidazol (1.84 g, 27.02 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se adicionó tert-butildifenilsilil cloruro (7.03 mL, 27.02 mmol) y a continuación, la solución se agitó a 0°C, durante 10 minutos, a temperatura ambiente, durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 5%/n-hexano dio el compuesto base como una espuma de color blanco crema (5.29 g, 51%).
- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.67 - 7.53 (m, 4H), 7.48 - 7.11 (m, 21H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.44 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).

25 Etapa 5: Síntesis de (5S)-5-tert-butildifeniloxi-6-hidroxi-hexil 4-nitrobenzoato

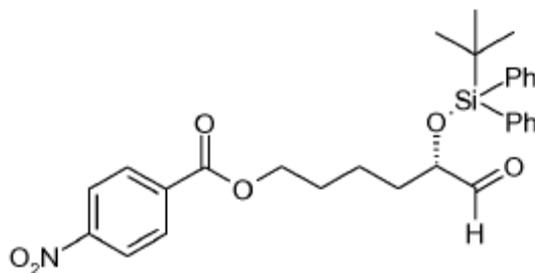


- 30 Una solución de (5S)-6-trifenilmetiloxi-5-tert-butildifenil sililoxi-hexil-4-nitrobenzoato (4.06 g, 5.32 mmol) en diclorometano (15 mL) se adicionó con metanol (157 mL) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (202 mg, 1.06 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 17 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, a continuación, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (Sistema Biotage,

cartucho SNAP de 340 g de sílica, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 90/10 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 12 CV) dio el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (1.33 g, 48%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 5H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 4.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 11.4, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 11.4, 4.8, 3.1 Hz, 1H), 1.79 (bs, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.36 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.09 (s, 9H).

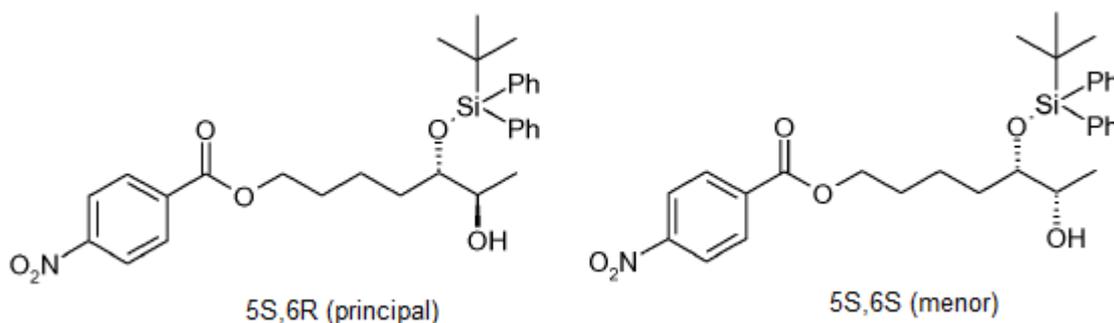
Etapa 6: Síntesis de (5S)-5-tert-butildifenilsililoxi-6-oxo hexil 4-nitrobenzoato



Una solución 0.4 M de (5S)-5-tert-butildifeniloxi-6-hidroxi-hexil 4-nitrobenzoato (9.29 g, 17.81 mmol) en diclorometano (44.5 mL) se adicionó con TEMPO soportado en sílica (307 mg; 0.178 mmol), seguido por una solución acuosa de KBr 0.5 M (3.53 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó vigorosamente. Se adicionó una solución 0.37 M de NaOCl (10-15% de Cl activo) (13.73 mL) en agua (46.30 mL) y la mezcla estandarizada con NaHCO₃ sólido. La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C, durante 3.5 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron bien con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y se extrajo la acuosa con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido en bruto (9.09 g, 98%) para uso directo sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 8.19 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.55-7.35 (m, 6H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (td, J = 5.6, 1.4 Hz, 1H), 1.90-1.35 (m, 6H), 1.12 (9H, s).

Etapa 7: Síntesis de (5S,6R)-6-hidroxi-5-terbutildifenil sililoxiheptil 4-nitrobenzoato y (5S,6S)-6-hidroxi-5-terbutildifenilsililoxiheptil 4-nitrobenzoato



20

Un matraz schlenk de 250 mL (secado y purgado con N₂) se adicionó con (1R,2S)-(+)-(dibutilamino)-1-fenil-1-propanol (3.28 g, 12.45 mmol, 1 eq) seguido por una solución 2M de dimetilzinc en tolueno (37.35 mL, 74.7 mmol, 6 eq). La solución de color amarillo resultante se enfrió a 0°C y se adicionó lentamente una solución de (5S)-5-tert-butildifenilsililoxi-6-oxo-hexil 4-nitrobenzoato (6.47 g, 12.45 mmol) en tolueno anhidro (40 mL). La solución se agitó a 0°C, durante 10 minutos a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución se enfrió a 0°C y lentamente se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuso saturado (75 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 15%/n-hexano a acetato de etilo al 25%/n-hexano dio el compuesto base, un aceite de color amarillo (4.31 g, 65%), como una mezcla inseparable de los diastereoisómeros 5S,6R (principal) y 5S,6S (menor).

30

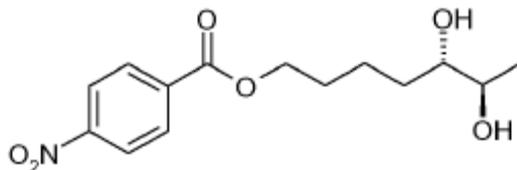
diastereoisómero principal (5S,6R):

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.16 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.75-7.65 (4H, m), 7.50-7.30 (6H, m), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.65-1.20 (m, 6H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

diastereoisómero menor (5S,6S):

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.16 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 6H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.71 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.65-1.20 (m, 6H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

Etapas 8: Síntesis de (5S,6R)-5,6-dihidroxiheptil 4-nitrobenzoato



- 10 Una solución de (5S,6R)-6-hidroxi-5-terbutildifenil sililoxiheptil 4-nitrobenzoato (805 mg, 1.50 mmol) en éter dietílico (50 mL) se adicionó con una solución al 3 % de HCl en metanol, gota a gota (preparada a partir de la adición de cloruro de acetilo (2.00 mL) a metanol (50 mL)). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 41 horas. Se adicionó resina amberlite IRA 400 (OH) y la mezcla se agitó durante 1 hora, con la adición adicional de la resina hasta el pH = 7/8. La resina se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo, luego metanol. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la acuosa con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano a acetato de etilo al 90%/n-hexano, dio el compuesto base, un aceite de color amarillo pálido (189 mg, 42%), como una mezcla de los diastereoisómeros 5S,6R (principal) y 5S,6S (menor). Exceso diastereoisomérico (5S,6R) = 56.4%.

- 20 Los diastereoisómeros se separaron por HPLC preparativa (condiciones: columna Phenomenex Gemini fenilhexil 100x21.2 mm/5 m

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: metanol + ácido fórmico al 0.1%.

Velocidad de flujo: 25 mL/min.

- 25 Perfil de gradiente: tiempo 0 min: 45% A/ 55% B; 5.5 min: 40% A/ 60% B; 5.6 min: 0% A/ 100% B; 7.6 min: 0% A/ 100% B; 7.7 min: 45% A/ 55% B. Detector: δ : 254 nm) para dar el compuesto H como un sólido de color blanco (135 mg). Exceso enantiomérico/exceso diastereoisomérico = 72.1%.

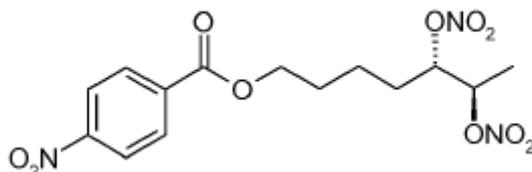
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.23 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 4.42, (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.42-2.0 (m, 8H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

Procedimiento alternativo de desprotección

- 30 Una solución agitada de (5S,6R)-6-hidroxi-5-terbutildifenil sililoxiheptil 4-nitrobenzoato (2.96 g, 5.52 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se adicionó a 0°C con borontrifluoruro-dietileterato (3.5 mL, 5 eq) y la reacción se agitó a RT, durante 6h. La reacción se enfrió a 0°C antes de inactivar con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera (5 mL cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, 2 x Cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 35/65 a n-hexano/acetato de etilo 30/70 durante 7 CV) para dar el compuesto base como un aceite incoloro (1.47 g, 90%) como una mezcla de los diastereoisómeros 5S,6R (principal) y 5S,6S (menor).

Los diastereoisómeros se separaron por HPLC preparativa (condiciones: columna Phenomenex Gemini fenilhexil 100x21.2 mm/5 m para dar el diastereoisómero principal como un sólido de color blanco (1.09 g, 66%).

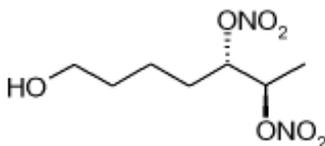
- 40 Etapas 9: Síntesis de (5S,6R)-5,6-bis(nitrooxi)heptil 4-nitrobenzoato



Una solución agitada de (5S,6R)-5,6-dihidroxiheptil 4-nitrobenzoato (400 mg, 1.34 mmol), nitrato de tetrabutilamonio (863 mg, 2.82 mmol, 2.1 eq) y 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina (580 mg, 2.82 mmol, 2.1 eq) en CH₂Cl₂ seco enfriado a -78°C se adicionó gota a gota con anhídrido trifílico (0.778 g, 2.75 mmol, 2.05 eq) y la reacción se agitó, durante 1 h a -78°C y se dejó volver a rt. A continuación, la reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Biotage SP4, SNAP de 100 columna, EtOAc en n-hexano desde 20% a 30% en 10 CV) proporcionando el compuesto base como un aceite de color amarillo (406 mg, rendimiento: 77%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 8.22 (dt, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.42 (td, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95-1.55 (m, 6H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Etapa 10: Síntesis de (1R,2S)-6-hidroxi-1-metil-2-(nitrooxi) hexil nitrato



Una solución de (5S,6R)-5,6-bis(nitrooxi)heptil 4-nitrobenzoato (163 mg, 0.42 mmol) en tetrahidrofurano (1.27 mL) y etanol (1.27 mL), se adicionó con una solución de NaOH 1 M acuosa (546 µL, 0.546 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1.5 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo acuoso se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se concentró a un volumen pequeño (2 mL). El producto se purificó cuidadosamente por cromatografía instantánea (Sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 75/25 a n-hexano/acetato de etilo 50/50 durante 8 CV) para dar la separación de los dos diastereoisómeros y el compuesto base como un aceite incoloro (0.147 g, 90%).

Una separación óptima se podría obtener utilizando un sistema Thar Investigator SFC utilizando las siguientes condiciones:

Columna: CHIRALPACK IB 250x10 mm (5 µm)

Cosolvente: n-hexano/2-propanol 1/1

Elución isocrática: CO₂/ cosolvente 90/10

Flujo 10 mL/min T columna: 40°C Volumen de inyección: 80 µL Longitud de onda del detector: 210 nm

Tiempo de análisis: 8.5 min Tiempo de ciclo: 3 min Cantidad inyectada: 14-16 mg

(Preparación de la muestra: 800 mg de compuesto en bruto se solubilizaron en 4 mL de MeOH)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.25-5.34 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.47-1.85 (m, 7H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

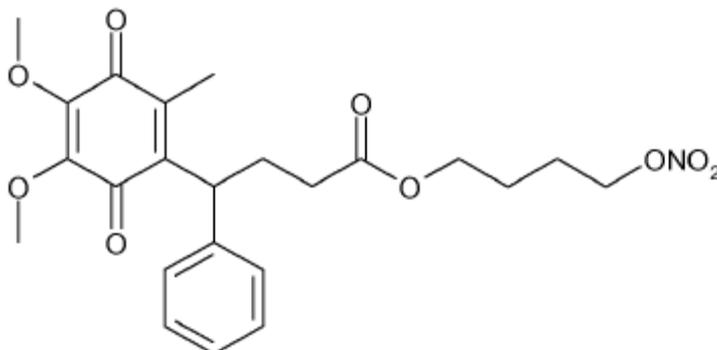
Etapa 11: Síntesis de (5S,6R)-5,6-bis(nitrooxi)heptil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 8)

Una solución agitada del ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (preparado en el ejemplo 1, etapa 2) (146 mg, 0.583 mmol, 1 eq) y (1R,2S)-6-hidroxi-1-metil-2-(nitrooxi)hexil nitrato (140 mg, 0.583 mmol) en CH₂Cl₂ seco enfriado a 0°C se adicionó con EDC (117 mg, 0.612 mmol, 1.05 eq) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó a esta temperatura, durante 5h y a continuación se lavó con agua, HCl 0.1 M, agua y salmuera. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sistema Biotage SP4, cartucho SNAP de 100 g de sílica, eluyente: gradiente n-hexano/acetato de etilo 80/20 a n-hexano/acetato de etilo 70/30 durante 8 CV) para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo (210 mg, 76%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 - 5.17 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 6.2$, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 6H), 1.76 - 1.45 (m, 15H), 1.43 (s, 6H), 1.39 (d, $J = 6.7$, 3H).

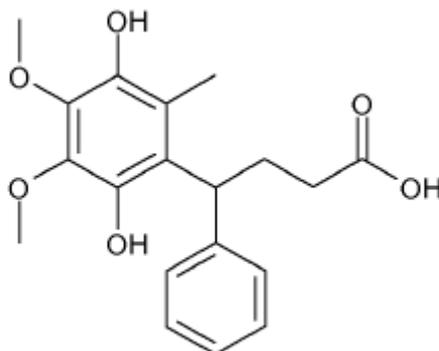
Ejemplo 9

Síntesis de 4-(nitrooxi)butil 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-4-fenilbutanoato (compuesto 9)



5

Etapas 1: Síntesis del ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4-dimetoxi-6-metilfenil)-4-fenilbutanoico

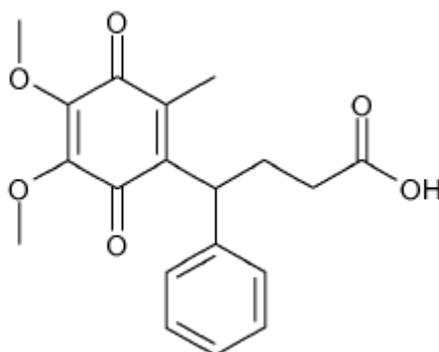


La reacción se realizó de acuerdo con las condiciones descritas por Mitsuru et al., J. Med. Chem. Soc., 1989, 32, 2214-2221.

- 10 Se adicionó gota a gota eterato de trifluoruro de boro (0.23 mL; 1.59 mmol) a una mezcla de 2,3-dimetoxi-5-metilbenceno-1,4-diol (1.00 g; 5.49 mmol) y γ -fenil- γ -butirolactona (0.89 g; 5.49 mmol) en tolueno (55 mL) a 60°C, durante 10 minutos. La mezcla se agitó, durante otras 3 horas y a continuación el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sistema Biotage, cartucho SNAP de 100 g de sílica, EtOAc in n-hexano desde 9% a 60% en 10 CV) proporcionando el compuesto base (0.80 g; rendimiento: 42%) un sólido de color amarillo pálido.
- 15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.10 (m, 5H), 5.42 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 6H), 2.77 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis del ácido 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo ciclohexa-1,4-dien-1-il)-4-fenilbutanoico



A una solución del ácido 4-(2,5-dihidroxi-3,4-dimetoxi-6-metilfenil)-4-fenilbutanoico (0.40 g; 1.15 mmol) en CH₃CN:H₂O 1:1 (40 mL), se adicionó nitrato de amonio cerio (1.63 g; 2.89 mmol). La mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente, a continuación, se vertió en H₂O (30 mL). Se adicionó Et₂O (20 mL), las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con Et₂O (2X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando 400 mg del compuesto base sin ninguna otra purificación.

Etapa 3: Síntesis de (4-(nitroxi)butil 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-4-fenilbutanoato (compuesto 9)

A una solución del ácido 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)-4-fenilbutanoico (0.40 g; 0.57 mmol) y 4-hidroxi-1-butano nitrato (sintetizado en el ejemplo 6, etapas 1,2 y 3) (0.10 mg; 0.57 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), se le adicionaron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0.16 g; 0.86 mmol) y cat. DMAP. La solución se agitó 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente a continuación se lavó con una solución de NaH₂PO₄ al 5% (5 mL), H₂O (5 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (instrumento Biotage SP1, cartucho SNAP sílica 25 g, Hex/EtOAc 8:2, 10 CV) proporcionando el compuesto base (95 mg; rendimiento: 36%) como un aceite de color rojo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.15 (m, 5H), 4.49 (m, 2H), 4.35 (t, J = 7.7, 1H), 4.11 (t, J = 6.0, 2H), 3.98 (s, 6H), 2.74 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.25 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 4H).

Ejemplo 10: Actividad antioxidante in vitro (ensayo TBARS)

Las propiedades antioxidantes del compuesto (1) (ejemplo 1), sus precursores (ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico, descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (intermedio 2) y los compuestos antioxidantes de referencia se evaluaron después de la peroxidación lipídica inducida por NADPH de los lípidos de membrana en microsomas hepáticos de rata utilizando la detección de sustancias reactivas del ácido 2-tiobarbitúrico (TBARS) por espectroscopia visible.

Se prepararon membranas microsomales hepáticas de ratas Wistar macho (200-250 g) mediante centrifugación diferencial (8000 g, 20 min, 120000 g, 1 h) en una solución reguladora HEPES/sacarosa (10 mM, 250 mM, pH 7.4) y almacenado a -80°C. La incubación se realizó a 37°C en una solución de Tris-HCl/KCl (100 mM/150 mM, pH 7.4) que contenía membranas microsomales (2 mg prot/mL), ascorbato de sodio (100 μM) y soluciones DMSO de los compuestos ensayados.

La peroxidación lipídica se inició adicionando ADP-FeCl₃ y NADPH (Método A) o FeSO₄ 2.5 μM (Método B) (como se describe por Boschi D. et al., J. Med. Chem. 2006, 49:2886-2897). Se tomaron alícuotas de la mezcla de incubación a 5, 15, y 30 min y se trataron con ácido tricloroacético (TCA) al 10% p/v.

La peroxidación lipídica se evaluó mediante determinación espectrofotométrica (543 nm) del TBARS que consiste principalmente en malondialdehído (MDA). Las concentraciones de TBARS (expresadas en nmol/mg de proteína) se obtuvieron por interpolación con una curva estándar de MDA. La actividad antioxidante de los compuestos ensayados se evaluó como el porcentaje de inhibición de la producción de TBARS con respecto a las muestras de control, utilizando los valores obtenidos después de 30 minutos de incubación. Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal.

Los resultados reportados en la Tabla 1, mostraron que el compuesto (1) demostró inhibir de una manera dependiente de la concentración la generación de TBARS con una potencia (IC₅₀ = 28 μM) que es comparable a compuestos antioxidantes bien conocidos como ácidos ferúlicos o cafeicos, edavarona o melatonina.

Compuesto	Actividad antioxidante IC ₅₀ μM (CL 95%)	Método
Compuesto (1)	28 (25 - 31)	A
Intermedio 2	157(79-309)	A
Ácido ferúlico	50.5 ± 0.4 ^a	B
Ácido cafeico	33 (32-34)	B
Edavarona	17 (15-18) ^b	B
Melatonina	476 (442-512) ^c	B

Los resultados se expresan como IC₅₀ de inhibición de producción de TBARS después de 30 min de incubación a 37°C

Método A: inhibición de la peroxidación de lípidos hepáticos de rata inducida por ADP-FeCl₃ y NADPH.

Método B: inhibición de la peroxidación de lípidos hepáticos de rata inducida por FeSO₄ y ácido ascórbico

^aConcentración ensayada 1 mM;

5 ^bChegaev,K. et al. J. Med. Chem. 2009, 52:574-578:

^cChegaev,K. et al. J. Pineal Res. 2007, 42:371-385

Ejemplo 11: Actividad de disminución de la presión intraocular (IOP) en el incremento de la IOP inducida por solución salina hipertónica en conejos

10 La actividad de reducción de la presión intraocular (IOP) del compuesto (1) (ejemplo 1) se evaluó en un modelo animal de IOP elevada.

Se utilizaron en los experimentos conejos blancos de Nueva Zelanda adultos machos que tenían un peso de 1.8-2.0 Kg.

Los animales se anestesiaron utilizando 20 mg/mL/kg de pentobarbital sódico. El incremento de la IOP se indujo por la inyección de 0.1 mL de solución salina hipertónica (5%) en el vítreo bilateralmente (Krauss et al., 2011, Orihashi et al., 2005).

15 La IOP se midió utilizando un Tono-Pen XL antes de la inyección salina hipertónica (basal) y a los 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos después. El vehículo (5% de cremophor-EL, 0.3% de DMSO, 0.2 mg/mL de cloruro de benzalconio (bac) en PBS, pH 6.0) o compuesto de la invención se instilaron como gotas para los ojos inmediatamente después de la inyección salina hipertónica. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. El vehículo o compuestos de la invención se instilaron directamente en la bolsa conjuntiva a las dosis deseadas. Una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0.2% (Novesine, Sandoz) diluida al 1: 1 con solución salina se instiló en cada ojo

20 inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión.

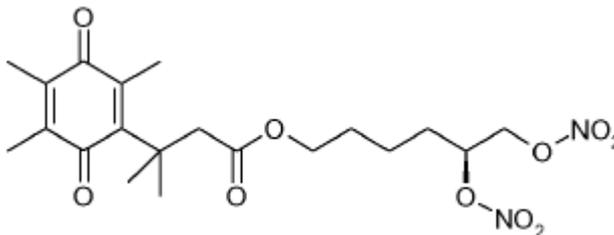
Los resultados se presentan en la Tabla 2 en la que la actividad hipotensora ocular del compuesto (1) se expresa como promedio de la media de mediciones de IOP a 60 y 120 minutos después de la administración tópica.

	IOP (mmHg)	
	60 minutos	120 minutos
Compuesto (1)	29 ± 7.8	18.9 ± 4.1
Vehículo	34.9 ± 4.3	25.6 ± 4.6

25

Ejemplo 12

Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 15; isómero (S) del compuesto (10))



5 Etapa 1: Síntesis de (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-nitrobenzoato

A una solución agitada de ácido nítrico fumante (7.7 mL, 91.8 mmol, 10 eq) en diclorometano (60 mL) a -78°C, se le adicionó ácido sulfúrico (4 mL) y después de 5 minutos de agitación, se adicionó una solución de (5S)-5,6-dihidroxihexil 4-nitrobenzoato (preparado en el ejemplo 8, etapa 2) (5.2 g, 9.2 mmol) en diclorometano (30 mL) y la reacción se agitó a esta temperatura, durante 30 min. A continuación, la mezcla en bruto se vertió en hielo y la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (6.8 g, 100%). El residuo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.49 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de (2S)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato:

A una solución agitada de (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-nitrobenzoato (preparado en la etapa 1) (6.8 g, 18.2 mmol) en una mezcla 1/1 de etanol/THF (30 mL de cada una) a 0°C, una solución 2M de hidróxido de sodio (9.1 mL, 2 eq) se adicionó y la reacción se agitó, durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua (100 mL de cada una) y se extrajo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo oleoso se purificó por cromatografía de columna (SNAP de 100, sistema de gradiente desde 4/6 acetato de etilo/n-hexano a 60/40 acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto base como un aceite incoloro (3.82 g, 93%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (qd, J = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 5H), 1.46 (s, 1H).

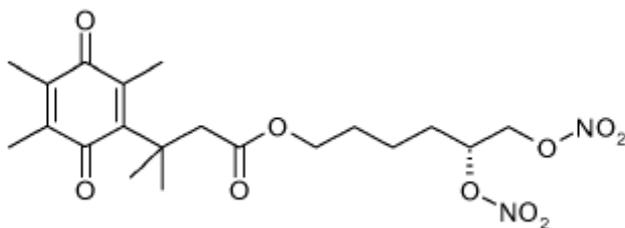
Etapa 3: Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato

A una solución agitada de ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (201 mg; 0.80 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 1, etapas 1 y 2) y (2S)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato (181 mg; 0.80 mmol) (preparado en la etapa 2) en DCM (5 mL) enfriada a 0°C, se le adicionaron EDAC (137 mg; 0.89 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó durante la noche a 0°C. A continuación, el producto en bruto se lavó con agua, HCl 1N, agua y salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea [Cy/EtOAc: 0% a 20% (1 CV), 20% a 40% (7CV), 40% a 60% (2CV)] proporcionando 246 mg del compuesto base (rendimiento: 67.1%) como un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, acetona) δ 5.49 (qd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, J = 6.3 Hz, 6H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (dt, J = 8.0, 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H). αD²⁰ = + 2.2 (0.44% de MeOH)

Ejemplo 13

35 Síntesis de (R)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 16; isómero (R) del compuesto 10)



Etapa 1: Síntesis de (5R)-5,6-dihydroxihexil 4-nitrobenzoato

5 A una solución agitada vigorosamente de "AD mix β " (112.5 g) disponible comercialmente en 1:1 agua/t-butanol (822 mL), a 0°C, se le adicionó hex-5-enil 4-nitrobenzoato (preparado en el ejemplo 8, etapa 1) (20.00 g, 80.23 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a 4°C (ambiente frío) durante 21 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó acetato de etilo (450 mL), seguido por la adición lenta en porciones de metabisulfito de sodio (33.1 g). La mezcla se agitó a 0°C, durante 30 minutos, a continuación, a temperatura ambiente, durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se extrajo la acuosa con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró bajo presión reducida. La purificación por filtración sobre una almohadilla pequeña de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo, dio el compuesto base como un sólido de color blanco crema (20.5 g, 90.2%).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.21 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80-3.62 (2H, m), 3.47 (1H, m), 2.59 (bs, 1H), 2.42 (bs, 1H), 1.90-1.75 (2H, m), 1.73 - 1.45 (4H, m).

Etapa 2: síntesis de (5R)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-nitrobenzoato

15 A una solución agitada de ácido nítrico fumante (7.7 mL, 91.8 mmol, 10 eq) en diclorometano (60 mL) a -78°C, se adicionó ácido sulfúrico (4 mL) y después de 5 minutos de agitación, se le adicionó una solución de (5R)-5,6-dihydroxihexil 4-nitrobenzoato (preparado en la etapa 1) (5.2 g, 9.2 mmol) en diclorometano (30 mL) y la reacción se agitó a esta temperatura, durante 30 min. A continuación, la mezcla en bruto se vertió en hielo y la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó para dar el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (6.8 g, 100%). El residuo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.78 (dd, $J = 12.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.49 (m, 2H).

Etapa 3: Síntesis de (2R)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato:

25 A una solución agitada de (5R)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-nitrobenzoato (preparado en la etapa 2) (6.8 g, 18.2 mmol) en una mezcla 1/1 de etanol /THF (30 mL de cada una) a 0°C, se le adicionó una solución 2M de hidróxido de sodio (9.1 mL, 2 eq) y la reacción se agitó, durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua (100 mL de cada una) y se extrajo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo oleoso se purificó por cromatografía de columna (SNAP de 100, sistema de gradiente desde 4/6 acetato de etilo/n-hexano a 60/40 acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto base como un aceite incoloro (3.50 g, 86%).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (qd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 12.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 5H), 1.46 (s, 1H).

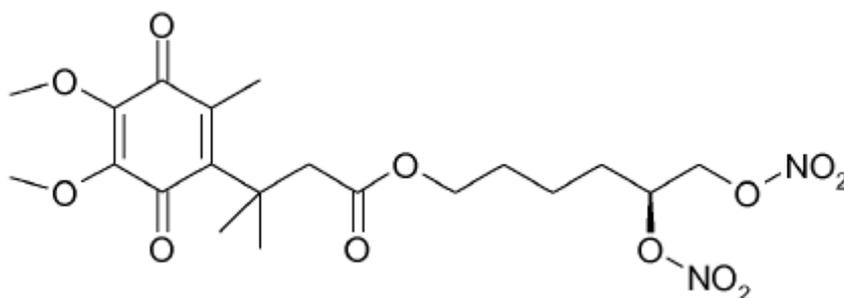
Etapa 4: Síntesis de (R)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato

35 A una solución agitada de ácido 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1-il)butanoico (237 mg; 0.95 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 1, etapas 1 y 2) y (2R)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato (preparado en la etapa 3) (213 mg; 0.95 mmol) en DCM (5 mL) enfriado a 0°C, se le adicionaron EDAC (162 mg; 1.04 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó durante la noche a 0°C. A continuación, el producto en bruto se lavó con agua, HCl 1N, agua y salmuera, se secó y se evaporó bajo vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea [Cy/EtOAc: 0% a 20% (1 CV), 20% a 40% (7CV), 40% a 60% (2CV)] proporcionando 338 mg del compuesto base (rendimiento: 78.2%) como un aceite de color amarillo.

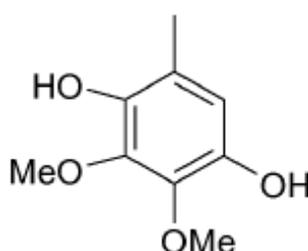
40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 12.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.31 (m, 8H). $\alpha\text{D}^{20} = +2.3$ (0.47% de MeOH)

Ejemplo 14

Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 17; isómero (S) del compuesto 11)



Etapa 1: Síntesis de 2,3-dimetoxi-5-metilbenceno-1,4-diol

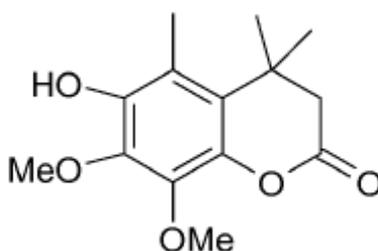


5

10

El NaBH_4 (5.2g; 137.2 mmol) se disolvió en 150 mL de agua, y una solución de 2,3-dimetoxi-5-metilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (Sg; 27.4 mmol) en una mezcla de 75 mL de Et_2O y 38 mL de MeOH se adicionaron a temperatura ambiente con agitación. Después de 15 min, la mezcla se colocó en un embudo de separación, y las capas se dejaron separar. La fase etérea se retiró y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 50 mL de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó el compuesto base (9 g; 88%) como aceite de color rojo. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de 6-hidroxi-7,8-dimetoxi-4,4-dimetilcroman-2-ona

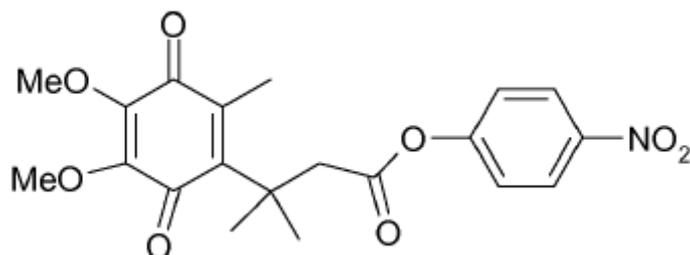


15

20

2,3-dimetoxi-5-metilbenceno-1,4-diol (obtenido en la etapa 2) (9 g; 49 mmol), metil 3-metilbut-2-enoato (7 mL; 58 mmol) y ácido metanosulfónico (80 mL) se calentaron a 70°C con agitación, durante 90 min. A continuación, la mezcla se vertió en hielo a continuación, se diluyó a 600 mL con agua y se extrajo con éter dietílico (3x150ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color marrón, que se cristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto base puro (6.5 g; 50%) como cristales de color amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 4-nitrofenil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato

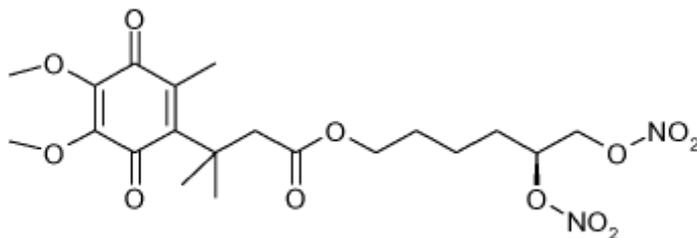


Se utilizó un procedimiento de síntesis similar al descrito por Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310, aunque el ácido 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoico, incluso descrito en el documento, se ha demostrado que es altamente inestable, por lo que se convirtió in situ en su éster de 4-nitrofenilo

- 5 La lactona obtenida en la etapa 3 (2 g; 7.51 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó a una solución agitada de PDC (12.7 g; 33.7 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 4 h. La mezcla se diluyó a 300 mL con agua y se extrajo rápidamente con éter dietílico (3x150 mL). Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a aproximadamente 10 mL. Esta solución se diluyó en EtOAc (40 mL) y a continuación, se adicionaron sucesivamente p-nitrofenol (1.57 g; 11.2 mmol), DCC (2.31 g; 11.2 mmol; 1.5 eq.) y DMAP (cat). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h, a continuación, se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre alúmina neutra (eluyente: ciclohexano/AcOEt 8/2) conduce al compuesto base (800 mg; 26%) como un aceite de color naranja.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

- 15 Etapa 4: Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato



- 20 En un matraz de un solo cuello de 50 mL, 178.0 mg (0.45 mmol) de 4-nitrofenil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (obtenido en la etapa 4) y 111.0 mg (0.50 mmol) de (S)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato (obtenido en el ejemplo 12, etapa 2) se adicionaron a DCM (1.5 mL). Después de unos 10 minutos, se adicionaron 55.0 mg (0.45 mmol) de DMAP. La solución se agitó, durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el aceite de color rojo en un rendimiento cuantitativo. El aceite de color rojo obtenido se purificó por cromatografía de columna automática utilizando sílica gel y como eluyente mezcla de Cy/DCM/MeOH (50/50/0 a 68/30/2), para dar 200 mg (91% de rendimiento) del compuesto base como un aceite de color naranja.

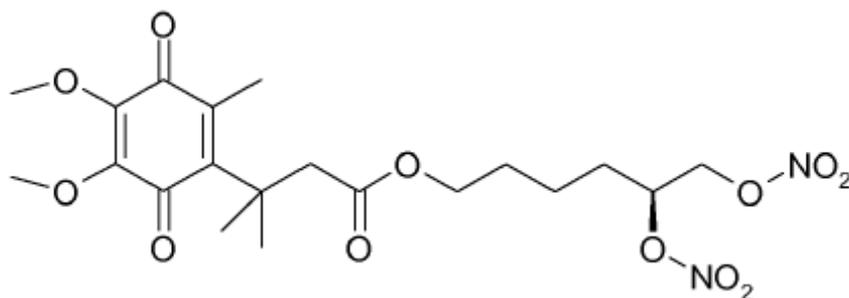
MS: m/z = 489 [M+H]⁺

TLC: (Cy/DCM/MeOH 68:30:2) R_f = 0.33

RMN (CDCl₃): 5.25 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.0 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.0 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.43 (s, 6H).

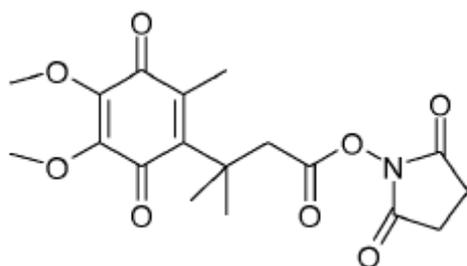
- 30 Ejemplo 15

Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 17)



el compuesto base se preparó de la siguiente manera:

Etapa 1: Síntesis de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-(4,5-dimetoxi-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato



- 5 Se utilizó un procedimiento de síntesis similar al descrito por Carpino et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 3303-3310, aunque el ácido 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoico, incluso descrito en el documento, se ha demostrado que es altamente inestable, por lo que se convirtió in situ en su N-hidroxisuccinimido éster.

10 La lactona obtenida en el ejemplo 14, etapa 3 (2.5 g; 9.39 mmol) en DMF (20 mL) se adicionó a una solución agitada de PDC (14.8 g; 39.4 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 4h. La mezcla se diluyó a 300 mL con agua y se extrajo rápidamente con éter dietílico (3x150 mL). Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a aproximadamente 10 mL. Esta solución se diluyó en DCM (40 mL) y se adicionaron sucesivamente NHS (1.29 g; 11.2 mmol) así como EDCI.HCl (2.16 g; 11.2 mmol) y la agitación se continúa durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar el
15 compuesto base (2.74 g; 78%) como un aceite de color naranja.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 17)

20 Una mezcla de 40.0 mg (0.1 mmol) de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato, 28.0 mg (0.12 mmol) de (S)-6-hidroxihexano-1,2-diil dinitrato (preparado en el ejemplo 12, etapa 2) y DMF (1 mL) se mezclaron juntos bajo agitación. Después de 10 minutos, se adicionaron 19.0 mg (0.1 mmol) de EDC⁺HCl y 12.0 mg (0,1 mmol) de DMAP. La solución se agitó, durante 5 horas a 50°C. La reacción se lavó con agua, se secaron con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite de color rojo en un rendimiento cuantitativo. El aceite de color rojo obtenido se purificó por cromatografía de columna automática utilizando cartuchos de
25 sílica gel Versaflash con la mezcla Cy/DCM/Me-OH (50/50/0 a 68/30/2) como eluyente, para dar 14,6 mg (31% de rendimiento) del compuesto base como un aceite de color naranja.

MS: m/z = 489 [M+H]⁺

TLC: (Cy/DCM/MeOH 68:30:2) R_f = 0.33

30 RMN (CDCl₃): 5.25 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.0 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.0 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.43 (s, 6H).

Ejemplo 16

La actividad de reducción de la presión intraocular (IOP) en el incremento de la IOP inducida por solución salina hipertónica en conejos.

El presente estudio evaluó el efecto de reducción de la presión intraocular de aplicaciones individuales de dos concentraciones diferentes (1% y 0.3%) del compuesto (1) en conejos con incremento experimental de la IOP.

Se utilizaron en los experimentos conejos blancos de Nueva Zelanda adultos machos que tenían un peso de 1.8-2.0 Kg.

5 El incremento transitorio en la IOP fue inducido por la inyección de 0.1 mL de solución salina hipertónica (5%) en el vítreo bilateralmente (Krauss et al., 2011, Orihashi et al., 2005).

10 Se midió la IOP utilizando un Tono-Pen XL antes de la inyección salina hipertónica (basal) y a los 30, 60, 120 y 240 minutos después. El vehículo (5% de cremophor-EL, 0.3% de DMSO, 0.2 mg/mL de cloruro de benzalconio en PBS pH 6.0) o el compuesto se instiló como gotas para los ojos inmediatamente después de la inyección de solución salina hipertónica. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. El vehículo y el compuesto se instilaron directamente en la bolsa conjuntiva a las dosis deseadas. Se instiló una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0.4% (Novesine, Sandoz) en cada ojo inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión.

Los resultados se presentan en la Tabla 3 y se expresan como cambio de IOP (a 60 y 120 minutos después de la administración tópica) frente al vehículo y frente a la IOP a la inyección basal antes de la inyección salina hipertónica. Una sola aplicación de ambas dosis del compuesto (1) dio como resultado una reducción significativa de la IOP.

Tabla 3: Efecto de reducción de la presión intraocular (IOP) del compuesto (1) en el incremento de la IOP inducida por solución salina hipertónica en conejos		
Dosis	Cambio de IOP (mmHg)	
	60 minutos	120 minutos
1%	-9.1 ± 3.4	-9.5 ± 2.2
0.3%	-5.5 ± 3.1	-5.7 ± 2.1

15

Ejemplo 17

La actividad de reducción de la presión intraocular (IOP) en el incremento de la IOP inducida por solución salina hipertónica en conejos

20 El presente estudio evaluó el efecto de reducción de la presión intraocular de una sola aplicación del compuesto (15) (Ejemplo 12) y de ISMN (isosorbida-5-mononitrato) utilizado como compuesto de referencia, en un modelo animal de IOP elevada.

En los experimentos se utilizaron conejos blancos de Nueva Zelanda adultos machos que tenían un peso de 1.8-2.0 Kg.

25 Los animales se anestesiaron utilizando 20 mg/mL/kg de pentobarbital sódico. El incremento de la IOP se indujo por la inyección de 0.1 mL de solución salina hipertónica (5%) en el vítreo bilateralmente (Krauss et al., 2011, Orihashi et al., 2005).

30 Se midió la IOP utilizando un Tono-Pen XL antes de la inyección salina hipertónica (basal) y a los 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos después. El vehículo (5% de cremophor-EL, 0.3% de DMSO, 0.2 mg/mL de cloruro de benzalconio en PBS pH 6.0) o el compuesto ensayado se instiló como gotas para los ojos inmediatamente después de la inyección salina hipertónica. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. El vehículo o los compuestos se instilaron directamente en la bolsa conjuntiva a las dosis deseadas. Una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0.2% (Novesine, Sandoz) diluida al 1:1 con solución salina se instiló en cada ojo inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión.

Los resultados se presentan en la Tabla 4 y se expresan como cambio de IOP (a los 30 y 60 minutos después de la administración tópica) frente al vehículo y frente a la IOP a nivel basal antes de la inyección salina hipertónica.

35 La aplicación única del compuesto (15) dio como resultado una reducción significativamente mayor de la IOP en comparación con el grupo tratado con ISMN.

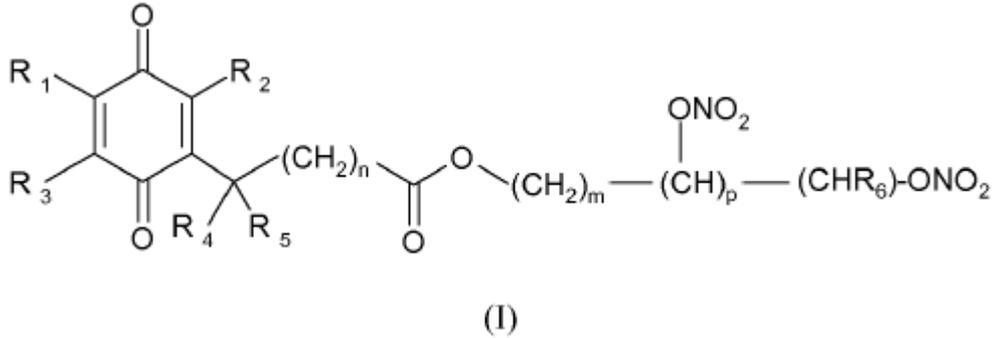
Tabla 4: Efecto de reducción de la presión intraocular (IOP) en el incremento de la IOP inducida por solución salina hipertónica en conejos	
Compuesto/dosis	Cambio de IOP (mmHg)

ES 2 624 446 T3

	30 minutos	60 minutos
Compuesto (15) (1%)	-6.5 ± 2.6	-4.9 ± 2.4
ISMN (1%)	-2.6 ± 3.5	-0.7 ± 2.9

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



o estereoisómeros del mismo, en donde:

- 5 R_1 se selecciona entre H, metilo, metoxi
 R_2 es H o metilo;
 R_3 se selecciona entre H, metilo, metoxi;
 o R_1 y R_3 forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
 R_4 y R_5 son metilo y n es 1, o
- 10 R_4 es H, R_5 se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, paratrio fluorometil fenilo o parametilfenilo y n es 2;
 m es un número entero desde 1 a 10;
 p es 0 o 1;
 R_6 es H o metilo.
- 15 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 R_2 es metilo;
 R_4 y R_5 son metilo y n es 1.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 R_2 es metilo;
- 20 R_4 es H, R_5 se selecciona entre fenilo, parafluorofenilo, parametoxifenilo, paraisopropilfenilo, para-trifluorometilfenilo o parametilfenilo y n es 2.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde
 R_1 y R_3 son metilo.
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde
- 25 R_1 y R_3 son metoxi.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1 y R_3 forman juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1 es metilo y R_3 es metoxi.
8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1 es metoxi y R_3 es metilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde p es 0 y R₆ es H.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde p es 1.
11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₁ y R₃ son metilo.
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
- 5 R₁ y R₃ son metoxi.
13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₁ y R₃ forman juntos
-CH=CH-CH=CH-.
14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₁ es metilo y R₃ es metoxi.
15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₁ es metoxi y R₃ es metilo.
- 10 16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde p es 0 y R₆ es H.
17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde p es 1.
18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 1);
- 6-(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 2);
- 15 6-(nitrooxi)hexil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 3);
- 4-(nitrooxi)butil 3-metil-3-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro naftaleno-2-il)dienil)butanoato (compuesto 4);
- 6-(nitrooxi)hexil 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 5);
- 4-(nitrooxi)butil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 6);
- 4-(nitrooxi)butil 4-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 7);
- 20 (5S,6R)-5,6-bis(nitrooxi)heptil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 8);
- 4-(nitrooxi)butil 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-4-fenilbutanoato (compuesto 9);
- 5,6-bis(nitrooxi)hexil-3-metil 3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 10)
- 5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 11)
- 4-(nitrooxi)butil 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 12)
- 25 5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-4-fenilbutanoato (compuesto 13)
- 5,6-bis(nitrooxi)hexil 4-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 14)
- (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 15)
- (R)-5,6-bis(nitrooxi)hexil 3-metil-3-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoato (compuesto 16)
- (S)-5,6-bis(nitrooxi)hexil-3-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)-3-metilbutanoato (compuesto 17),
- 30 y estereoisómeros del mismo.
19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso como medicamento.
20. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad inflamatoria de la retina, uveítis.
- 5 22. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o vehículo oftálmicamente aceptable.
23. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados entre agonistas alfa adrenérgicos, bloqueadores beta, inhibidores de la anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o fármacos antiinflamatorios esteroideos.
- 10 24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, para uso en el tratamiento de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo, glaucoma secundario e hipertensión ocular.
25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22, para uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la degeneración macular, la enfermedad inflamatoria de la retina, la uveítis.
- 15 26. Una composición oftálmica que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 23 y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o vehículo oftálmicamente aceptable.