

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 920**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 16161923 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3050564**

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

30 Prioridad:

**16.09.2010 US 383370 P**

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

**18.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 760 920 T3

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

## DESCRIPCIÓN

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

5

**Antecedentes de la invención**

## 1. Campo de la invención

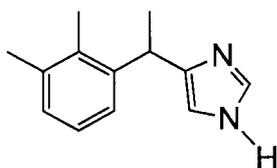
10 La invención se refiere al campo de los compuestos farmacéuticos, en particular profármacos de ésteres de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros. La invención se refiere adicionalmente a composiciones que los contienen y a estos compuestos para su uso en métodos para el tratamiento y prevención de una enfermedad.

## 15 2. Resumen de la técnica relacionada

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

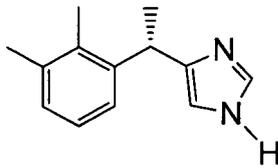
20 El compuesto 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol, conocido genéricamente como medetomidina, es un agonista adrenérgico alfa 2 para su uso en la sedación de animales. La sal clorhidrato del enantiómero (*S*) de medetomidina, conocido genéricamente como dexmedetomidina, (*S*) 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol,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

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



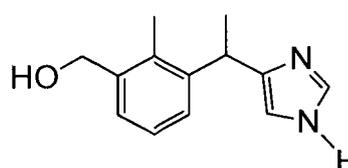
Medetomidina

4-(1-(2,3-dimetilfenil)  
etil)-1*H*-imidazol  
CAS 86347-14-0

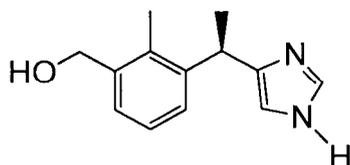


Dexmedetomidina

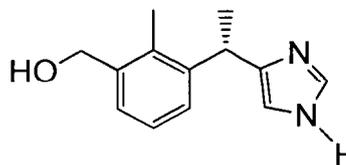
(*S*)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)  
etil)-1*H*-imidazol  
CAS 189255-79-6



(3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)  
-2-metilfenil)metanol  
CAS 128366-50-7



(*R*)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)  
-2-metilfenil]metanol  
CAS 1240244-32-9



(*S*)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)  
-2-metilfenil]metanol  
CAS 189255-79-6

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

35 Kavanagh, y col. describen [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of

Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane” en *Journal of Chemical Research, Synopses* (1993), (4), 152-3.

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

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

## 10 Sumario de la invención

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

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

## Descripción detallada de la invención

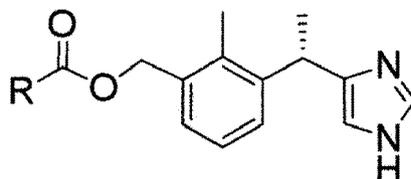
La presente invención se refiere a profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se definen en las reivindicaciones como agonistas alfa-2 con utilidad terapéutica. Tras la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster del precursor, el metabolito activo (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, que consiste básicamente en, o que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, como se definen en las reivindicaciones, o los enantiómeros, diastereoisómeros, hidratos, solvatos, formas cristalinas y tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los “profármacos” se denominan con frecuencia por la expresión “derivados metabólicamente escindibles” que se refieren a formas de compuesto que se transforman rápidamente *in vivo* en el precursor de acuerdo con la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Por lo tanto, los profármacos son compuestos que contienen grupos que se eliminan mediante bio-transformación antes de mostrar su acción farmacológica. Dichos grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* del compuesto que los contiene, compuesto que después de la escisión permanece o se vuelve farmacológicamente activo. Dichos grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida por los practicantes de la técnica. Estos incluyen, pero sin limitación, tales grupos como alcanolilo (es decir acetilo, propionilo, butirilo, y similares), arilo carbocíclico no sustituido y sustituido (tales como benzoílo, benzoílo sustituido y 1- y 2-naftolilo), alcoxicarbonilo (tal como etoxicarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfínilo y similares. Los grupos escindibles de los compuestos de la invención se definen en la reivindicación 1. Los compuestos que contienen los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como resultado de la solubilidad y/o la velocidad de absorción mejoradas conferidas al

precursor en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

- 5 Los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula IV, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 Fórmula IV,

donde R se selecciona del grupo que consiste en iso-propilo, terc-butilo, metilo, fenilo, 2-metil-propilo, 2-fenil-etilo, 1-amino-2-metil-propilo, 1-(2-amino-3-metil-butiril-amino)-2-metil-propilo, 1-(2-amino-acetil-amino)-2-metil-propilo; y 1-amino-2-fenil-etilo.

- 15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos de la invención y se pretenden aplicar de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que se indique de manera expresa otra cosa.

- 20 La expresión "alquilo" como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto de alcano monovalente saturado que tiene restos de alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contiene de 1-10 átomos de carbono, preferiblemente de 1-8 átomos de carbono y más preferiblemente de 1-4 átomos de carbono. Los restos alquílicos pueden sustituirse opcionalmente con, pero sin limitación, grupos amino, grupos arilo, halógenos. Un metileno (-CH<sub>2</sub>-) puede sustituirse por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o con oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, *sec*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, *iso*-hexilo, 3-metil-butilo, 2-amino-N-isobutilacetamida, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-propilo, etilfenilo, metilfenilo, 2-amino-3-metil-butanamida-N-2-metil-1-propil, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo.

- 30 La expresión "heterociclo" como se usa en el presente documento se define como un anillo monocíclico o bicíclico, aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpen la estructura del anillo carbocíclico. Los heterociclos pueden sustituirse opcionalmente con, pero sin limitación, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, furilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantínulo, hipoxantínulo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

- 40 La expresión "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 de 6-10 átomos de carbono mediante la retirada de un átomo de hidrógeno, tal como un fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente con, pero sin limitación, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo.

La expresión "H" como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de hidrógeno.

La expresión "O" como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de oxígeno.

- 50 La expresión "S" como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de azufre.

La expresión "N" como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de nitrógeno.

- 55 La expresión "amino" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula -NH<sub>2</sub>.

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

- 60 La expresión "halógeno", como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

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

La expresión "carboxilo", como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O- o -OC(O)-

5 R<sup>1</sup> es metilo.

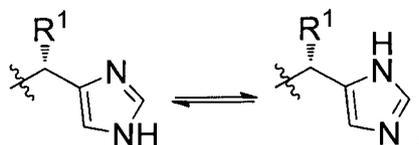
R<sup>2</sup> es metilo.

R<sup>3</sup> es H.

10 R es metilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-propilo, etilfenilo, fenilo, 2-amino-1-feniletilo, 2-(2-amino-3-metilbutirilamino)-2-metil-prop-1-ilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo, 2-(2-amino-acetilamino)-2-metil-prop-1-ilo. Los grupos R más preferidos son *terc*-butilo, *iso*-propilo.

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

20



Los compuestos de la invención son:

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

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

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

30 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico;

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

35 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico;

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

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

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

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

45 Los intermedios de la invención son:

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

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

50 3-[(S)-1-(1-acetil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético;

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

55 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-metil-butírico;

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

60 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

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

5 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

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

10 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

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

15 Los compuestos de la invención y algunos de sus 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*) o (*S*) se usa de manera correspondiente con las reglas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

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

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

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

30 La forma de sal de adición de ácidos de un compuesto de la invención que aparece en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, pero sin limitación, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico, así como sales de adición de bases tales como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio y calcio, y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

35 Los compuestos pueden administrarse además como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente, pero sin limitación, la sal de amonio cuaternario de la Fórmula -NY<sup>+</sup>Z<sup>-</sup>, donde Y es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, que incluye, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tales como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benziloato y difenilacetato).

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

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma, y similares, donde la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como un principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico para las aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Adicionalmente se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saporíferos, tales como menta, aceite de menta verde o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contienen los compuestos de la invención en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse además por métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes de unión, tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o acacia, y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos, las formulaciones para usar por vía oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda, donde los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave que incluya mono- o diglicéridos, ácidos grasos (que incluyen ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Los amortiguadores, conservantes, antioxidantes, y similares se pueden incorporar según se requiera.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula IV para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad.

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

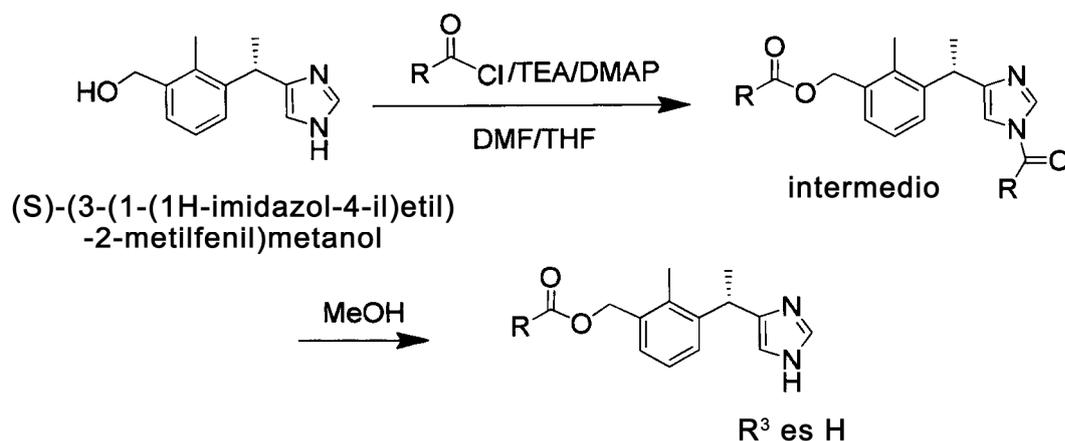
Los profármacos de éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por diferentes vías, que incluyen, pero sin limitación, gotas de ojos tópicas, inyección directa, aplicación en la parte posterior de los ojos o formulaciones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

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

La presente divulgación, se refiere también a un procedimiento para preparar los compuestos de la invención.

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

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



10 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*-dimetil formamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y 4-dimetil aminopiridina (DMAP). Después de un tratamiento típico por extracción, el residuo puede purificarse por cromatografía líquida de presión medía (MPLC) (acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos) para producir el compuesto intermedio en forma de un sólido.

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

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

Ejemplo 15 Intermedio 13-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido *iso*-butírico

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

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

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

Tabla 1

25

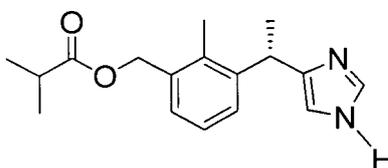
Intermedio número	Nombre IUPAC	Cloruro de acilo	<sup>1</sup> RMN (Disolvente; δ ppm)
2	3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico	Cloruro de pivaloílo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).
3	3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido acético	Cloruro de acetilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).
4	3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido benzoico:	Cloruro de benzoílo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H).
5	2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-	Cloruro de	(CD <sub>3</sub> OD): 0,91 (d, J = 6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J =

	metil-butiril)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-metil-butírico	metilbutanoílo	6,44 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (sept., J = 6,44 Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,14(s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
6	2-metil-3-[( <i>S</i> )-1-[1-(3-fenil-propionil)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]-etil]-bencil éster del ácido 3-fenil-propiónico	Cloruro de fenilpropanoílo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H).

## Ejemplo 2

## Compuesto 1

5

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

- 10 El Intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC (acetato de etilo al 50 % en hexanos y después NH<sub>3</sub> 7 N al 5 %/ MeOH /DCM) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido.

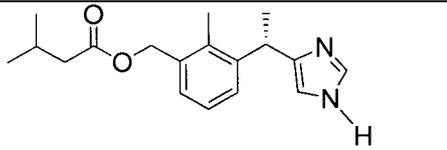
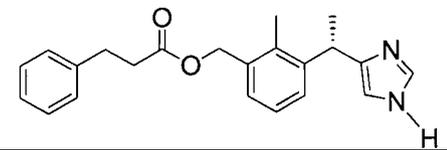
- 15 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,15 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (sept., J = 7,03 Hz, 1 H), 4,42(c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,15(s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

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

20

Tabla 2

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

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

Ejemplo 3Intermedio 7

5 3-[(S)-1-(1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-yl)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

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

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

Ejemplo 4Intermedio 8

25 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

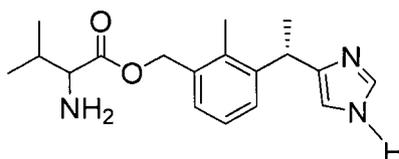
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 7 (600 mg, 0,98 mmol) en 30 ml de MeOH de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

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

Ejemplo 5

35 Compuesto 7

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



40 Al Intermedio 8 (390 mg, 0,94 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h, después se inactivó con H<sub>2</sub>O, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 25 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por una cromatografía en columna (NH<sub>3</sub> 7 N al 5%/MeOH en DCM) para producir el Compuesto 7 en forma de un sólido de color blanco.

45 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,96 (sept., J

= 6,74 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,74 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1 H).

#### Ejemplo 6

5

#### Intermedio 9

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

10

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

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

15

#### Ejemplo 7

#### Intermedio 10

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

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

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

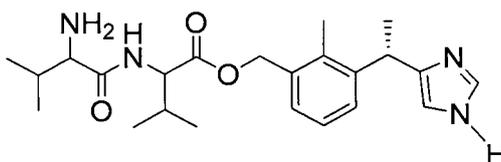
30

#### Ejemplo 8

#### Compuesto 8

35

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



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

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

45

#### Ejemplo 9

#### Intermedio 11

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

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

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

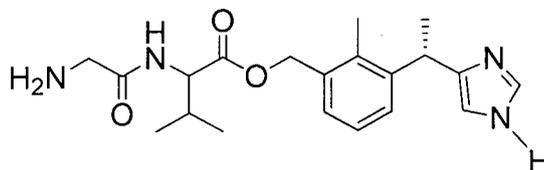
60

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

Ejemplo 10

5 Compuesto 9

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



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

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

Ejemplo 11

20 Intermedio 12

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

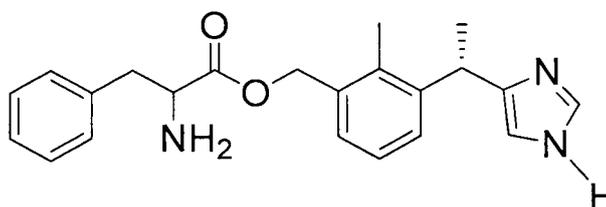
25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (216 mg, 1,0 mmol), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmol), EDCI (671 mg, 3,5 mmol) y DMAP (427 mg, 3,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El Intermedio 12 se purificó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

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

Ejemplo 12

Compuesto 10

35 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencil éster del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico



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

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

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

Ejemplo 13

50 Ensayo de entrada de flujo de FLIPR Ca<sup>2+</sup>

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

Para un ensayo agonista, la reacción se inicia por la adición de las diluciones apropiadas de compuestos y la señal de calcio transitoria capturada. La altura máxima de la curva de calcio se determina y se utiliza para el cálculo de  $CE_{50}$  y la eficacia usando ActivityBase. La norepinefrina es el agonista completo estándar usado para evaluar la actividad de los receptores alfa-1 y alfa-2.

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

Tabla 3

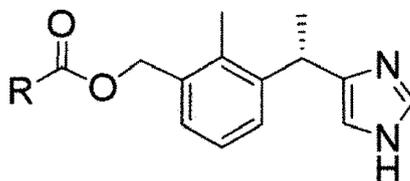
Farmacología *in vitro* de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus profármacos en subtipos de receptores adrenérgicos

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

$CE_{50}$  (ef.) nM. n/a: No activo

## REIVINDICACIONES

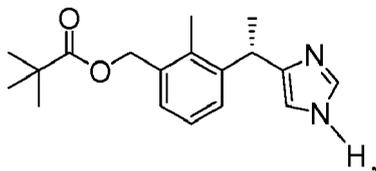
1. Compuesto de fórmula IV, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula IV,

donde R se selecciona del grupo que consiste en iso-propilo, terc-butilo, metilo, fenilo, 2-metil-propilo, 2-fenil-etilo, 1-amino-2-metil-propilo, 1-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-propilo, 1-(2-amino-acetilamino)-2-metil-propilo; y 1-amino-2-fenil-etilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:

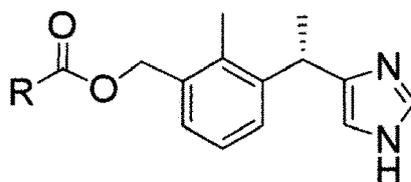


así como sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad, donde la afección o enfermedad se alivia por la activación de alfa 2A, 2B, 2C, estando la afección o enfermedad seleccionada entre glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, una afección degenerativa de la retina, tal como retinopatía diabética, ictus, un déficit cognitivo, una afección neuropsiquiátrica, dependencia y adicción a las drogas, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo-compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, una afección relacionada con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, una enfermedad neurodegenerativa, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y ALS, acné, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, edema macular diabético, un tumor, una herida, inflamación y oclusión venosa retiniana, pérdida de visión, tal como a partir de glaucoma, retinitis pigmentosa o neuritis secundaria a esclerosis múltiple, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo debajo de la piel), quemadura solar, daño solar crónico, eritema discreto, psoriasis, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de dermatitis orquitectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema (rojez) de la piel, telangiectasia (dilataciones de los vasos sanguíneos pequeños existentes previamente) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz roja y bulbosa, erupciones cutáneas tipo acné, sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados, enrojecidos y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor y eritema multiforme mayor.

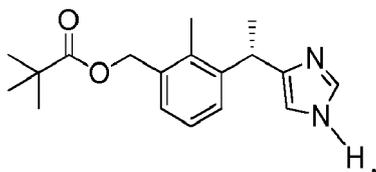
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IV, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula IV,

5 donde R se selecciona del grupo que consiste en iso-propilo, terc-butilo, metilo, fenilo, 2-metil-propilo, 2-fenil-etilo, 1-amino-2-metil-propilo, 1-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-propilo, 1-(2-amino-acetilamino)-2-metil-propilo; y 1-amino-2-fenil-etilo.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



10 así como sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, para su uso en un método para  
 20 tratar una afección o enfermedad, donde la afección o enfermedad se alivia por la activación de alfa 2A, 2B, 2C, estando la afección o enfermedad seleccionada entre glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, una afección degenerativa de la retina, tal como retinopatía diabética, ictus, un déficit cognitivo, una afección neuropsiquiátrica, dependencia y adicción a las drogas, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo-compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, una afección relacionada con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, una enfermedad neurodegenerativa, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y ALS, acné, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular  
 25 seca, atrofia geográfica, edema macular diabético, un tumor, una herida, inflamación y oclusión venosa retiniana, pérdida de visión, tal como a partir de glaucoma, retinitis pigmentosa o neuritis secundaria a esclerosis múltiple, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo debajo de la piel), quemadura solar, daño solar crónico, eritema discreto, psoriasis, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema (rojez) de la piel, telangiectasia (dilataciones de los vasos sanguíneos pequeños existentes previamente) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz roja y bulbosa, erupciones cutáneas tipo acné, sensación de ardor o escozor de la cara, ojos irritados, enrojecidos y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor y eritema multiforme mayor.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 4 o composición farmacéutica para su uso según la  
 40 reivindicación 8, donde el dolor se selecciona de entre dolor visceral, dolor corneal, dolor de cabeza, dolor migrañoso, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado a neuropatía diabética.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 4 o composición farmacéutica para su uso según la  
 45 reivindicación 8, donde el compuesto o la composición farmacéutica es para el tratamiento o la prevención de un mamífero.

11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10 o composición farmacéutica para su uso según la  
 50 reivindicación 10, donde el mamífero es un humano.