

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 055**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 16161922 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3053576**

54 Título: **Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para reducir la presión intraocular**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383370 P

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

01.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

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

ES 2 684 055 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para reducir la presión intraocular

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, como se define en las reivindicaciones.

2. Sumario de la técnica relacionada

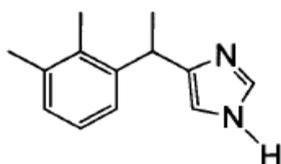
Se han caracterizado tres receptores alfa-1 y tres alfa-2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

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

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

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

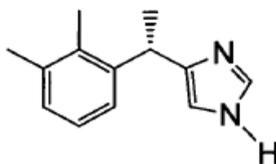
Kavanagh *et al.* describen [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4), 152-3.



Medetomidina

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

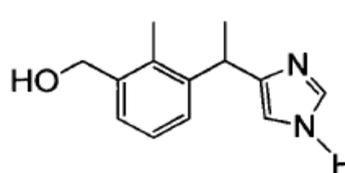
CAS 86347-14-0



Dexmedetomidina

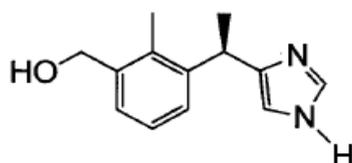
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol

CAS 189255-79-6



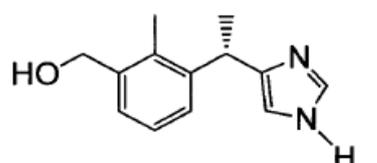
3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 128366-50-7



(R)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 1240244-32-9



(S)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 189255-79-6

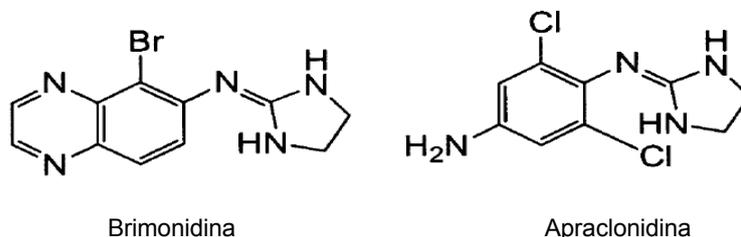
El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe por Salonen, *et al.* en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en Xenobiotica (1990), 20(5), 471-80.

La solicitud internacional PCT WO 2010093930 A1 divulga [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

5 Sumario de la invención

Se han caracterizado tres receptores alfa 1 y tres alfa 2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos 2 receptores alfa provoca respuestas fisiológicas y tiene acciones terapéuticas útiles.

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos desempeñan una función clave en la modulación de la formación de humor acuoso y facilitan el flujo de salida acuoso; como resultado, estos compuestos reducen la presión intraocular (IOP) en pacientes glaucomatosos. Actualmente se recetan dos fármacos para pacientes con glaucoma, apraclonidina (Iopidine® disponible de Alcon Pharmaceuticals) y brimonidina (Alphagan P® disponible de Allergan, Inc.). Aunque estos fármacos son eficaces en la reducción de la presión intraocular elevada, Alphagan P® es el único fármaco alfa-2 adrenérgico aprobado para el tratamiento crónico de glaucoma, pero pierde efecto a lo largo del día y debe usarse 2-3 veces al día, mientras que Iopidine® sólo está aprobado para el control a corto plazo de la IOP. Teniendo en cuenta la población de pacientes con glaucoma de edad avanzada, una frecuencia de dosificación de 3 veces al día está alejada de lo óptimo y puede dar como resultado un mal cumplimiento del paciente.



La presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, se libera el compuesto original, [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o composiciones farmacéuticas que los contienen. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster del compuesto original, se libera el metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o composiciones farmacéuticas que los contienen. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, el compuesto original, (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, se libera para actuar como modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

45 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra que el compuesto éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido isobutírico (compuesto 1) tiene una eficacia igual o comparable a Alphagan P® y tiene una duración de la presión intraocular más prolongada que Alphagan P®.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como agonistas de alfa-2 con utilidad terapéutica.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende, consiste esencialmente o consiste

en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como agonistas alfa-2 con utilidad terapéutica. Tras la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster se libera el compuesto original, metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un paciente que lo necesita, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus enantiómeros, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente lo que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus enantiómeros o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el ojo afectado de dicho paciente, como una única dosis, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

El término "de referencia", como se usa en el presente documento, se refiere a la medición de la presión intraocular tomada para el ojo sin tratar.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente humano.

En todavía un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus enantiómeros o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ojo afectado de dicho paciente, una o dos veces al día, preferentemente una vez al día, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia, a lo largo de todo el día.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (S) [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ojo afectado de dicho paciente, como una única dosis, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y más preferentemente al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

En todavía un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de (S) [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ojo afectado de dicho paciente, una o dos veces al día, preferentemente una vez al día, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia, a lo largo de todo el día.

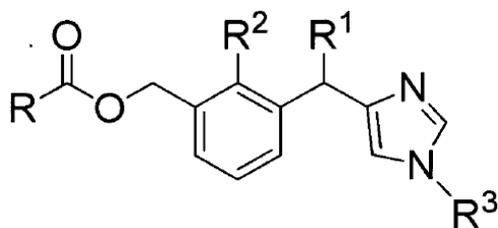
En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (R) [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ojo afectado de dicho paciente, como una única dosis, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión

intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y más preferentemente al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

En todavía un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de ésteres de (R) [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ojo afectado de dicho paciente, una o dos veces al día, preferentemente una vez al día, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia, a lo largo de todo el día.

Con frecuencia se hace referencia a los "profármacos" mediante la expresión "derivados metabólicamente escindibles", que se refiere a formas de compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto original según la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Por tanto, los profármacos son compuestos que portan grupos que se eliminan mediante biotransformación antes de mostrar su acción farmacológica. Estos grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* a partir del compuesto que los porta, compuesto que, después de la escisión, sigue siendo o se vuelve farmacológicamente activo. Estos grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida por los expertos de la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo y similares), arilo carbocíclico no sustituido y sustituido (como benzoilo, benzoilo sustituido y 1 y 2-naftailo), alcoxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialquilsililo (como trimetil y trietil-sililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y similares. Los compuestos que portan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como consecuencia de una solubilidad aumentada y/o una tasa de absorción conferida al compuesto original debido a la presencia del grupo metabólicamente escindible. (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

En un aspecto, la invención se refiere por tanto a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula I

en la que

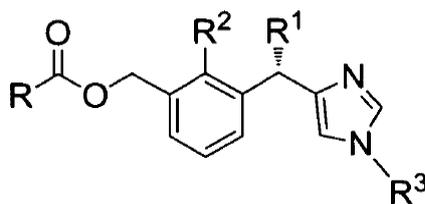
R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

En un aspecto preferido, la invención se refiere por tanto a una composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula II

5 en la que

R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

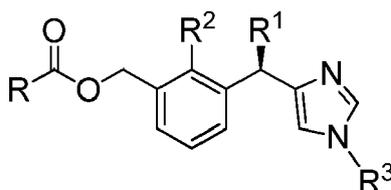
10

R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

15 En otro aspecto, la invención se refiere por tanto a la composición para su uso en la reducción de la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20



Fórmula III

25 en la que

R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

30

R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

35 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario.

40 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente 1-8 átomos de carbono y, más preferentemente, 1-4 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos amino, grupos arilo, halógenos. Un grupo metileno (-CH₂-) puede sustituirse por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, iso-hexilo, 3-metil-butilo, 2-amino-N-isobutil-acetamida, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, metilfenilo, 2-amino-3-metil-butanamida-N-2-metil-1-propilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo.

45 El término "heterociclo" como se usa en el presente documento se define como un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo,

50

quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

5 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, como fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar
10 opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo o naftilo.

El término "H", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de hidrógeno.

15 El término "O", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de oxígeno.

El término "S", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de azufre.

20 El término "N", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH- o -NHC(O)-.

25 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C=O.

30 El término "carboxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O- o -OC(O)-.

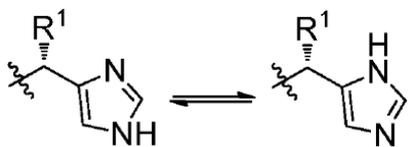
Generalmente R¹ es H o alquilo C₁₋₃. Preferentemente R¹ es alquilo C₁₋₃. Lo más preferentemente, R¹ es metilo.

Generalmente, R² es H o alquilo C₁₋₃. Preferentemente, R² es alquilo C₁₋₃. Lo más preferentemente, R² es metilo.

35 Generalmente, R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo. Preferentemente, R³ es H, fenilo o alquilo C₁₋₁₀. Lo más preferentemente, R³ es H.

40 Generalmente, R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo. Preferentemente, R es metilo, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, fenilo, 2-amino-1-feniletilo, 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-prop-1-ilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo o 2-(2-amino-acetilamino)-2-metil-prop-1-ilo. Lo más preferentemente, los grupos R son terc-butilo o iso-propilo.

45 Como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente documento pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto. Lo que sigue es un ejemplo de tautomerización que se puede producir en los compuestos descritos en el presente documento:



50 Los compuestos de la invención son:

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

55 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido benzoico;

60 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico;

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

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

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

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

10

Los productos intermedios de la invención son:

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

15 éster 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

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

20

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

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

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

25 éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

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

30 éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

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

35

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

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

40

Algunos compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración (R) o (S), dicha notación (R) y (S) se usa en correspondencia con las normas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

45

Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no está explícitamente indicado en la fórmula anterior, se pretende que estas formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

50 Los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III y sus sales pueden estar en forma de un solvato, lo cual está incluido dentro del alcance de la presente invención. Estos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales de bases o ácidos no tóxicas terapéuticamente activas, que pueden ser capaces de formar los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III que se produce en su forma libre como una base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, poli(ácido glutámico), ácido nafataleno-sulfónico, ácido nafataleno-disulfónico y ácido poli(galacturónico) así como sales de base como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos como sodio, potasio y calcio y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

65

Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo específicamente, pero sin limitarse a, las sales de amonio cuaternario de fórmula -NY⁺Z⁻, en la que Y es hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión incluyendo, pero sin limitarse a, cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandelato, benzoato y difenilacetato).

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en la que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como principio activo, mezclados con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables y no tóxicos habituales para comprimidos, granulados, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso por vía oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes como menta, aceite de gaulteria o cerezas, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse mediante métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga y (4) agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos las formulaciones para un uso por vía oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para estos fines se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se producen de forma natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc. o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares según se requiera.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la aplicación terapéutica. La presente invención también se refiere al método para fabricar un medicamento destinado a una aplicación terapéutica en el que se usa un compuesto que tiene la fórmula I, fórmula II o fórmula III generales o un derivado o sal farmacéuticamente activo del mismo.

Debido a que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a la intensidad de los síntomas y

5 cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del médico. Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similar, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin
10 excepción, los modos de administración transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, a través de implantes, intratecal, intravítreo, tópica en los ojos, parte posterior de los ojos, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. La cantidad real de compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado la determinada un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, como la gravedad del estado, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del estado y la vía de administración. Adicionalmente, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un período de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

15 Los profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de diferentes vías incluyendo, pero sin limitarse a, colirios tópicos, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones como un granulado, suspensión, gel de liberación lenta, o dispositivos de administración sostenida como cualquier sistema de administración de fármacos (DDS) adecuado conocido en la técnica. Aunque se prefiere la administración tópica, este compuesto también se puede usar en un implante
20 intraocular, como se describe en la patente estadounidense 7.931.909. Estos implantes intraoculares biocompatibles incluyen profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y un polímero asociado con profármacos de ésteres de [3-(1-(7H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para facilitar su liberación en un ojo
25 durante un período de tiempo prolongado. En la técnica se conocen bien formulaciones oftálmicas de productos farmacológicos y se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20050059583, n.º 20050277584, patente estadounidense n.º 7.297.679 y n.º 200700159691; y patentes estadounidenses n.ºs 5.474.979 y 6.582.718. Los profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol pueden formularse con componentes potenciadores de la eficacia como se divulga en la patente estadounidense número 7.491.383 B2.

35 En una composición para su uso de la invención, dicha presión intraocular se reduce durante al menos ocho (8) horas posteriores a la administración.

En una composición para su uso preferida de la invención, dicha presión intraocular se reduce durante al menos diez (10) horas posteriores a la administración.

40 En una composición para su uso más preferida de la invención, dicha presión intraocular se reduce durante al menos doce (12) horas posteriores a la administración.

45 En la composición para su uso según la presente invención, la composición que se usa, como una única dosis, para reducir la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y, preferentemente, al menos diez (10) horas y, más preferentemente, durante al menos doce (12) horas, puede comprender desde el 0,0005 hasta el 5 por ciento, preferentemente desde el 0,005 hasta el 2 por ciento, más preferentemente desde el 0,05 hasta el 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En otro aspecto de la invención, la composición para su uso según la presente invención, la composición que se usa, como una única dosis, para reducir la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, durante al menos doce (12) horas, puede comprender desde el 0,01 hasta el 5 por ciento, preferentemente desde el 0,01 hasta el 2 por ciento, más preferentemente desde el 0,05 hasta el 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto de la invención la composición para su uso según la presente invención, la composición que se usa, como una única dosis, para reducir la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y, preferentemente, al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, puede comprender desde el 0,01 hasta el 5 por ciento, preferentemente desde el 0,01 hasta el 2 por ciento, más preferentemente desde el 0,05 hasta el 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 En la formación de composiciones para una administración por vía tópica, las composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente como una disolución en agua a un pH de 5,5 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 6,9. Dicha composición se formula preferentemente como colirios adecuados para una administración por vía tópica. Aunque el régimen exacto se deja a la discreción del médico, se recomienda que la disolución se aplique por vía
65

tópica colocando una gota en cada ojo una o dos veces, preferentemente una vez al día. Otros componentes que pueden ser deseables para su uso en las preparaciones oftálmicas usadas en el método de la presente invención incluyen conservantes, codisolventes y agentes para conferir viscosidad; cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de magnesio hexahidratado, ácido bórico y borato de sodio decahidratado (como agentes tamponantes) y agua purificada (Clinical ocular pharmacology por Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus, 2008, pág. 266). Por tanto, se requieren conservantes para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: complejo de oxiclora estabilizado (comercializado con la marca registrada Purite™), dióxido de cloro estabilizado, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil-parabeno, propil-parabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica (Review of Ophtalmology, Junio 2001, Robert Noecker, MD). Un efecto secundario común de estos conservantes es el escozor.

De forma típica, para las composiciones utilizadas en el método de la presente invención, la concentración eficaz del conservante oscilará entre el 0,001% y el 1%, preferentemente entre el 0,01 y el 0,5% en peso. En particular, el complejo de oxiclora estabilizado (Purite®) oscilará entre el 0,001 y el 0,01% en peso.

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Estos codisolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic® F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina, Solutol u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Normalmente, estos codisolventes se emplean a un nivel de desde el 0,01% hasta el 2% en peso.

Puede ser deseable una viscosidad aumentada por encima de las disoluciones acuosas simples para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o mejorar de otro modo la formulación oftálmica. Estos agentes para conferir viscosidad incluyen como ejemplos poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Estos agentes se emplean normalmente a un nivel de desde el 0,01% hasta el 2% en peso.

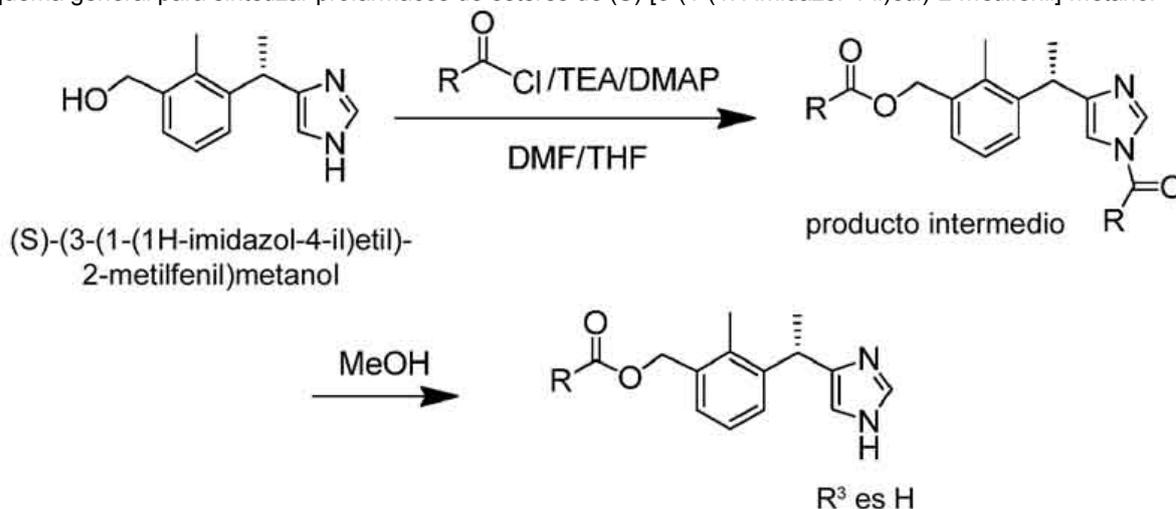
Las siguientes formulaciones son composiciones oftálmicas representativas de la invención para su uso por vía tópica cuando están indicadas para tratar la presión intraocular elevada asociada al glaucoma. En un ejemplo, la base libre de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o la base libre de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o la base libre de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se disolvió en agua destilada estéril, se añadió ácido clorhídrico y se formó la sal de clorhidrato del compuesto *in situ*. La disolución se valoró con hidróxido de sodio hasta que el pH de la disolución alcanzó 8,0. La concentración final de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol es del 1% en peso. En otro ejemplo, la base libre de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, la base libre de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o la base libre de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se disolvió en agua destilada estéril con ácido bórico, cloruro de benzalconio y glicerina.

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

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos que tienen la fórmula I, fórmula II o fórmula III generales.

El esquema de síntesis expuesto a continuación ilustra cómo se pueden preparar compuestos según la invención. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar rutinariamente el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la fórmula I, fórmula II o fórmula III.

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



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

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

15 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y explicativas. Como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

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

25 Los siguientes ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no se pretende, ni deben interpretarse, que limiten la invención en modo alguno. Los nombres de la IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con la versión 8 de ACD.

30 A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

35 Los espectros de RMN se registraron en un dispositivo Varian de 300 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm en referencia al TMS interno o a la señal de disolvente residual.

40 Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquirieron de distribuidores de productos químicos como Signa Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo, algunos productos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon internamente siguiendo procedimientos conocidos.

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía de columna ultrarrápida.

45 En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
MeOH	metanol
CD ₃ OD	metanol deuterado

NH ₃	amoníaco
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
DMF	N,N-dimetilformamida
MgSO ₄	sulfato de magnesio
EtOAc	acetato de etilo
i-PrOH	iso-propanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
MPLC	cromatografía de líquidos a presión media
DMF	dimetilformamida
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TA	temperatura ambiente
Boc-L-Valina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina
Boc-Glicina	N-(terc-butoxicarbonil)glicina
Boc-L-Fenilalanina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio

Ejemplo 1

Producto intermedio 1

5

Éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico

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

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

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

Tabla 1

Producto intermedio número	Nombre IUPAC	Cloruro de acilo	¹ H-RMN (disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-[2,2-dimetilpropionil]-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico	Cloruro de pivaloílo	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)
3	Éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético	Cloruro de acetilo	(CD ₃ OD): 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H)
4	Éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico	Cloruro de benzoílo	(CD ₃ OD): 1,58 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,00 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,09 (s, 1H)
5	Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-	Cloruro de metilbutanoílo	(CD ₃ OD): 0,91 (d, J=6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J=6,44Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H),

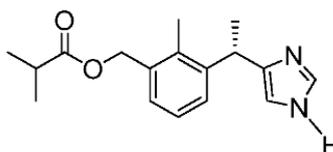
	etil}-bencílico de ácido 3-metil-butírico		2,05 (hept, J=6,44Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J=7,03Hz, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
6	Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenilpropionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-fenilpropiónico	Cloruro de fenilpropanoilo	(CD ₃ OD): 1,52 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,04 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,24 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,34 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 2

Compuesto 1

5

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico



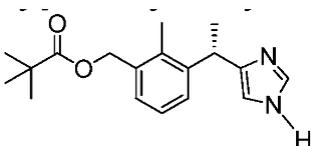
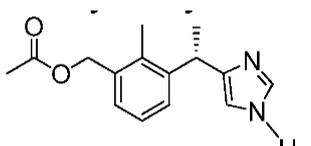
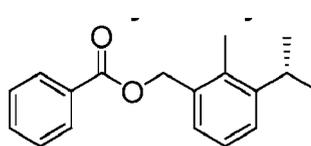
10 El producto intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (el 50% de acetato de etilo en hexanos y después NH₃ 7 N al 5%/MeOH/DCM) para producir el compuesto 1 como un sólido.

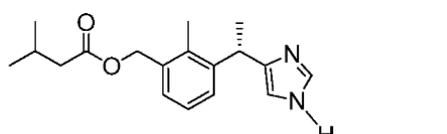
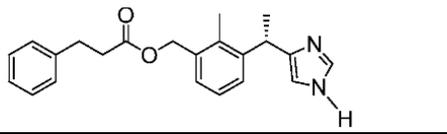
15 ¹H-RMN (CD₃OD; δ ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (hept, J=7,03Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Los compuestos 2-6 y de la invención se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 2, haciendo reaccionar el producto intermedio correspondiente con metanol. Los resultados se recogen a continuación en la tabla 2.

20

Tabla 2

Comp. n.º	Nombre IUPAC, estructura	Producto inter. n.º	¹ RMN (disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico 	2	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
3	Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético 	3	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H)
4	Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico 	4	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,0 (d, J=7,33Hz, 2H).

5	<p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico</p> 	5	(CD ₃ OD): 0,93 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,07 (hept, J=7,03Hz, 1H), 2,21 (d, J=7,03Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
6	<p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-fenil-propiónico</p> 	6	(CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,65 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,91 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 3

Producto intermedio 7

5 Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

10 A una disolución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) y THF (12 ml) se añadieron EDCI (671 mg, 3,5 mmol), DMAP (427 mg, 3,5 mmol) y Boc-L-Valina (651 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se extinguieron con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (el 30% de acetato de etilo en hexanos) para producir el producto intermedio 7 como sólido blanco.

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

20 Ejemplo 4

Producto intermedio 8

25 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

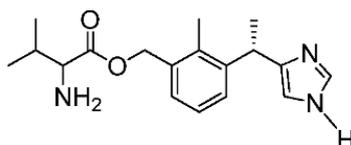
Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 7 (600 mg, 0,98 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

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

Ejemplo 5

35 Compuesto 7

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-metil-butírico



40 Al producto intermedio 8 (390 mg, 0,94 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml). La disolución resultante se agitó a TA durante 4 h y seguidamente se extinguió con H₂O, se neutralizó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con alcohol isopropílico al 25% en cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (el 5% de NH₃ 7 N/MeOH en DCM) para producir el compuesto 7 como sólido blanco.

45

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

5 Ejemplo 6

Producto intermedio 9

10 Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 7 (490 mg, 1,55 mmol), Boc-L-Valina (1,01 g, 4,67 mmol), EDCI (1,04 g, 5,42 mmol) y DMAP (671 mg, 5,5 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

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

20 Ejemplo 7

Producto intermedio 10

25 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

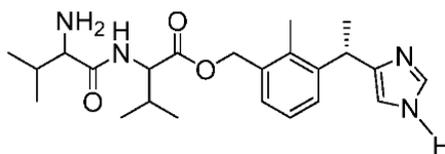
Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 9 (750 mg, 1,05 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

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

Ejemplo 8

35 Compuesto 8

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico



40 Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 10 (450 mg, 0,87 mmol) en 8 ml de HCl 4 N/Dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

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

50 Ejemplo 9

Producto intermedio 11

55 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 8 (405 mg, 1,28 mmol), Boc-Glicina (675 mg, 3,86 mmol), EDCI (859 mg, 4,48 mmol) y DMAP (547 mg, 4,48 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de columna usando el 5% de NH₃ 7 N/MeOH en DCM.

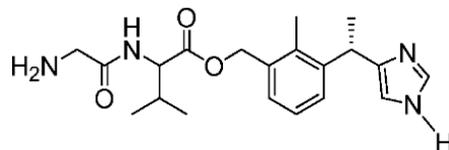
60 ¹H-RMN (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 1,55 (d, J=7,30Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,90Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-

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

Ejemplo 10

5 Compuesto 9

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico



10

Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 11 (320 mg, 0,68 mmol) con 10 ml de HCl 4 N/Dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

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

Ejemplo 11

20 Producto intermedio 12

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico

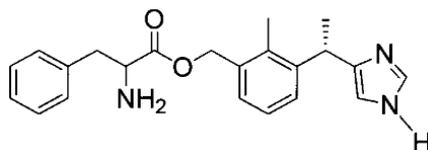
25 Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmol), EDCI (671 mg, 3,5 mmol) y DMAP(427 mg, 3,5 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3. El producto intermedio 12 se purificó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

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

Ejemplo 12

35 Compuesto 10

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico



40 Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 12 (240 mg, 0,52 mmol) con 8 ml de HCl 4 N/dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

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

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

Ejemplo 13

50 Los animales experimentales usados fueron conejos Dutch-Belted (Myrtle's Rabbitry) machos de presión normal por encima de 6 meses de edad (n=4/compuesto/dosis seleccionada). Se administró por vía tópica una única gota (50 µl) de la formulación de fármaco, que produce el 0,15% o el 0,3% del metabolito activo cuando se hidroliza completamente en polisorbato 80 al 1% a un pH 5,5 mediante una pipeta en el ojo derecho (ojo tratado) a aproximadamente 0700 horas. La IOP de los conejos (ojos tratados y sin tratar) se midió 0 horas antes y a las 0,5 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la administración de la gota ocular tópica. La IOP en el momento de la administración de la gota ocular (0 horas) se usó como un valor de referencia. Antes de las mediciones tonométricas, se administró

proparacaína al 0,05% (50 µl) a cada ojo. Las mediciones de la IOP tonométrica se obtuvieron con un pneumotonómetro Mentor. Adicionalmente, todos los estudios se enmascararon. Se dejó al menos 1 semana de tiempo de lavado para cada ratón entre las dosificaciones. Todos los animales se examinaron en cuanto a la sedación, irritación ocular y cambios en el diámetro de pupila a lo largo del transcurso de los experimentos.

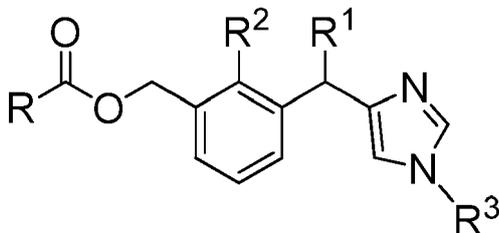
5 Los datos recogidos de los compuestos de la presente invención, experimentos de IOP, mostraron que el profármaco de éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico tiene una capacidad de reducir la IOP a la concentración ensayada que tiene una eficacia igual o comparable a Alphagan P® y tiene una duración de la presión intraocular más prolongada que Alphagan P® (figura 1).

10 Ejemplo 14

15 Este ejemplo muestra el efecto de reducir la presión intraocular de una composición que contiene éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico en comparación con el placebo. La presión intraocular de los monos tratados con composición que contiene éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico mantienen la disminución de la presión intraocular hasta 24 horas.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la reducción de la presión intraocular en un ojo afectado de un paciente humano que necesita este tratamiento, mediante administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición;



Fórmula I

en la que

R^1 es H o alquilo C_{1-3} ;

R^2 es H o alquilo C_{1-3} ;

R^3 es H, alquilo C_{1-10} , heterociclo o arilo; y

R es alquilo C_{1-10} , heterociclo o arilo,

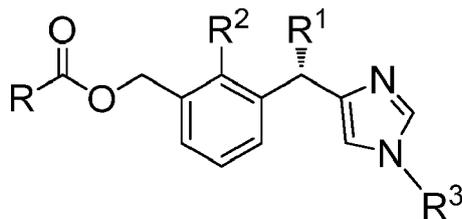
en la que

“alquilo” significa un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, que pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos amino, grupos arilo, halógenos, y un metileno ($-CH_2-$) puede sustituirse por carbonilo, $-NH-$, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno, y

“heterociclo” significa un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-6} , amino, halógeno, $-O$ (alquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S$ (alquilo C_{1-6}), y

“arilo” significa un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante eliminación de un átomo de hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C_{1-6} , amino, halógeno, $-O$ (alquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}) y $-S$ (alquil C_{1-6}).

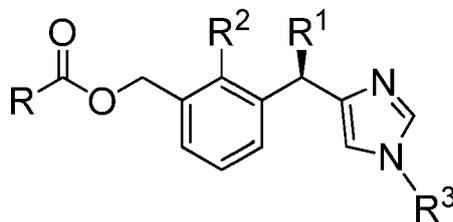
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es de fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula II

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es de fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula III

en la que R¹, R², R³ y R son como se definieron en la reivindicación 1.

4. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que R¹ es alquilo C₁₋₃, R² es alquilo C₁₋₃, R³ es H y R es alquilo C₁₋₁₀; o en la que R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es H y R es alquilo C₁₋₄.

5. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona de:

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

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

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

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

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

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

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico; o

en la que el compuesto se selecciona de:

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

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

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

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

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

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

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

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

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

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

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

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

6. 10 Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas; o

15 en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos diez (10) horas; o

15 en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos doce (12) horas.

7. 20 Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición comprende del 0,0005% al 5% en peso de un compuesto seleccionado de:

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

25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

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

35 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

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

40 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

45 en la que la composición comprende del 0,005% al 2% en peso de un compuesto seleccionado de:

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

50 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

55 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

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

60 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

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

65 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende del 0,05% al 2% en peso de un compuesto seleccionado de:
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido iso-butírico;
- 10 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido acético;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido benzoico;
- 15 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-fenil-propiónico;
- 20 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 9. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende además desde el 0,001% hasta el 1% en peso de un conservante.
10. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 0,5% en peso se un conservante.
- 35 11. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición comprende además desde el 0,001% hasta el 0,01% en peso de un conservante.
12. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 1% en peso de un codisolvente.
- 40 13. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 2% en peso de un agente para conferir viscosidad.
- 45 14. Artículo de fabricación que comprende material de acondicionamiento y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de acondicionamiento, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para reducir la presión intraocular y en el que el material de acondicionamiento comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para reducir la presión intraocular y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que
- 50 consiste en:
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido iso-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 55 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido acético;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido benzoico;
- 60 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-fenil-propiónico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metilbencilico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- 65 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-

butírico;

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

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metilbencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

15. Artículo de fabricación que comprende material de acondicionamiento y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de acondicionamiento, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para reducir la presión intraocular y en el que el material de acondicionamiento comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para reducir la presión intraocular y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

15 éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metilbencílico de ácido iso-butírico;

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

20 éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

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

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

25 éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;

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

30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

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

35 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

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

40 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

FIGURA 1

