

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 808**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2014** **E 14183478 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2993172**

54 Título: **Compuestos de carnosina donadores de óxido nítrico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2017

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;
BASTIA, ELENA;
BRAMBILLA, STEFANIA y
ROMEO, SERGIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 808 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 de carnosina donadores de óxido nítrico

La presente invención se refiere a análogos de carnosina donadores de óxido nítrico de fórmula (I) para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de glaucoma e hipertensión ocular.

- 5 La presente invención se refiere también a combinaciones que comprenden los compuestos donadores de óxido nítrico de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos adicionales para el uso en el tratamiento y/o la 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 a un daño irreversible del nervio óptico hasta el punto en que, si no se trata, puede resultar en ceguera total. El glaucoma hipertensivo ocurre cuando un desequilibrio en la producción y el drenaje de fluido en el ojo (humor acuoso) aumenta la presión del ojo a niveles insalubres.

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

15 En base a su etiología, el glaucoma hipertensivo se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo o de cierre de ángulo crónico. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o catarata extendida.

20 Todavía no se conocen las causas del glaucoma primario. El incremento de la tensión intraocular es debido a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de cierre angular agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado y el iris puede obstruir la malla trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo, y puede producir bloqueo pupilar y precipitar de esta manera un ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos tienen predisposición a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

25 El glaucoma secundario es causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente, al canal de Schlemm. Las causas comunes del glaucoma secundario son tumores intraoculares, cataratas extendidas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo ocular, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

30 El glaucoma normotensivo es una neuropatía óptica progresiva crónica que resulta en cambios típicos de la cabeza del nervio óptico, defectos de la capa de fibra nerviosa de la retina y defectos característicos del campo visual. Además, el ángulo de la cámara es abierto y los valores PIO están dentro de los límites estadísticos normales (inferiores a 22 mmHg) (Lee et al., 1998, para un compendio, véase Hoyng y Kitazawa 2002). Existe evidencia de que el tratamiento del glaucoma normotensivo mediante la disminución del PIO puede ralentizar el proceso glaucomatoso. Se necesita una reducción de al menos el 30% del PIO para inducir una alteración favorable en esta enfermedad.

35 La presión intraocular elevada (hipertensión ocular) es una complicación postquirúrgica común después de una cirugía ocular, tal como una vitrectomía pars plana, una cirugía vítreo-retinal, una cirugía de desprendimiento de retina, fotocoagulación panretiniana.

40 Además, otras causas comunes de presión intraocular elevada son la inflamación intraocular, el bloqueo pupilar y los tratamientos con esteroides. En particular, las inyecciones intravítreas de triamcinolona están asociadas con elevación de la presión intraocular.

45 Las terapias farmacológicas que han demostrado ser eficaces para el tratamiento del glaucoma y la reducción de la presión intraocular incluyen tanto agentes que disminuyen la producción de humor acuoso como agentes que aumentan la facilidad de salida, tales como betabloqueantes, alfa-agonistas, agentes colinérgicos, inhibidores de anhidrasa carbónica o análogos de prostaglandina.

Sin embargo, los enfoques antihipertensivos oculares farmacológicos han exhibido diversos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, los betabloqueantes tópicos muestran efectos secundarios pulmonares serios, depresión, fatiga, confusión, impotencia, pérdida de cabello, insuficiencia cardíaca y bradicardia.

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

Los efectos secundarios asociados con los inhibidores de anhidrasa carbónica oral incluyen fatiga, anorexia, depresión, parestesias y anomalías electrolíticas en el suero (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Decimoséptima Edición, M. H. Beers y R. Berkow Editors, Sec. 8, Ch. 100).

5 Por último, los análogos tópicos de prostaglandina (bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost y unoprostone) usados 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, trigésima tercera edición, p. 1445).

10 Se sabe que en el ojo, el óxido nítrico (NO) desempeña 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, sin embargo, la sobreproducción de NO está implicada en diversas enfermedades del ojo. Takahata K et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Abr; 44(4): 1760-6. Kashiwagi K et al. Curr Eye Res. 2001 Oct; 23(4):233-9.

La patente US 4.590.207 divulga una solución oftálmica que contiene mononitrato de isosorbida como un ingrediente activo para tratar y/o prevenir la hipertensión intraocular y el glaucoma.

15 La solicitud de patente US 2002/0168424 divulga el uso de una mezcla de un donador de óxido nítrico (NO) tal como nitrovasodilatadores como minoxidil, nitroglicerina, L-arginina, dinitrato de isosorbida o nitroprusiato, y un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) tal como citrato de sildenafil para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular. Según las combinaciones divulgadas, promueve 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 de salida uveoscleral, el drenaje del humor acuoso mejorado y, de esta manera, una reducción de la presión intraocular (IOP) en el ojo de un mamífero.

20

El documento WO 95/10294 divulga que la N-acetilcarnosina es un pro-fármaco para la L-carnosina, y propone un medicamento tópico que contiene N-acetilcarnosina útil en la prevención y la terapia de la catarata.

25 El documento US 2011/0245177 divulga el uso de composiciones oftálmicas que contienen N-acetilcarnosina en combinación con un compuesto de celulosa para tratar enfermedades oculares. En particular, el documento US 2011/0245177 presenta los resultados de un estudio clínico que muestra que hay una tendencia a la mejora de la sensibilidad al deslumbramiento en pacientes adultos tras la aplicación tópica de una formulación que contiene N-acetilcarnosina y carboximetilcelulosa.

30 Gasco A. y col., (European Journal of Medicinal Chemistry, 54 (2012) 103-112) divulga una clase de derivados de amida de carnosina que contienen subestructuras donadoras de NO. El documento divulga las actividades antioxidantes y vasodilatadoras de estos compuestos y sugiere su uso como herramientas potenciales para el tratamiento de enfermedades vasculares y neurodegenerativas crónicas en las que se reduce la biodisponibilidad de NO.

35 El documento WO2000/061537 divulga derivados de fármacos que contienen una estructura de carnosina donadora de NO. Estos compuestos tienen propiedades antioxidantes y pueden usarse para tratar patologías asociadas con el estrés oxidativo y/o la disfunción endotelial.

El documento WO2008/095841 divulga derivados nitrooxi de aminoácidos como donadores de NO para el tratamiento de diversas enfermedades. No se presentan datos farmacológicos.

40 Sin embargo, las terapias indicadas anteriormente para el glaucoma y la hipertensión ocular están lejos de ser satisfactorias en virtud de la potencia del efecto hipotensivo ocular y la duración de la acción y actualmente no hay fármacos basados en donadores de óxido nítrico aprobados para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

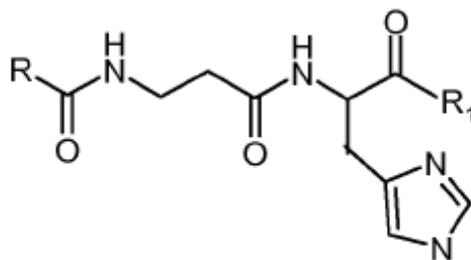
Por lo tanto, todavía existe una necesidad no satisfecha de compuestos que son capaces de tratar eficazmente el glaucoma y la hipertensión ocular.

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

45 Ahora, se ha encontrado que los análogos de carnosina donadores de óxido nítrico de la presente invención son altamente efectivos en la reducción de la presión intraocular.

La presente invención proporciona donadores de óxido nítrico que tienen una gran eficacia en la reducción de la presión intraocular y mejores propiedades farmacológicas que los donadores de óxido nítrico descritos en la técnica.

50 La presente invención se refiere a análogos de carnosina de fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



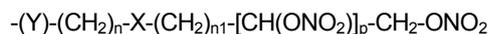
(I)

en la que R es:

1)



2)



en las que:

Y es O, NH o un enlace covalente sencillo, preferentemente Y es un enlace covalente simple;

N es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4; con la condición de que en la fórmula 2) cuando Y es O o NH, entonces n no es 1;

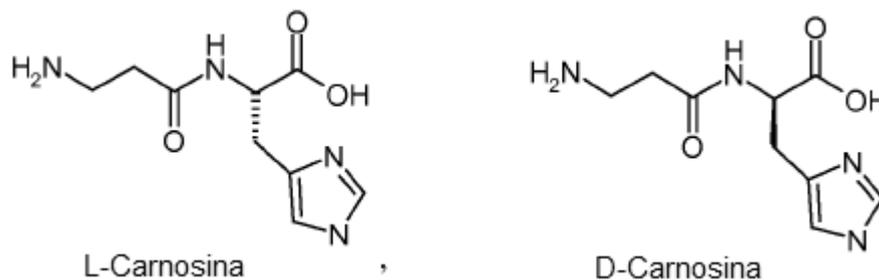
n1 es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4;

P es 0 o 1;

X es O, NH o S, preferentemente O;

R1 es OH, -OR2, -NH2, -NHR2, en las que R2 es alquilo (C1-C10) lineal o ramificado, preferentemente R1 es OH, o -OR2, en la que R2 es alquilo (C1-C4) lineal, preferentemente -CH3.

La carnosina es el dipéptido beta-alanina-histidina que contiene el aminoácido ópticamente activo, la histidina, por lo tanto, la carnosina existe como L-carnosina (beta-alanil-L-histidina) y D-carnosina (beta-alanil-D-histidina).



Por consiguiente, la fórmula (I) pretende abarcar los análogos de L-carnosina (beta-alanil-L-histidina) y de D-carnosina (beta-alanil-D-histidina).

Los análogos de carnosina preferentes de fórmula (I) proporcionados por la presente invención son derivados de L-carnosina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona las sales de aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen grupos formadores de sal, especialmente las sales de los compuestos que tienen un grupo carboxílico o un átomo de nitrógeno básico. Las sales son especialmente sales fisiológicamente tolerables, por ejemplo sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, calcio y magnesio), sales de amonio y sales con una amina o aminoácido orgánico apropiado (por ejemplo, arginina, sales de procaína), y las sales de adición de ácido formadas con ácidos

orgánicos o inorgánicos adecuados, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos orgánicos carboxílicos y sulfónicos (por ejemplo, ácido acético, trifluoroacético, p-toluenosulfónico).

La presente invención abarca todos los posibles estereoisómeros, así como sus mezclas racémicas u ópticamente activas.

- 5 Un alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o tert-butilo, en particular metilo o etilo.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R, n, n₁, p y R₁ son tal como se han definido anteriormente, Y es un enlace simple covalente y X es O.

- 10 Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R, n, n₁, p y X son tal como se han definido anteriormente, Y es un enlace simple covalente y R₁ es OH.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R, n, n₁, p y X son tal como se han definido anteriormente, Y es un enlace simple covalente y R₁ es -OCH₃.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R es -(Y)-(CH₂)_n-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂ en la que

- 15 Y es un enlace simple covalente, n, n₁, p son tal como se han definido anteriormente,

R₁ es OH.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R es -(Y)-(CH₂)_n-X-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂ en la que

Y es un enlace simple covalente, X es O, n, n₁, p son tal como se han definido anteriormente,

- 20 R₁ es OH.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R es 1) -(Y)-(CH₂)_n-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂ en la que

Y es un enlace simple covalente, n, n₁, p son tal como se han definido anteriormente,

R₁ es -OCH₃.

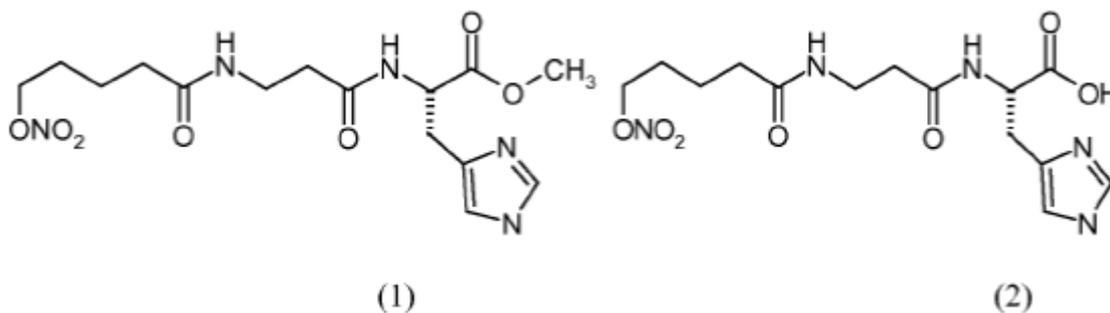
- 25 Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R es -(Y)-(CH₂)_n-X-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂ en la que

Y es un enlace simple covalente, X es O, n, n₁, p son tal como se han definido anteriormente,

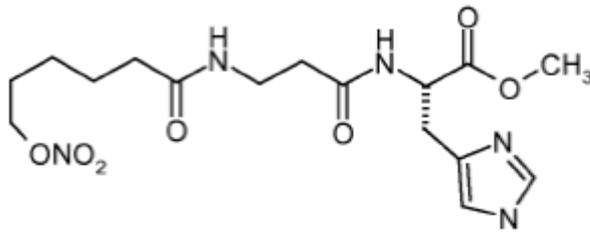
R₁ es -OCH₃.

Los compuestos preferentes de fórmula (I) de la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

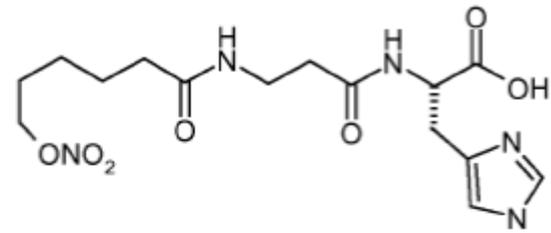
- 30



5

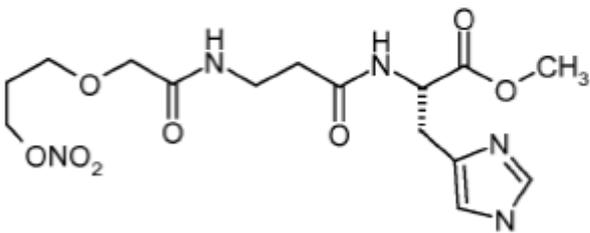


(3)

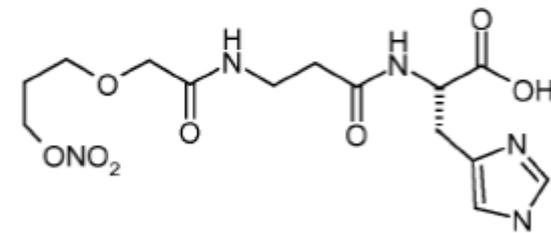


(4)

10

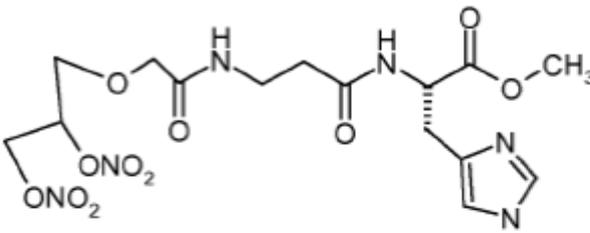


(5)

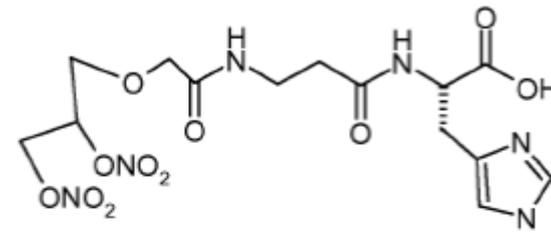


(6)

15

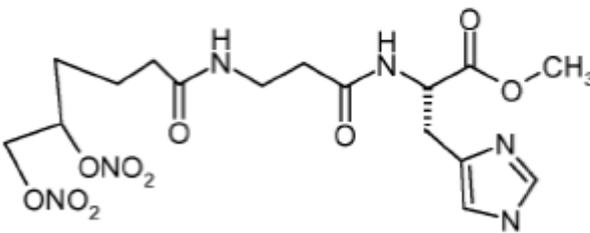


(7)

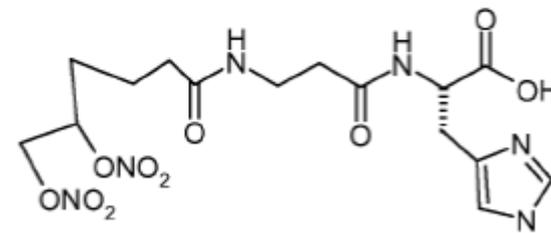


(8)

20



(9)



(10)

25

30

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros de los mismos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo e hipertensión ocular.

La hipertensión ocular incluye condiciones de alta presión intraocular resultantes de edema orbital, inflamación intraocular, bloqueo pupilar y tratamientos con esteroides y complicaciones después de una cirugía ocular.

35

La presente invención se refiere también a composiciones que comprenden un donador de óxido nítrico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en un agonista alfa adrenérgico, un bloqueador beta, un inhibidor de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiinflamatorios esteroideos.

Los ejemplos de agonistas alfa adrenérgicos adecuados son brimonidina, apraclonidina, clonidina.

Los ejemplos de bloqueadores beta adecuados son timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol.

Los ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica adecuados son dorzolamida, acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, diclorfenamida, metazolamida.

5 Los ejemplos de análogos de prostaglandina adecuados son bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostona y tafluprost.

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

Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios esteroideos son dexametasona, acetonida de fluocinolona, fluocinolona, acetonida de triamcinolona, triamcinolona, budesonida, prednisolona.

10 Otra realización de la presente invención son las composiciones definidas anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo e hipertensión ocular.

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

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

20 Los ejemplos de formulaciones adaptadas para administración tópica al ojo incluyen, pero no se limitan a, gotas oculares, ungüento para ojos y gel oftálmico.

La vía de administración preferente de los compuestos y las composiciones de la presente invención es tópica.

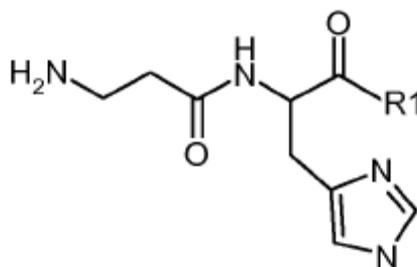
25 Un componente "oftálmicamente aceptable" se refiere a un componente que no causará ningún daño ocular ni molestia ocular significativa en la concentración prevista y durante el tiempo de uso previsto. Los solubilizantes y estabilizantes deberían ser no reactivos. Un vehículo "oftálmicamente aceptable"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

30 Los donadores de óxido nítrico de la presente invención estarán contenidos generalmente en las formulaciones tópicas, perioculares o intraoculares contempladas en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10,0% peso/volumen. Las concentraciones preferentes estarán comprendidas entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5,0% p/v.

Síntesis general

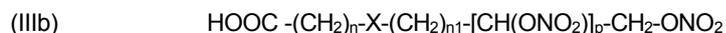
A) Compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es $-O_2$, $-NH_2$, $-NHR_2$

35 Los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, en la que R_1 es $-O_2$, $-NH_2$, $-NHR_2$, R_2 es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es un enlace covalente simple, X es O S, n, n_1 y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente:



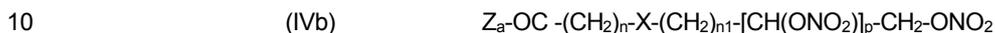
(II)

con un compuesto de fórmula (IIIa,b),

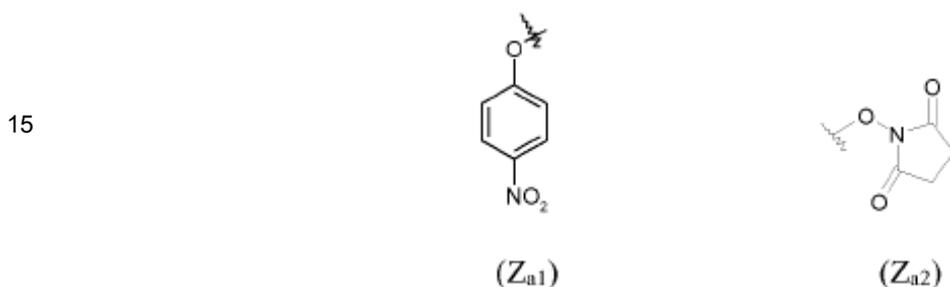


5 en las que n, n₁, X y p son tal como se han definido anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, HBTU, HATU, y una cantidad catalítica de DMAP o Sc(OTf)₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C tal como se representa en el Esquema 1; o de manera alternativa

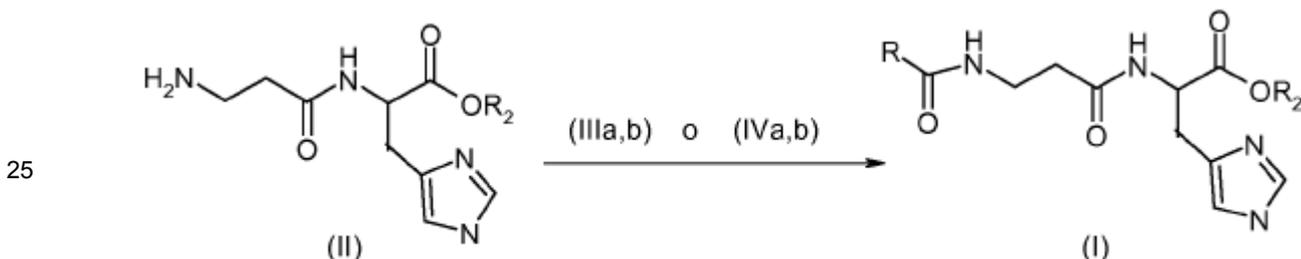
ii) con un compuesto de fórmula (IVa,b):



en las que n, n₁, p y X son tal como se han definido anteriormente y Z_a es un grupo activante seleccionado de entre N₃, F, Cl, Br, o un grupo de fórmula (Z_{a1}) o (Z_{a2}),



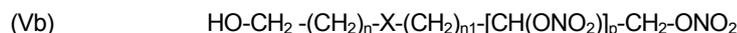
20 preferentemente Z_a es Cl o (Z_{a1}), en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C tal como se representa en el Esquema 1:



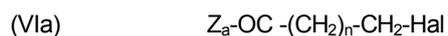
Esquema 1

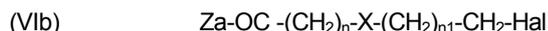
30 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos en la técnica o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos a partir de carnosina.

Los compuestos de fórmula (IIIa,b) son conocidos en la técnica o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos tales como por ejemplo a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula (Va,b), en la que n, n₁, p y X son tal como se han definido anteriormente, mediante oxidación con agentes conocidos tales como TEMPO.



40 Los compuestos de fórmula (IVa,b) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IIIa,b) mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. De manera alternativa, los compuestos de fórmula (IVa,b) en la que Z_a es un grupo de fórmula (Z_{a1}) o (Z_{a2}) y p es 0, pueden prepararse mediante la nitración de los correspondientes compuestos de fórmula (VIa,b):





en las que Z_a es un grupo de fórmula (Z_{a1}) o (Z_{a2}), n , n_1 y X son tal como se han definido anteriormente y Hal es un átomo de halógeno, tal como Cl o Br , con $AgNO_3$, bajo condiciones de reacción bien conocidas en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (VIa,b) pueden prepararse fácilmente mediante esterificación a partir de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula (Va,b) son conocidos en la técnica o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos.

10 Los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R_1 es $-O_2$, $-NH_2$, $-NHR_2$, en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es un enlace covalente simple, X es NH , n , n_1 y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente, con:

i) un compuesto de fórmula (IIIc),



15 en la que n , n_1 y p son tal como se han definido anteriormente; Boc es el grupo protector t-butiloxicarbonilo; en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, HBTU, HATU, y una cantidad catalítica de DMAP o $Sc(OTf)_3$ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $60^\circ C$; o

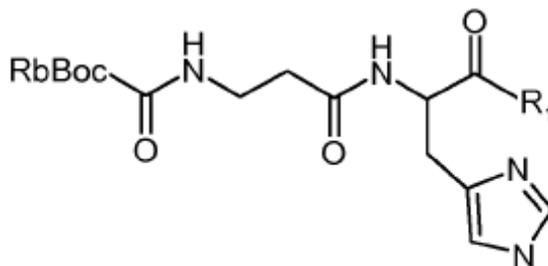
ii) un compuesto de fórmula (IVc),



20 en la que n , n_1 , p , Z_a y Boc son tal como se han definido anteriormente;

en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K_2CO_3 , Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $60^\circ C$;

para obtener un compuesto de fórmula (VIIa)

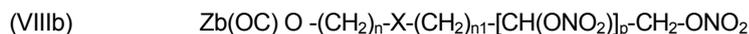
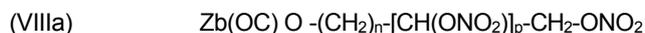


30 (VIIa)

en la que $RbBoc$ es $-(CH_2)_n-[NHBoc]-(CH_2)_{n1}-[CH(ONO_2)]_p-CH_2-ONO_2$, n , n_1 , P y Boc son tal como se han definido anteriormente y eventualmente eliminando el grupo protector Boc mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como tratamiento con ácido.

35 Los compuestos de fórmula (IVc) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IIIc) mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los compuestos (IIIc) son conocidos en la técnica o pueden prepararse mediante compuestos conocidos con procedimientos conocidos.

40 Los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente en la que R_1 es $-O_2$, $-NH$, $-NHR_2$ en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es O , X es O o S , n , n_1 , p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (II), tal como se han definido anteriormente, con compuestos de fórmula (VIIIa,b):



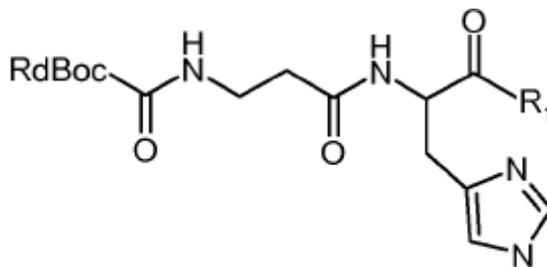
en las que n, n₁, X y p son tal como se han definido anteriormente; Z_b es Cl o es un grupo de fórmula (Z_{a1}) o (Z_{a2}), en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ o a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C, tal como se conoce para la formación de carbamato.

5 Los compuestos (VIIIa,b) son conocidos en la técnica o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos tales como, por ejemplo, haciendo reaccionar los alcoholes correspondientes de fórmula (Va,b) tal como se ha definido anteriormente, en la que n, n₁, p y X son tal como se han definido anteriormente, con fosgeno, trifosgeno o carbonato de p-nitrofenilo o carbonato de N,N'-disuccinimidilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente en la que R₁ es -O₂, -NH, -NR₂ en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es O, X es NH, n, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VIIIc),



15 en la que n, Boc, n₁, p y Z_b son tal como se han definido anteriormente; en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C, según procedimientos conocidos para la formación de carbamatos, eliminando eventualmente el grupo protector Boc del compuesto obtenido de fórmula (VIIb):



(VIIb)

25 en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente y RdBoc es O-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂, según procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos (VIIIc) son conocidos en la técnica o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos tales como, por ejemplo, haciendo reaccionar los alcoholes correspondientes de fórmula (IXc):

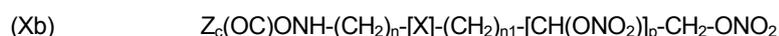
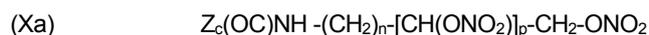


30 en la que n, Boc, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente, con fosgeno, trifosgeno o p-nitrofenilcarbonato o carbonato de N,N'-disuccinimidilo.

Los compuestos (IXc) son conocidos en la técnica o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos.

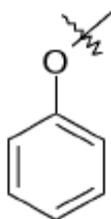
35 Los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente en la que R₁ es -O₂, -NH₂, -NHR₂ en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es NH, X es O o S;

pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente, con compuestos de fórmula (Xa,b),



40 en las que n, n₁, X y p son tal como se han definido anteriormente; Z_c es Cl o es un grupo de fórmula (Z_{a1}) tal como se ha definido anteriormente, o un grupo de fórmula (Z_{a3}):

5

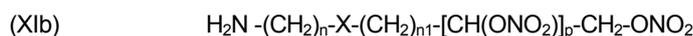
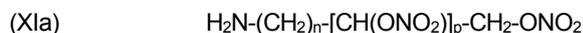


(Z_{a3})

10

en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C, según los procedimientos conocidos en la técnica para la formación de ureas.

Los compuestos (X_{a,b}) se preparan haciendo reaccionar la amina correspondiente (X_{1a,b}):



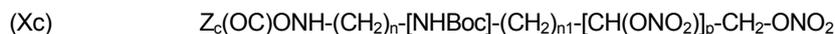
15

con fosgeno, trifosgeno o cloroformiato de p-nitrofenilo o cloroformiato de fenilo según procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos (X_{1a,b}) son conocidos en la técnica o pueden prepararse fácilmente a partir de productos conocidos mediante procedimientos conocidos.

20

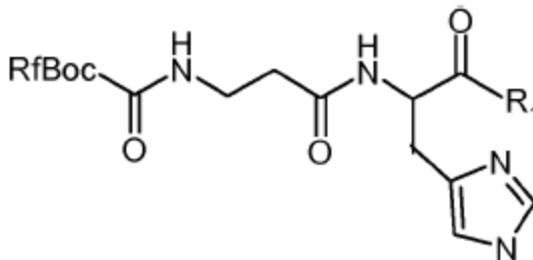
Los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R₁ es -O₂, -NH₂, -NHR₂ en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, Y es NH, X es NH, n, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (II), tal como se han definido anteriormente con compuestos de fórmula (X_c):



25

en la que n, n₁, Boc, p y Z_c son tal como se han definido anteriormente en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C, según procedimientos conocidos en la técnica para la formación de ureas, eliminando eventualmente el grupo protector Boc del compuesto (VIIc) obtenido:

30



(VII_c)

35

en la que RfBoc es -NH-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂. Los compuestos de fórmula (X_c) pueden prepararse a partir de la amina (X_{1c}) correspondiente:

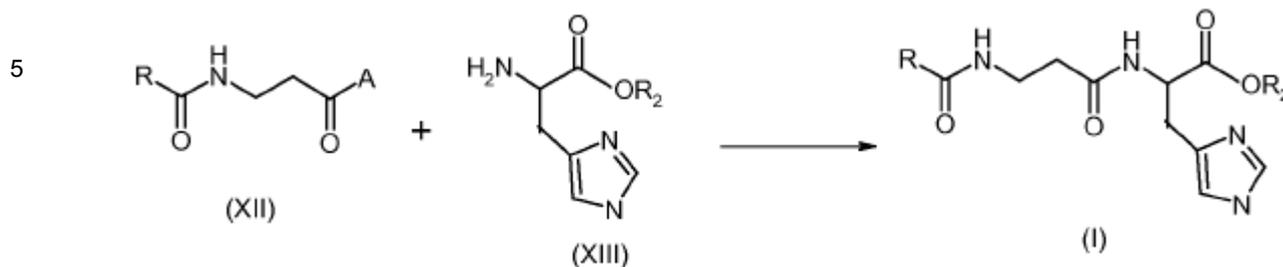


mediante reacción con fosgeno, trifosgeno o cloroformiato de p-nitrofenilo o cloroformiato de fenilo según procedimientos conocidos.

40

Los compuestos (X_{1c}) son conocidos en la técnica o pueden prepararse fácilmente a partir de productos conocidos mediante procedimientos conocidos.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es -O₂, en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, R es tal como se ha definido anteriormente, Y es tal como se ha definido anteriormente, X es O S, n, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente pueden obtenerse según el Esquema 2 siguiente:



(Esquema 2)

en el que R y R₂ son tal como se han definido anteriormente, A es -OH, Cl o Z_{a1} tal como se ha definido anteriormente.

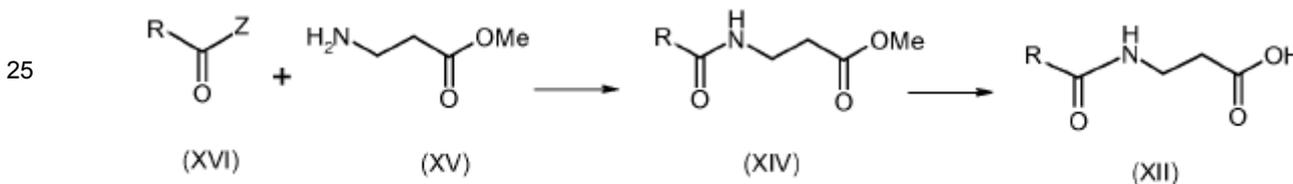
Quando A es -OH, la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, HBTU, HATU, y de una cantidad catalítica de DMAP o Sc(OTf)₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C.

15 Quando A es Cl o Z_{a1}, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como DMAP, piridina o trietilamina o K₂CO₃, Cs₂CO₃ en un disolvente aprótico/no polar tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C.

Los compuestos de fórmula (XIII) están comercialmente disponibles o son conocidos en la técnica.

20 Los compuestos de fórmula (XII) tal como se ha definido anteriormente, en la que A es Cl, o (Z_{a1}) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de fórmula (XII) tal como se ha definido anteriormente en la que A es OH.

Los compuestos de fórmula (XII), en la que A es OH y R es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse según el esquema 3 siguiente:



Esquema 3

30 mediante hidrólisis básica de los correspondientes compuestos de fórmula (XIV) que a su vez pueden prepararse, mediante procedimientos conocidos en la técnica para la formación de amidas, carbamatos o ureas, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XV) disponibles comercialmente con compuestos de fórmula (XVI) en la que:

Z es Z_a, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R es un enlace covalente único;

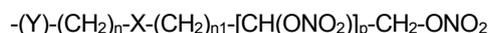
Z es Z_b, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R, es O;

Z es Z_c, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R, es NH.

35 El compuesto de fórmula (XVI) es equivalente a los compuestos (IVa,b), (VIIIa,b), (Xa,b) ya descritos.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R₁ es -O₂, en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, R es:

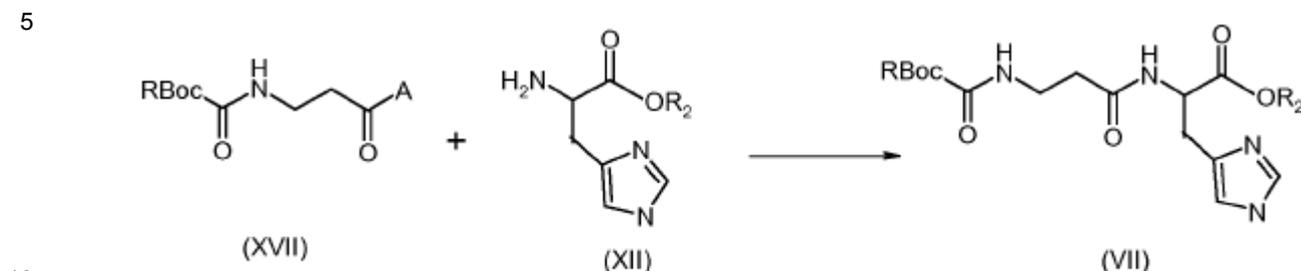
2)



40 en la que Y es tal como se ha definido anteriormente, X es NH, n, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmulas VII, en las que RBoc es RbBoc, RdBoc,

RfBoc tal como se ha definido anteriormente eliminando el grupo protector Boc tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmulas VII tal como se han definido anteriormente pueden prepararse según el Esquema 4, haciendo reaccionar un compuesto disponible comercialmente de fórmula (XII) en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente con los compuestos de fórmula (XVII) en la que A es -OH, Cl o Z_{a1} tal como se ha definido anteriormente:



Esquema 4

Los compuestos (XVII) en los que A es Cl, o (Z_{a1}) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos a partir de los Compuestos (XVII) en los que A es OH.

15 Los compuestos (XVII) en los que A es OH pueden prepararse según el Esquema 5 siguiente, mediante hidrólisis básica de compuestos (XVIII) correspondientes que a su vez pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica para la formación de amidas, carbamatos o ureas, haciendo reaccionar compuestos disponibles comercialmente de fórmula (XV) con compuestos de fórmula (XIX) en la que:

Z es Z_a, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R es un enlace covalente único;

Z es Z_b, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R, es O;

20 Z es Z_c, tal como se ha definido anteriormente, cuando Y en el radical R, es NH.

Los compuestos de fórmula (XIX) son equivalentes a los compuestos (IVc), (VIIIc), (Xc) ya descritos.

B) Los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es -OH

25 Los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R₁ es -OH, R, Y, X, n, n₁ y p son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de fórmula (I), (VIIa), (VIIb) o (VIIc), en las que R₁ es O₂, con NaOH o KOH en medio acuoso con los procedimientos conocidos en la técnica para la hidrólisis de ésteres, eliminando eventualmente el grupo protector Boc cuando está presente.

Ejemplos

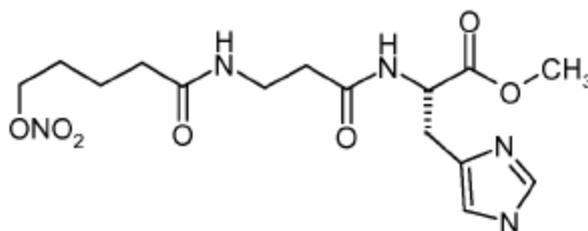
Glosario

ACN	Acetonitrilo
Cy	Ciclohexano
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EDC*HCl	Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
iPrOH	2-Propanol

MTBE	Tert-butil metil éter
RT	temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético

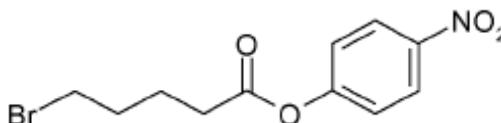
Ejemplo 1

Síntesis de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (compuesto (1))



(1)

Etapa 1: Síntesis de 5-bromopentanoato de 4-nitrofenilo

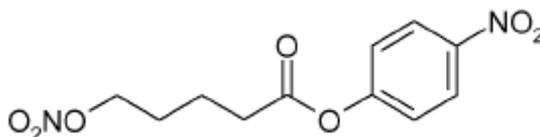


A una solución de ácido 5-bromovalérico (5 g, 27,6 mmol) y DCC (5,7 g, 27,6 mmol) en DCM (200 ml), se añadió p-nitrofenol (4,23 g, 30,4 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante la noche a RT, a continuación, el precipitado se separó mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc en ciclohexano del 5% al 50%) proporcionando 7,1 g del compuesto deseado (Rendimiento: 85%)

MS: $m/z = 303 [M+H]^+$

TLC: (Cy/EtOAc 9:1) $R_f = 0,40$

Etapa 2 Síntesis de 5-(nitrooxi)pentanoato de 4-nitrofenilo



A una solución de 5-bromopentanoato de 4-nitrofenilo (5 g, 16,6 mmol) en CH_3CN (145 ml), mantenida en la oscuridad, se añadió $AgNO_3$ (2 g, 12 mmol). La mezcla se calentó a $80^\circ C$. Después de 15 minutos, se añadió $AgNO_3$ (1 g, 6 mmol) y después de 1 hora, se añadió la última porción de $AgNO_3$ (10,25 g, 7,3 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas.

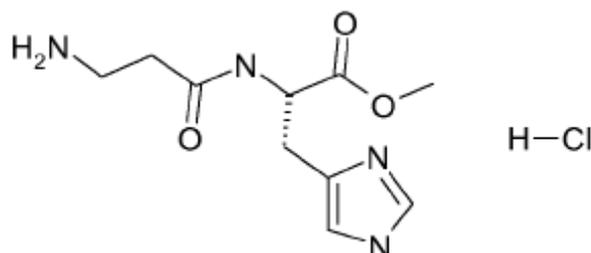
A continuación, las sales se separaron mediante filtración y el disolvente se concentró. Se añadió EtOAc al residuo y las sales se separaron de nuevo mediante filtración. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM al 100%) proporcionando 4,12 g del compuesto deseado (Rendimiento: 87%).

MS: $m/z = 285 [M+H]^+$

TLC: (DCM 100%) $R_f = 0,30$

Etapa 3 Síntesis de clorhidrato de (2S)-2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(4H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

5



10

A una suspensión de L-carnosina (3 g, 13,2 mmol) en MeOH seco (100 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota SOCl_2 (1,13 ml, 15,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la solución se sometió a reflujo durante 1 h y, a continuación, se enfrió a RT y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se trituró en DCM/MTBE 1/1 durante 2 horas a RT, se filtró y se secó en vacío para dar el producto deseado con un rendimiento cuantitativo.

MS: $m/z = 241 [M+H]^+$

Etapa 4 Síntesis de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (correspondiente al compuesto (1))

15

A una solución de 5-(nitrooxi)pentanoato de 4-nitrofenilo (2 g, 7,04 mmoles) y clorhidrato de (2S)-2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(4H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (2,2 g, 7,04 mmol) en DMF (16 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota TEA (3,2 ml, 21,12 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos y se añadió DMAP (84 mg, 0,7 mmol). La solución se agitó a RT durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (85:15 DCM: MeOH-1% de NH_4OH) proporcionando 1,8 g de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (Rendimiento: 66%).

20

MS: $m/z = 386 [M+H]^+$

TLC: (DCM/MeOH/ NH_4OH 79:20:1) $R_f = 0,55$

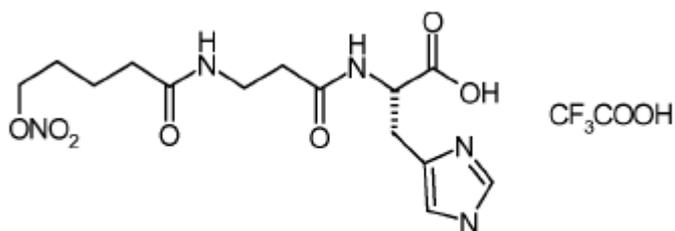
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,82 (t, $J = 5,5$, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 4,49 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,22 - 2,90 (m, 4H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 7,0$, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 4H).

25

Ejemplo 2

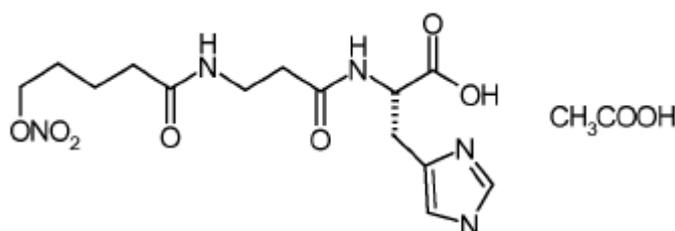
Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoico (compuesto (2a) que corresponde al compuesto (2) como 2,2,2-trifluoroacetato) y acetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoico (compuesto (2b) que corresponde al compuesto (2) como acetato)

30



(2a)

35



(2b)

40

5 A una solución de los compuestos (1) (descritos en el Ejemplo 1) (0,3 g, 0,78 mmol) en H₂O/dioxano (1:3) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una solución de KOH 2,5 M (0,9 ml, 1,44 mmol). La solución se agitó durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM e iPrOH (1%) y se purificó mediante cromatografía flash (60:40 DCM:iPrOH - 2% de ácido acético) proporcionando 89 mg del compuesto del título como acetato (2b).

MS: m/z = 372 [M+H]⁺

TLC: (DCM/iPrOH/Ácido acético 60:38:2) R_f = 0,20

10 Con el fin de obtener el derivado de trifluoroacetato (2a), una solución de los compuestos (1) (descritos en el Ejemplo 1) (0,3 g, 0,78 mmol) en H₂O/dioxano (1:3) enfriada a 0°C, se trató con una solución de KOH 2,5 M (0,9 ml, 1,44 mmol), añadida gota a gota. La solución se agitó durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM e iPrOH (1%) y se purificó mediante HPLC preparativa:

Columna: Kinetex AXIA 21,2x250 mm 5 micrómetros C18

A: H₂O 0,05% TFA

15 **B:** ACN 0,05% TFA

Flujo: 16 ml/min

Gradiente:

de 95% de A a 50% de A en 10 min.

de 50% de A a 95% de A en 2 min.

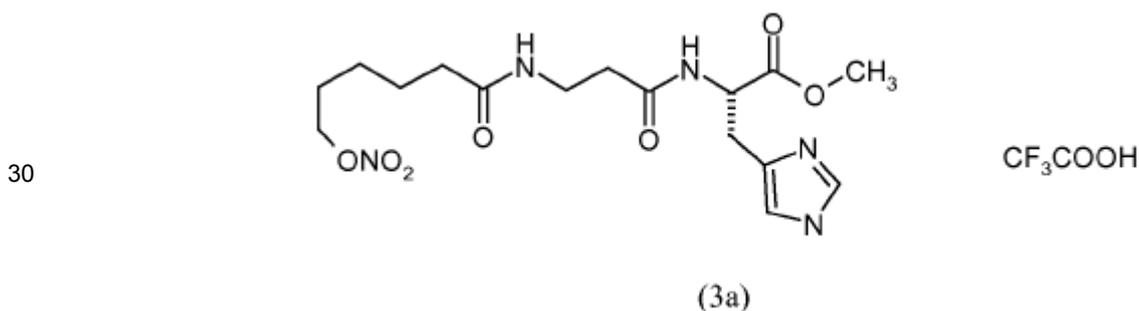
20 **Detección:** UV @ 210 nm

Obteniendo 0,100 mg del compuesto del título (2a)

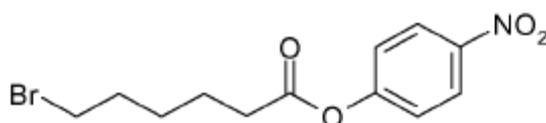
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,71-4,35 (m, 3H), 3,32 - 2,81 (m, 4H), 2,36 - 2,12 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,28 (m, 4H).

Ejemplo 3

25 Síntesis de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)2,2,2-trifluoroacetato de (S)-metilo (compuesto (3a) que corresponde al compuesto (3) como 2,2,2-trifluoroacetato)



35 Etapa 1: Síntesis de 6-bromoexanoato de 4-nitrofenilo



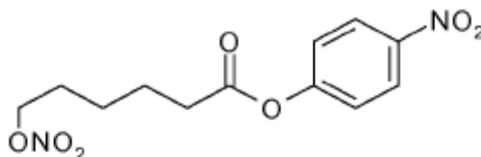
40 A una solución de ácido 6-bromoexanoico y DCC en DCM, se añadió p-nitrofenol por porción. La mezcla se agitó durante la noche a RT. El progreso se comprobó mediante TLC (Cy/AcOEt 5:5). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash (Gradiente: Cy/AcOEt 5% a 50%), dando 6-

bromoexanoato de 4-nitrofenilo (1,301 g, 80,3%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 - 8,21 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 3,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,93 (dt, J = 14,6, 6,8 Hz, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de 6-(nitrooxi)hexanoato de 4-nitrofenilo

5



10 A una solución de 6-bromohexanoato de 4-nitrofenilo (1,301 g, 4,12 mmol) en CH_3CN (30 ml), mantenida en la oscuridad, se añadió AgNO_3 (840,85 mg, 4,95 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, las sales se separaron mediante filtración y el disolvente se concentró. Se añadió EtOAc al residuo y las sales se separaron mediante filtración de nuevo. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM al 100%) proporcionando 1,2 g del 6-(nitrooxi)hexanoato de 4-nitrofenilo (Rendimiento: 97,6%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,82 (q, J = 7,7 Hz, 4H), 1,56 (td, J = 8,7, 4,1 Hz, 2H).

Etapa 3: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo

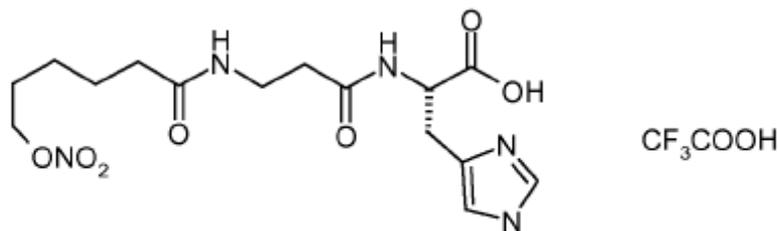
20 A una solución de 6-(nitrooxi)hexanoato de 4-nitrofenilo (Etapa 2) (656,1 g, 2,2 mmol) y clorhidrato de metil-(2S)-2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(4H-imidazol-4-il)propanoato (obtenido en el Ejemplo 1, Etapa 3) (0,538.7, 2,2 mmol) en DMF (16 ml) enfriada a 0°C , se añadió gota a gota TEA (0,306 ml, 2,2 mmol). La solución se agitó a RT durante la noche, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. A continuación, el crudo se solubilizó en agua y se purificó mediante HPLC de fase inversa. (Fase A: H_2O +TFA 0,1%; Fase B: MeOH+TFA 0,1%; Gradiente lineal t = 0: A 95%, B 5%, t = 20': 100% B, t = 25' 100% B; Flujo: 14 ml/min) proporcionando 399 mg del compuesto del título (Rendimiento: 36,5%).

25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,7, 1H), 7,80 (t, J = 5,7, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,6, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,20 - 2,89 (m, 6H), 2,33 - 2,13 (m, 2H), 2,02 (t, J = 7,3, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)propanoico (compuesto (4a) que corresponde al compuesto (4) como 2,2,2-trifluoroacetato)

30



35

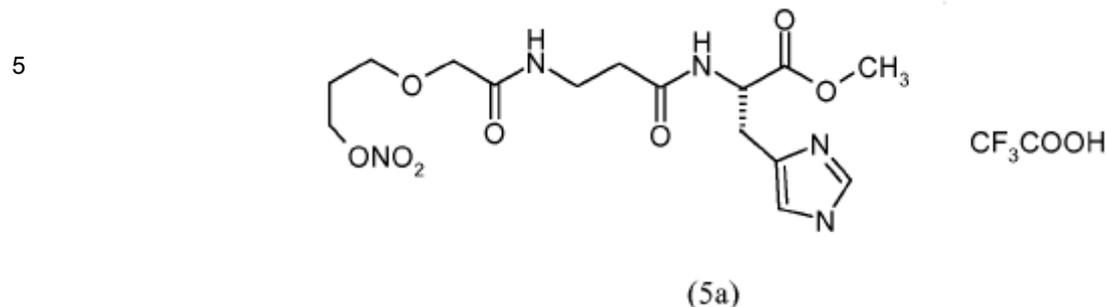
(4a)

40 A una solución de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (Ejemplo 3) (150 mg, 0,302 mmol) en dioxano/ H_2O (3:1) enfriada a 0°C , se añadió gota a gota una solución de KOH (2,5 N, 0,41 ml). La solución se dejó reaccionar durante 3,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la solución se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl conc. A pH = 2 y el dioxano se evaporó a presión reducida. A continuación, el crudo se purificó con HPLC de fase inversa. A continuación, el crudo se purificó con HPLC de fase inversa. (Fase A: H_2O +TFA 0,1%; Fase B: MeOH+TFA 0,1%; Gradiente lineal t = 0: a 95%, B 5%, t = 20': 100% B, t = 25' 100% B; Flujo: 14 ml/min) proporcionando el compuesto del título (76 mg, 52%).

45 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,1, 1H), 7,77 (t, J = 5,7, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,65 - 4,40 (m, 3H), 3,26 - 2,83 (m, 4H), 2,35 - 2,11 (m, 2H), 2,02 (t, J = 7,3, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,16 (m, 2H).

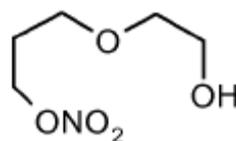
Ejemplo 5

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (compuesto 5a) que corresponde al compuesto (5) como 2,2,2-trifluoroacetato)



10

Etapas 1: Síntesis de nitrato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo



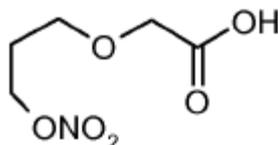
15

Se enfrió etilenglicol (4 g, 37,7 mmol) en DCM (200 ml) a -30°C y se añadió, gota a gota, una mezcla de HNO_3 (10,6 ml, 37,7 mmol) en anhídrido acético (10,7 ml), bajo agitación vigorosa. La mezcla se dejó reaccionar a -30°C durante 2 h. El crudo se vertió sobre hielo y se diluyó con AcOEt. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 , H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar aceite rojizo, que contenía nitrato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (2,28 g, 40%) que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,69 - 4,59 (m, 2H), 3,85 - 3,66 (m, 4H), 3,61 (dd, $J = 5,2, 3,8$ Hz, 2H).

Etapas 2: Síntesis de ácido 2-(2-(nitrooxi)etoxi)acético



25

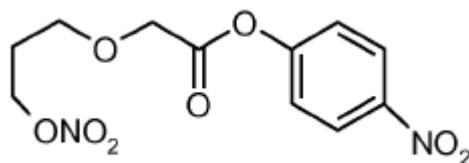
A una solución de nitrato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (Etapa 1) (1 g, 6,6 mmol) en acetona (25 ml), enfriada a 0°C , se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (8 ml), NaBr (276,9 mg, 2,64 mmol) y TEMPO (206 mg, 1,32 mmol). Se añadió ácido tricloroisocianúrico (3,1 g, 13,2 mmol) en porciones. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 10 ml de isopropanol. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y el precipitado se separó mediante filtración y el disolvente se concentró. El residuo se basificó con NaOH 2M ($\text{pH} \approx 12$) y se lavó dos veces con EtOAc. A la fase acuosa se añadió HCl conc. hasta que $\text{pH} = 2-3$ y, a continuación, se extrajo con EtOAc (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (875 mg, 80,3%) como aceite de color amarillo pálido.

30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,71 - 4,62 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H).

35

Etapas 3: Síntesis de 2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetato de 4-nitrofenilo



5

A una solución de ácido 2-(2-(nitrooxi)etoxi)acético (Etapa 2) (875 mg, 5,3 mmol) y DCC (1,093 g, 5,3 mmol) en DCM, se añadió p-nitrofenol (811 mg, 5,83 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante la noche a RT. A continuación, la mezcla se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: Cy/AcOEt 5% a 50%) dando el compuesto del título (1,43 g, 94,3%).

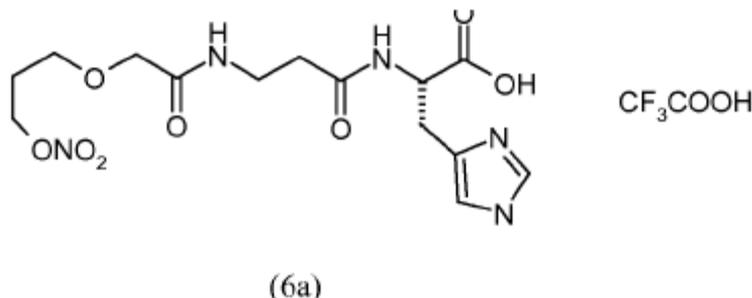
10 Etapa 4: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo

15 Una solución de 2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetato de 4-nitrofenilo (251,8 mg, 0,88 mmol) (Etapa 3) y (2S)-2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(4H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (211,42 mg, 0,88 mmol) (preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,097 ml, 0,88 mmol) hasta pH 7-8. La solución se agitó durante la noche a RT. A continuación, el crudo se evaporó, se solubilizó en agua y se purificó con HPLC de fase inversa (Fase A: H₂O+TFA 0,1%; Fase B: MeOH+TFA 0,1%; Gradiente lineal t = 0: A 95%, B 5%, t = 20': 100% B, t = 25' 100% B; Flujo: 14 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 43,5%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,8, 1H), 7,73 (t, J = 5,7, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,82 - 4,49 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,58 (s, J = 21,8, 3H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 2,90 (m, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 2H).

20 Ejemplo 6

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoico (compuesto 6a) que corresponde al compuesto (6) como 2,2,2 -trifluoroacetato



25

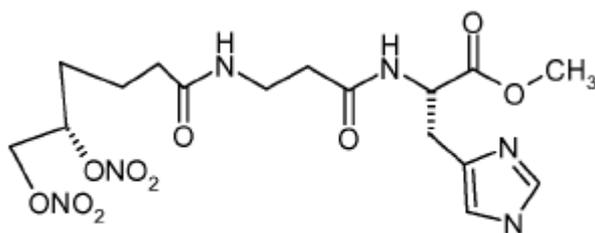
30 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (Ejemplo 5) siguiendo el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 2 y 4.

El crudo se purificó con HPLC de fase inversa (Fase A: H₂O+TFA 0,1%; Fase B: MeOH+TFA 0,1%; Gradiente lineal t = 0: A 95%, B 5%, t = 20': 100% B, t = 25' 100% B; Flujo: 14 ml/min) proporcionando el compuesto del título (70 mg, 47,6%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,76-7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,27 (m, 2H).

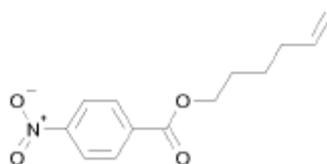
35 Ejemplo 7

Síntesis de 2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (correspondiente al compuesto (9) isómero (S))



(9)

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

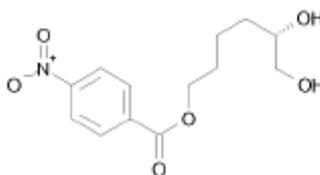


A una solución agitada de hex-5-enol (21,25 g, 200 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (37,11 g, 200 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (28 ml, 200 mmoles). La reacción se agitó a RT durante 4 h y se lavó con agua, HCl 1 M, agua y salmuera. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite crudo que se trató con n-hexano para dar un sólido que se separó mediante filtración. El licor madre se evaporó para dar el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo (41 g, 82%).

MS: $m/z = 250 [M+H]^+$

TLC: DCM 100% $R_f = 0.4$

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



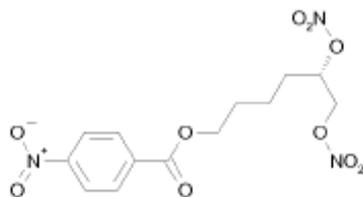
Una solución agitada de AD-Mix α (50 g) en una mezcla tBuOH/H₂O (227 ml cada una) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió a 4°C. Después de 15 min, se añadió 4-nitrobenzoato de hex-5-enilo (Etapa 1) (8,8 g, 35,5 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 4°C. A continuación, se añadió acetato de etilo (200 ml) y se siguió con una adición cuidadosa de metabisulfito sódico (12 g). La reacción se dejó durante 30 min a 4°C y, a continuación, se trató con agua (200 ml). La capa orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron para dar un sólido blanco (9,7 g, 97%).

El residuo se disolvió en éter dietílico (100 ml) y se agitó durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,1 g, 84%).

MS: $284 [M+H]^+$

TLC: (DCM/MeOH-0,5%) $R_f = 0,36$

Etapa 3: Síntesis de 4-nitrobenzoato de (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo



5

A una solución agitada y humeante de ácido nítrico (3,6 ml, 88 mmol, 5 eq) en diclorometano (3 ml) a 0°C, se añadió anhídrido acético (13,7 ml) y después de 10 minutos de agitación, se añadió una solución de 4-nitrobenzoato de (5S)-5,6-dihidroxihexilo (Etapa 2) (5 g, 17,6 mmol) en diclorometano (2 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 60 min. A continuación, la mezcla en bruto se vertió sobre hielo y la capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (6,4 g, 99%). El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

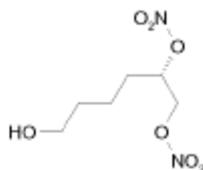
10

MS: 374 [M+H]⁺

TLC: (DCM 100%) R_f = 0,37

Etapa 4: Síntesis de nitrato de (2S)-6-hidroxi-2-(nitrooxi)hexilo

15



20

A una solución agitada de 4-nitrobenzoato de (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (Etapa 3) (7,4 g, 19,82 mmol) en una mezcla 1/1 de etanol/THF (33 ml de cada uno) a 0°C, se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (19,8 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 uno) y se extrajo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (sistema de gradiente de 4/6 de acetato de etilo/Cy a 60/40 de acetato de etilo/Cy) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,1 g, 92%).

25

TLC: (EtOAc/Cy-50%) R_f = 0,31

Etapa 5: Síntesis de ácido (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanoico

30

A una solución de nitrato de (2S)-6-hidroxi-2-(nitrooxi)hexilo (Etapa 4) (3 g, 13,4 mmol) y peryodato sódico (8,4 g, 40,2 mmol) en CHCl₃, ACN, H₂O (1:1:1), se añadió óxido de rutenio (IV) (180 mg, 1,34 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a RT, el precipitado se separó mediante filtración y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc en ciclohexano del 5% al 50%) proporcionando 2,4 g de ácido (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanoico (Rendimiento: 75%)

TLC: (DCM/MeOH-0,5%) R_f = 0,34

35

Etapa 6: Síntesis de 2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (correspondiente al compuesto 9), isómero (S))

40

A una solución de ácido (5S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanoico (2,4 g, 10 mmol) y metil-(2S)-2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(4H-imidazol-4-il)propanoato (Ejemplo 1, Etapa 3) (3,1 g, 10 mmol) en DMF (40 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota TEA (5,5 ml, 40 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos, se añadieron EDC·HCl (1,91 g, 10 mmol) y DMAP (1,22 g, 10 mmol). La solución se agitó a RT durante la noche, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80:20 DCM:MeOH-1% de NH₄OH), proporcionando 1,9 g del 2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (Rendimiento: 41%).

MS: m/z = 461 [M+H]⁺

TLC: (DCM/MeOH/NH₄OH 79:20:1) R_f = 0,40

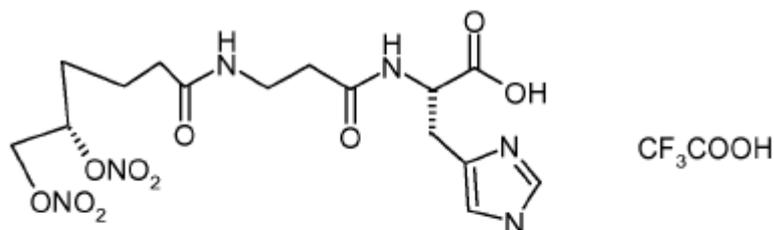
45

¹H RMN (600 MHz, cd3od) δ 7,61 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m,

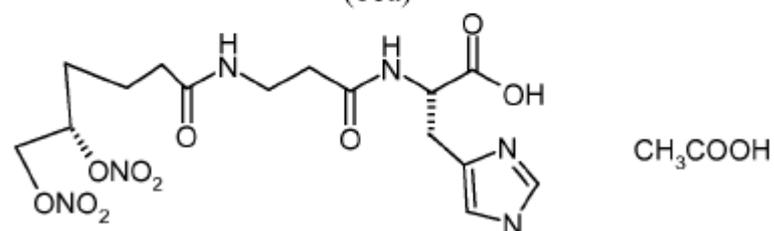
2H), 1,82 -1,66 (m, 4H).

Ejemplo 8

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (10a) que corresponde al compuesto (10), isómero (S), 2,2,2-trifluoroacetato) y acetato de ácido (S)-2-(3-(S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto (10b) que corresponde al compuesto (10), isómero (S), acetato)



(10a)



(10b)

A una solución de 2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (Ejemplo 7) (0,6 g, 1,3 mmol) en H₂O/dioxano (1:3) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una solución de KOH 2,5 M (1,5 ml, 3,9 mmoles). La solución se agitó durante 1 hora y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo se disolvió en DCM/agua, a continuación, se añadió HCl hasta pH 1-2 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se solubilizó en DCM e iPrOH (1%) y se purificó mediante cromatografía flash (50:40 DCM:iPrOH-2% de ácido acético) proporcionando 400 mg de acetato de ácido (S)-2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (10b) (Rendimiento: 69%).

A partir de 150 mg de (10b) se obtuvieron 110 mg de (10a) mediante HPLC preparativa según las condiciones siguientes:

Columna: Kinetex AXIA 21,2x250 mm 5 micrómetros C18

A: H₂O 0,05% de TFA

B: ACN 0,05% de TFA

Flujo: 16 ml/min.

Gradiente:

del 95% de A al 50% de A en 10 min.

del 50% de A al 95% de A en 2 min.

iso 95% de A durante 3 min.

Detección UV @ 210 nm

MS: m/z = 447 [M+H]⁺

¹H NMR (600 MHz, d₂o) δ 8,49 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,96 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 9

Actividad reductora de presión intraocular (IOP) en aumento de IOP inducido por solución salina inducida hipertónica en conejos

5 El presente estudio evaluó el efecto reductor de presión intraocular de aplicaciones individuales de dos compuestos de la invención (compuesto (1a) y compuesto (4a)) y dos compuestos de referencia a las mismas concentraciones y en conejos con aumento de IOP inducido.

Compuestos ensayados

El compuesto (1a) es clorhidrato de (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido) propanoato y se preparó a partir del compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1 y ácido clorhídrico mediante procedimientos conocidos. El compuesto (4a): se preparó tal como se describe en (Ejemplo 4)

10 Se ensayaron Timolol y 5-ISMN como compuestos de referencia

Timolol es un fármaco usado comúnmente para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular. El mononitrato de isosorbida (5-ISMN) es un fármaco donador de óxido nítrico de uso común.

En los experimentos, se usaron conejos macho blancos de Nueva Zelanda con un peso de 1,8-2,0 Kg.

15 El aumento transitorio en la PIO fue inducido mediante la inyección de 0,1 ml de solución salina hipertónica (5%) en el vítreo, de manera bilateral (Krauss et al., 2011, Orihashi et al., 2005).

20 La PIO se midió usando un dispositivo Tono-Pen XL antes de la inyección salina hipertónica (basal) y a los 30, 60, 120 y 240 minutos después. Se instiló vehículo (5% de cremophor-EL, 0,3% de DMSO, 0,2 mg/ml de cloruro de benzalconio en PBS pH 6,0) o compuesto (1,0%) como gotas para los ojos inmediatamente después de la inyección salina hipertónica. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. El vehículo y los compuestos 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.

25 Los resultados se presentan en la Tabla 1 y se expresan como cambio de PIO (a los 60, 120 y 240 minutos después de la administración tópica) frente al vehículo y frente a la PIO a nivel basal antes de la inyección salina hipertónica. La aplicación única del compuesto (1a) y (4a) dio como resultado una reducción significativa de la PIO en comparación con ISMN y timolol.

Los resultados del experimento mostraron que 4 horas después de la instilación los compuestos de la invención mantenían su actividad hipotensora ocular y el efecto de reducción de la IOP en los grupos tratados con los compuestos de la invención era mayor que en los grupos tratados con timolol y 5-ISMN, demostrando un prolongado efecto de reducción de la PIO de los compuestos de la invención con respecto a los compuestos de referencia.

30 Los resultados experimentales revelaron que se obtuvieron un potente efecto hipotensor ocular y una acción prolongada mediante el uso de los compuestos de la invención.

Tabla 1: Reducción de la presión intraocular (PIO) en el aumento de la PIO inducido por solución salina hipertónica en conejos			
Compuesto de ensayo (conc. 1%)	Cambio de IOP (mmHg)		
	60 minutos	120 minutos	240 minutos
Compuesto (1a)	-11,4 ± 0,8	-12,9 ± 0,4	-7,4 ± 0,5
Compuesto (4a)	-7,6 ± 1,6	-9,0 ± 1,2	-5,3 ± 0,6
ISMN	-0,7 ± 2,9	-6,6 ± 1,8	-1,2 ± 1,3
Timolol	-5,7 ± 1,4	-8,4 ± 1,2	0,2 ± 1,2

Actividad reductora de la presión intraocular (PIO) en conejos blancos de Nueva Zelanda normotensos oculares

El presente estudio evaluó el efecto de disminución de la presión intraocular de larga duración de una aplicación única de dos compuestos de la invención (compuesto (1a) y compuesto (4a)) con respecto a un compuesto de la técnica anterior, en un modelo animal normotenso ocular (conejo) a las mismas concentraciones.

5 Compuestos ensayados

El compuesto (1a) es clorhidrato de (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido) propanoato y se preparó a partir del compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1 y ácido clorhídrico mediante procedimientos conocidos.

Compuesto (4a): se preparó tal como se ha descrito en (Ejemplo 4)

10 El compuesto de la técnica anterior es 2,2,2-trifluoracetato de dinitrato de (R)-3-((S)-2-(3-aminopropanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamido)propano-1,2-diilo (compuesto de referencia) y se describe en M. Bertinaria et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (2012) 103 - 112.

En los experimentos, se usaron conejos macho blancos de Nueva Zelanda (NZW) de 1,8-2,0 Kg.

15 La PIO se midió usando un neumatonómetro 30 CLASSICTM antes de la aplicación tópica (basal) y un punto temporal diferente (30, 60, 120, 240 y 300 min) después. El vehículo (5% de cremophor-EL, 0,3% de DMSO, 0,2 mg/ml de bac en PBS pH 6,0) o el compuesto de la invención se instiló como gotas para los ojos en la cavidad conjuntiva. Los ojos fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. 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 2 y se expresan como cambio de PIO (60, 120, 180 y 240 minutos después de la administración tópica) frente al vehículo y frente a la PIO a nivel basal.

20 Una aplicación única del compuesto (1a) y del compuesto (4a) da como resultado una reducción de la PIO significativamente más larga en comparación con el compuesto de referencia.

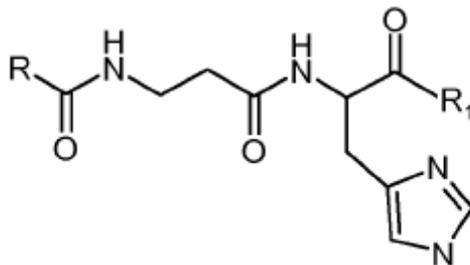
Los resultados del experimento revelaron que los compuestos de la invención mostraron un efecto de reducción de la IOP más alto y prolongado con respecto al compuesto de referencia.

Tabla 2: Actividad reductora de la presión intraocular (IOP) en conejos normotensos oculares				
Compuesto de ensayo (1%)	Cambio de la IOP (mmHg)			
	60 minutos	120 minutos	180 minutos	240 minutos
Compuesto (1a)	-1,2 ± 1,0	-1,5 ± 0,9	-1,9 ± 0,9	-1,7 ± 1,2
Compuesto (ra)	-1,6 ± 0,4	-1,5 ± 0,6	-1,4 ± 0,6	-0,9 ± 0,6
Compuesto de referencia	-0,8 ± 0,6	-0,3 ± 0,4	-0,2 ± 0,4	-0,05 ± 0,6

25

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de carnosina de fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

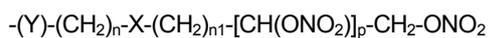
5

10 en la que R es:

1)



2)



15 en las que:

Y es O, NH o un enlace simple covalente;

n es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4; con la condición de que en la fórmula 2) cuando Y es O o NH, entonces n no es 1;

n₁ es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4;

20 p es 0 o 1;

X es O, NH o S;

R₁ es OH, -OR₂, -NH₂, -NHR₂, en las que R₂ es alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado.

2. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y es un enlace sencillo covalente y X es O.

3. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y es un enlace sencillo covalente y R₁ es OH.

25 4. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 3, en la que R es

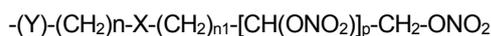
1)



5. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 3, en la que R es

2)

30



y X es O.

6. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y es un enlace sencillo covalente y R₁ es -OCH₃.

7. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 6, en la que R es

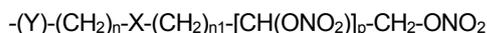
35

1)



8. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 6, en la que R es

2)



y X es O.

5 9. Análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que p es 0.

10. Análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que p es 1.

11. Análogo de carnosina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la carnosina es L-carnosina.

12. Análogo de carnosina de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en:

- 10 (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoato (compuesto (1));
 Clorhidrato de (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoato (compuesto 1a);
 Ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoico (compuesto (2));
 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(5-(nitrooxi)pentanamido)propanamido)propanoico (compuesto (2a));
- 15 (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido) (compuesto (3));
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido) (compuesto (3a));
 Ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)propanoico (a compuesto (4));
 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(6-(nitrooxi)hexanamido)propanamido)propanoico (compuesto (4a));
- 20 (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoato (compuesto (5));
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-metil-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoato (compuesto (5a));
 Ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoico (compuesto (6));
 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(2-(2-(nitrooxi)etoxi)acetamido)propanamido)propanoico (compuesto (6a));
- 25 2-(3-(2-((S)-2,3-bis(nitrooxi)propoxi)acetamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (compuesto 7)
 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(3-(2-((S)-2,3-bis(nitrooxi)propoxi)acetamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (compuesto 7a) ácido (S)-2-(3-(2-((S)-2,3-bis(nitrooxi)propoxi)acetamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto 8)
- 30 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-2-(3-(2-((S)-2,3-bis(nitrooxi)propoxi)acetamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto 8a) 2-(3-((5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (compuesto (9));
 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (compuesto (9a));
- 35 Ácido (S)-2-(3-((5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto (10));
 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (S)-2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto (10a)).
- 40 Acetato de ácido (S)-2-(3-((S)-5,6-bis(nitrooxi)hexanamido)propanamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (compuesto (10b)).

13. Una composición que comprende un análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a

12 y al menos otro ingrediente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en un agonista alfa adrenérgico, un bloqueador beta, un inhibidor de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, fármacos anti-inflamatorios esteroideos.

14. Análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento.

5 15. Análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo e hipertensión ocular.

16. Análogo de carnosina según la reivindicación 12, para su uso como medicamento.

17. Análogo de carnosina según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de glaucoma hipertensivo, glaucoma normotensivo e hipertensión ocular.

10 18. Formulación farmacéutica que comprende al menos un análogo de carnosina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o un vehículo oftálmicamente aceptable.

19. Formulación farmacéutica que comprende al menos una composición según la reivindicación 13 y al menos un componente oftálmicamente aceptable y/o un vehículo oftálmicamente aceptable.