



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 549**

51 Int. Cl.:

A61K 31/403 (2006.01)

C07D 209/88 (2006.01)

C07C 203/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04803434 .2**

86 Fecha de presentación : **01.12.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1691804**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54

Título: **Derivados nitrooxi de carvedilol y otros β -bloqueantes utilizados como medicamentos antihipertensores.**

30

Prioridad: **02.12.2003 EP 03104484**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73

Titular/es: **NicOx S.A.**
Taissounieres HB4
1681 route des Dolines, BP 313
06560 Sophia Antipolis - Valbonne, FR

72

Inventor/es: **Del Soldato, Piero;**
Benedini, Francesca y
Ongini, Ennio

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 285 549 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

Derivados nitrooxi de carvedilol y otros β -bloqueantes utilizados como medicamentos antihipertensores.

5 La presente invención se refiere a derivados de bloqueantes β -adrenérgicos. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados nitrooxi de bloqueantes β -adrenérgicos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su utilización para el tratamiento de la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, glaucoma, dolor de cabeza migrañoso, enfermedades vasculares y presión intraocular elevada.

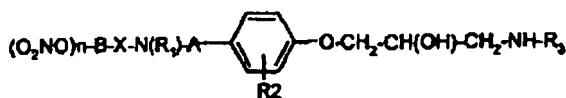
10 Los bloqueantes β -adrenérgicos (β -bloqueantes) son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión y de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la angina pectoris, arritmias, infarto de miocardio agudo, cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca congestiva. Funcionan bloqueando los efectos de las catecolaminas en los lugares de los receptores del corazón, pero difieren algo en su capacidad para bloquear los receptores de los vasos sanguíneos y de los pulmones. Los β -bloqueantes selectivos ejercen sus acciones principales en el corazón, algunos
15 otros son estimulantes débiles de los receptores β a la vez que bloquean las acciones principales de las catecolaminas, algunos bloquean los receptores β_1 y β_2 del corazón y de los vasos sanguíneos y no tienen actividad estimulante y algunos bloquean otros receptores de catecolaminas que pueden dar lugar a efectos vasculares adicionales sobre los vasos sanguíneos.

20 Varios efectos colaterales están asociados con esta clase de fármacos, tales como la fatiga muscular, trastornos del sueño, ritmo cardíaco disminuido, hipotensión, frío en las extremidades, broncoespasmo en los pacientes asmáticos, hipoglucemia, incremento de los lípidos plasmáticos. Además, debe evitarse una interrupción brusca después de un tratamiento de larga duración con β -bloqueantes, debido a que se desarrolla una sensibilidad incrementada al sistema β -adrenérgico.

25 La Patente de EE.UU. N° 6.242.432 describe derivados de fórmula $A-(X_1-NO_2)_{t_0}$ que tienen actividad antitrombótica, en la cual A es el residuo de un bloqueante β -adrenérgico, X_1 es un puente de conexión bivalente y t_0 es 1 ó 2. La invención está limitada a residuos particulares de bloqueantes β -adrenérgicos.

30 La Patente de EE.UU. N° 5.502.237 y la Patente de EE.UU. N° 5.639.904 describen derivados de fórmula $R_1-Ar-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$ utilizados para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, en la cual R_1 es una cadena que tiene como sustituyente al menos un grupo nitrooxi.

35 La Patente de EE.UU. N° 4.801.596 describe derivados aminopropanol de fórmula



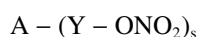
40 que pueden ser utilizados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias, en la cual R_3 es un alquilo o un radical nitrooxialquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono.

45 Era un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados nitrooxi de bloqueantes β -adrenérgicos con un perfil farmacológico global significativamente mejorado en comparación con los β -bloqueantes nativos, que fueran capaces no sólo de eliminar o al menos reducir los efectos colaterales asociados con sus compuestos parentales, sino también de presentar una actividad farmacológica y una tolerabilidad mejoradas.

50 Se ha encontrado así sorprendentemente que los derivados nitrooxi de los bloqueantes β -adrenérgicos de la presente invención tienen una mejor actividad farmacológica y mejores propiedades relacionadas con la protección de los órganos, efectos intensificados como antiinflamatorios y sobre las funciones renales. Además, son eficaces en otras patologías incluyendo aterosclerosis, diabetes, enfermedades vasculares periféricas (PVD) y presión intraocular elevada.

55 En particular, se ha reconocido que los derivados nitrooxi de los bloqueantes β -adrenérgicos de la presente invención, a diferencia de los compuestos de la técnica anterior antes mencionados, presentan una actividad mejorada sobre el sistema cardiovascular y una tolerabilidad incrementada y pueden ser empleados para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, de enfermedades cardiovasculares, glaucoma, dolor de cabeza migrañoso, enfermedades vasculares y presión intraocular elevada.

60 Son objeto de la presente invención derivados nitrooxi de bloqueantes β -adrenérgicos de fórmula general (I):

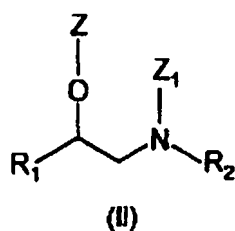


65 y enantiómeros y diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la cual s es un número entero igual a 1 ó 2;

A es seleccionado de los residuos de bloqueantes β -adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:

5



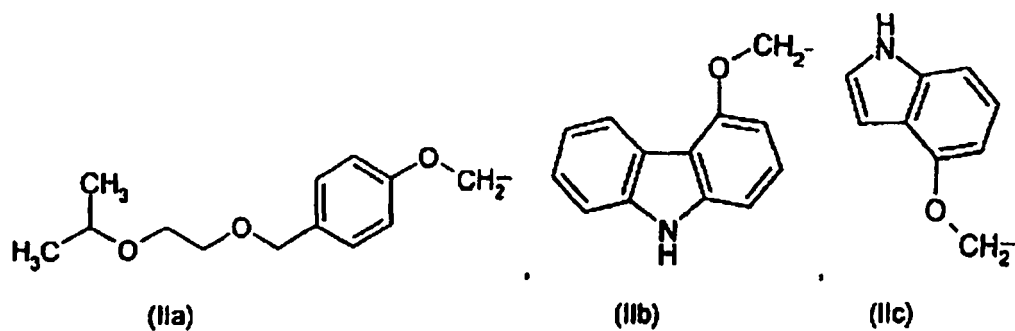
10

en la cual

15

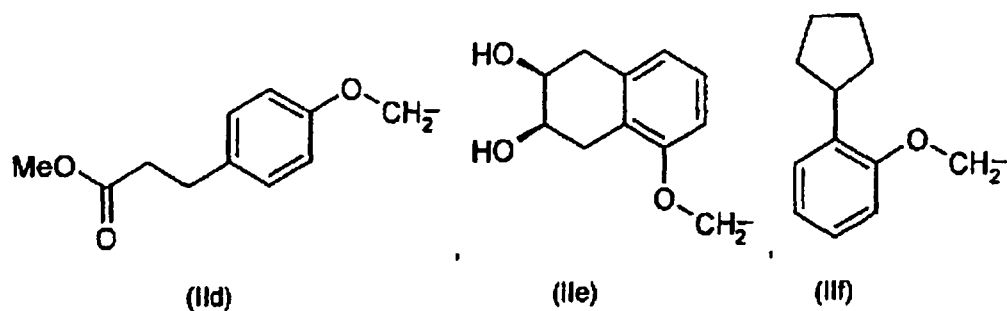
R_1 es seleccionado del grupo que consta de:

20



25

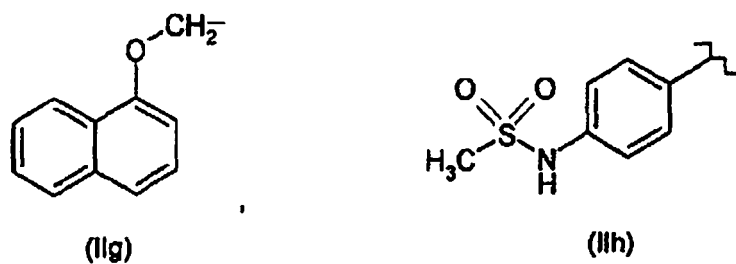
30



35

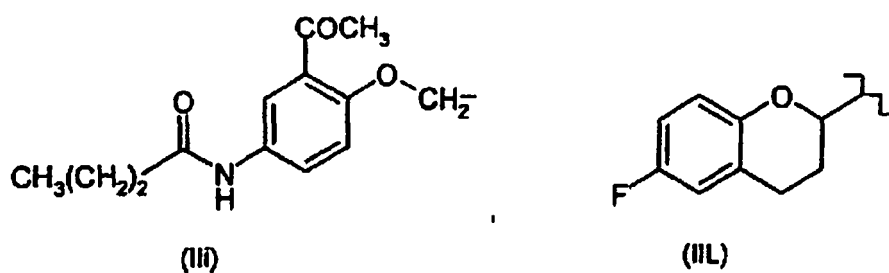
40

45



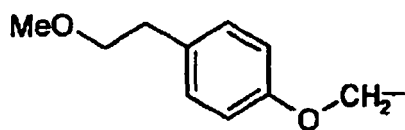
50

55

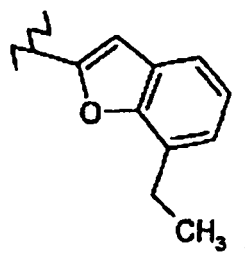


65

5



(IIIm)



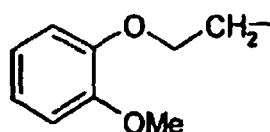
(IIIn)

10

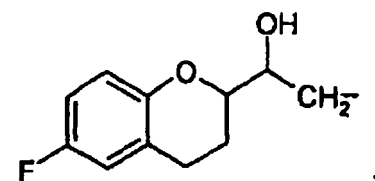
15

R₂ es seleccionado del grupo que consta de: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ o

20



(IIIa)



(IIIb)

25

30

cuando el radical R₁ ha sido elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi), (IIm), R₂ es -CH(CH₃)₂;

cuando el radical R₁ ha sido elegido de entre las fórmulas (IIe), (IIf) o (IIIn), R₂ es -(CH₃)₃;

cuando R₁ es el radical (IIb), R₂ es (IIIa);

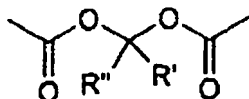
cuando R₁ es el radical (IIL), R₂ es (IIIb);

35

Z es H o es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de:

-C(O)-, -C(O)O- o

40



45

donde

R' y R'' son iguales o diferentes y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

50

Z₁ es H o un -C(O)- capaz de unirse a Y;

con la condición de que cuando s de la fórmula (I) sea 1, Z o Z₁ sea H;

preferiblemente cuando s de la fórmula (I) es 2, Z y Z₁ son -C(O)-;

55

Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

a)

60

- alquileno C₁-C₂₀ lineal o ramificado, preferiblemente alquileno C₁-C₁₀, más preferiblemente alquileno C₃-C₆, estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂;

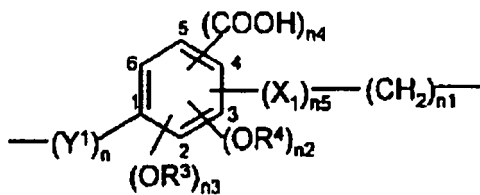
b)

65

- cicloalquileno con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileno, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T₁, donde T₁ es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, T₁ es preferiblemente CH₃;

c)

5



10

(IV)

en la cual:

15

n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 10, más preferiblemente n es 0 ó 1,

n1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n1 es 1;

20

n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

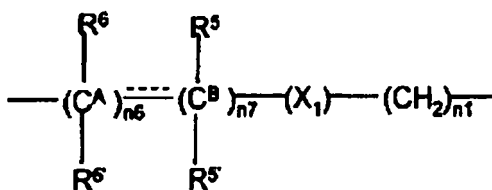
Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)ₙₐ-CH=CH-, donde nₐ es un número entero de 0 a 20, preferiblemente nₐ es igual a 0;

25

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es oxígeno;

d)

30



35

(V)

en la cual:

40

n1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es azufre o NH,

45

n6 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente n6 es 1,

n7 es un número entero de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 5, más preferiblemente n7 es 1,

50

R⁵, R⁵', R⁶ y R⁶' son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

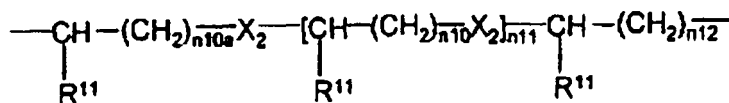
cuando el enlace entre los carbonos Cᵃ y Cᵇ es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R⁶' y R⁵' están ausentes;

55

con la condición de que cuando Y sea seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo -ONO₂ esté ligado al grupo -(CH₂)ₙ₁-;

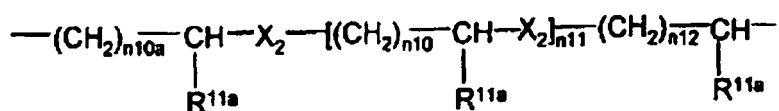
e)

60



65

(VI)



5

(VII)

10 donde

X₂ es O o S,

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

15 n_{10a} es seleccionado preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente n_{10a} es 0 ó 1,

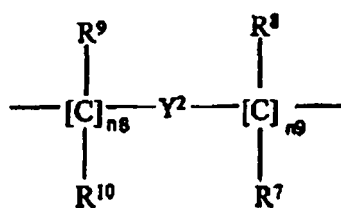
n₁₀ y n₁₂ son seleccionados preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n₁₀ y n₁₂ son 1 ó 2,

20 n₁₁ es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4, más preferiblemente n₁₁ es 0 ó 1,

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi, preferiblemente R¹¹ es H o un grupo nitrooxi y

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

25 f)



30

35

(VIII)

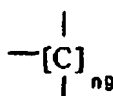
40 en la cual

n₈ es un número entero de 0 a 10;

45 n₉ es un número entero de 1 a 10;

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son H;

50 donde el grupo -ONO₂ está ligado a



55

donde

60 n₉ es según se definió anteriormente;

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

65

y es seleccionado del grupo que consta de

5

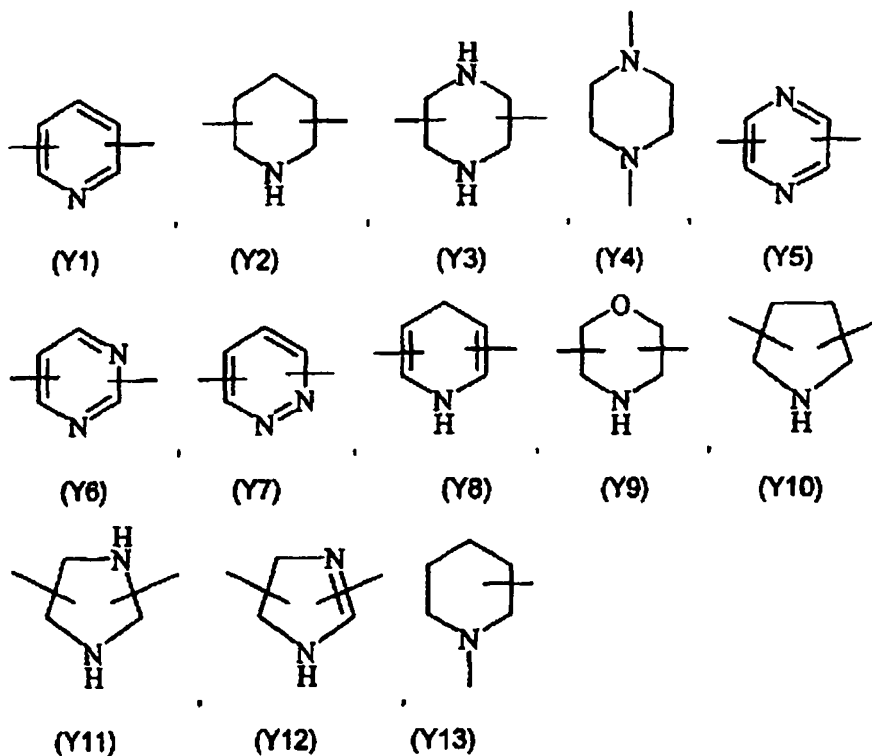
10

15

20

25

30



Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) en los cuales:

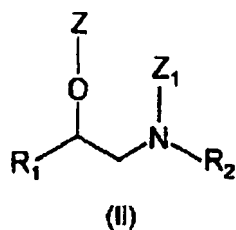
35

s es 2,

A es seleccionado de entre los residuos de bloqueantes β -adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:

40

45



en la cual

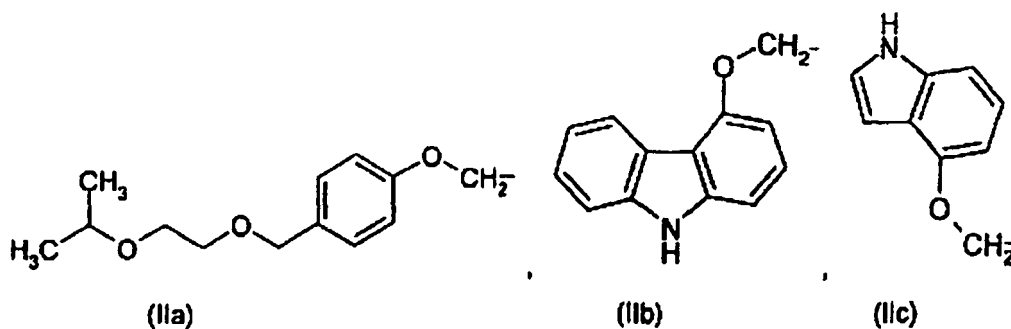
50

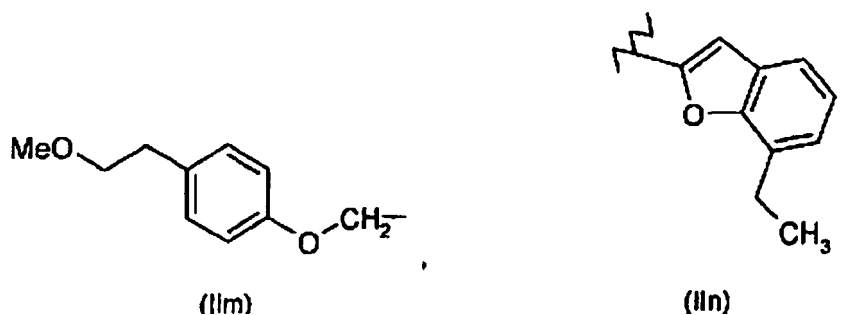
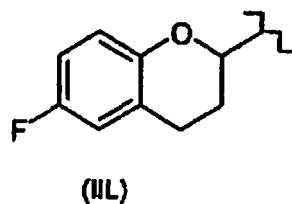
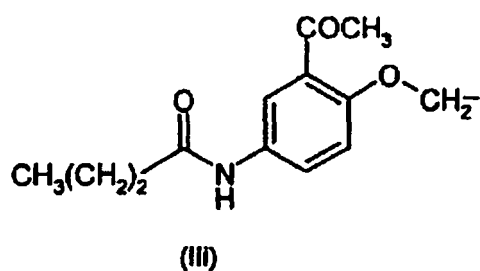
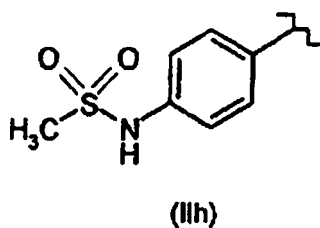
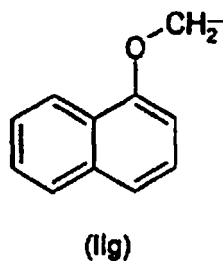
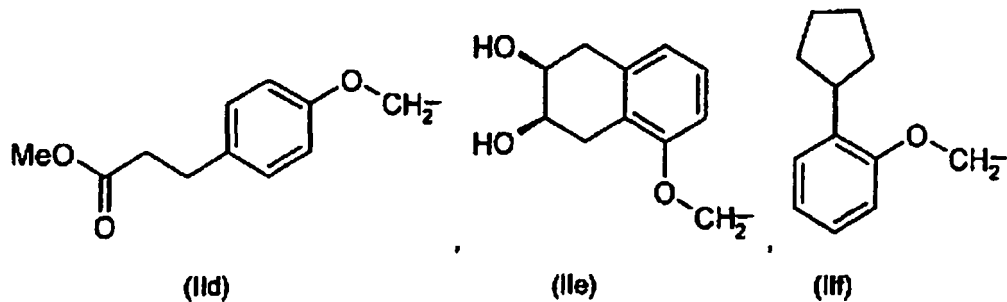
R_1 es seleccionado del grupo que consta de:

55

60

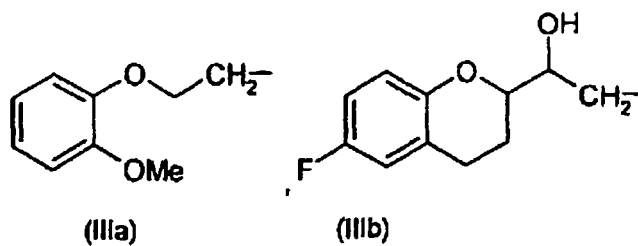
65





55
60

R_2 es seleccionado del grupo que consta de: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o



cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (Iii), (IIm), R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (IIe), (IIf) o (IIn), R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$;

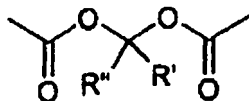
cuando R_1 es el radical (IIb), R_2 es (IIIa);

ES 2 285 549 T3

cuando R_1 es el radical (III), R_2 es (IIIb);

Z es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de $-C(O)-$, $-C(O)O-$ o

5



10 donde

R' y R'' son iguales o diferentes, y son H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado;

15

Z_1 es H o un $-C(O)-$ capaz de unirse a Y, preferiblemente Z y Z_1 son $-C(O)-$;

Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

a)

20

- alquileno C_1-C_{20} lineal o ramificado, preferiblemente alquileno C_1-C_{10} , más preferiblemente alquileno C_3-C_6 , estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxí, $-ONO_2$ o T, donde T es $-OC(O)(alquil\ C_1-C_{10})-ONO_2$, $-O(alquil\ C_1-C_{10})-ONO_2$;

25

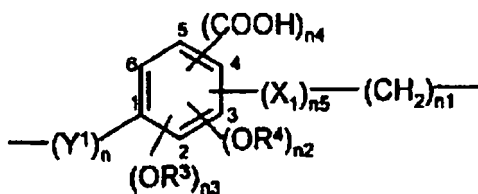
b)

- cicloalquileno con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileno, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T_1 , donde T_1 es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, T_1 es preferiblemente CH_3 ;

30

c)

35



40

(IV)

en la cual:

45

n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 10, más preferiblemente n es 0 ó 1,

n_1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n_1 es 1;

50

n_2 , n_3 , n_4 y n_5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

R^3 y R^4 son seleccionados independientemente de H o CH_3 ;

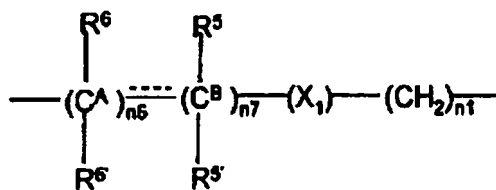
Y^1 es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_{n_a}-CH=CH-$, donde n_a es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n_a es igual a 0;

55

X_1 es $-WC(O)-$ o $-C(O)W-$, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es oxígeno;

d)

60



65

(V)

ES 2 285 549 T3

en la cual:

n1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10;

5 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es azufre o NH,

n6 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente n6 es 1,

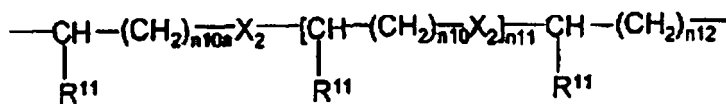
n7 es un número entero de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 5, más preferiblemente n7 es 1,

10 R⁵ y R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

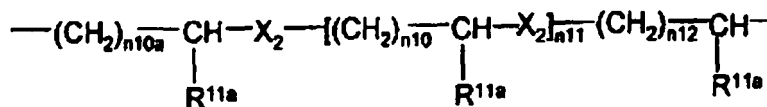
cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes;

15 con la condición de que cuando Y sea seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo -ONO₂ esté ligado al grupo -(CH₂)_{n1}-;

e)



(VI)



(VII)

35 donde

X₂ es O o S,

40 n10a, n10 y n12 son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

n10a es seleccionado preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente n10a es 0 ó 1,

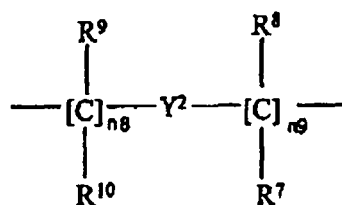
n10 y n12 son seleccionados preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n10 y n12 son 1 ó 2,

45 n11 es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4, más preferiblemente n11 es 0 ó 1,

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi, preferiblemente R¹¹ es H o nitrooxi y

50 R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)



(VIII)

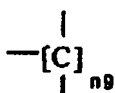
en la cual

65 n8 es un número entero de 0 a 10;

n₉ es un número entero de 1 a 10;

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son H;

en la cual el grupo -ONO₂ está ligado a

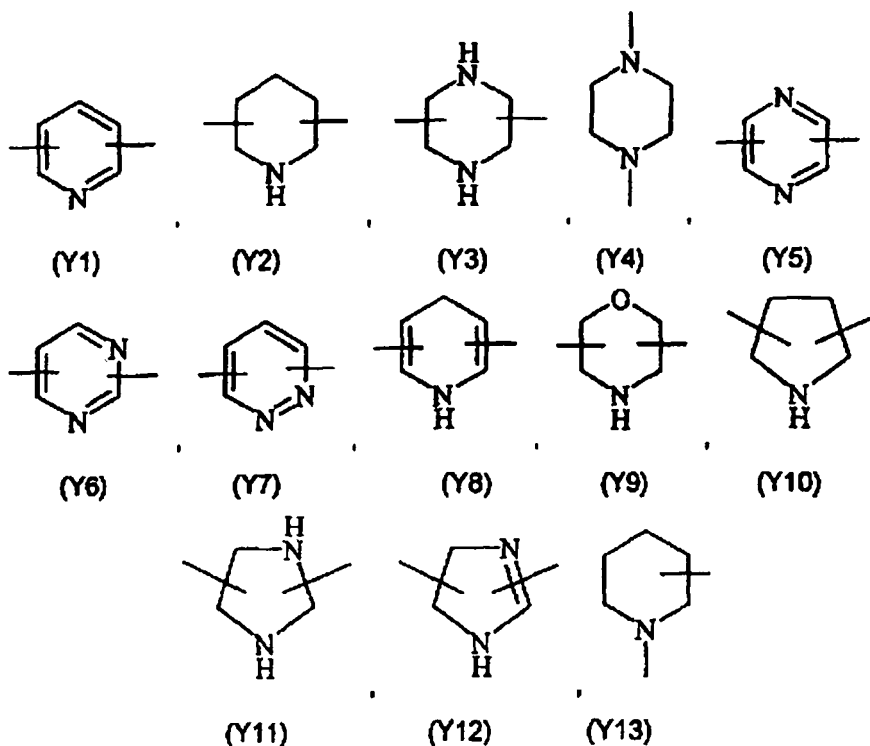


donde

n₉ es según se definió anteriormente;

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

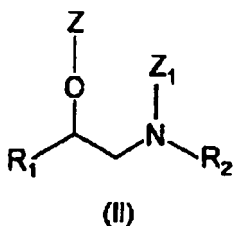
y es seleccionado del grupo que consta de



Otra realización proporciona compuestos de fórmula (I) en los cuales:

s es 1,

A es seleccionado de entre los residuos de bloqueantes β-adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:



en la cual

R₁ es seleccionado del grupo que consta de:

5

10

15

20

25

30

35

40

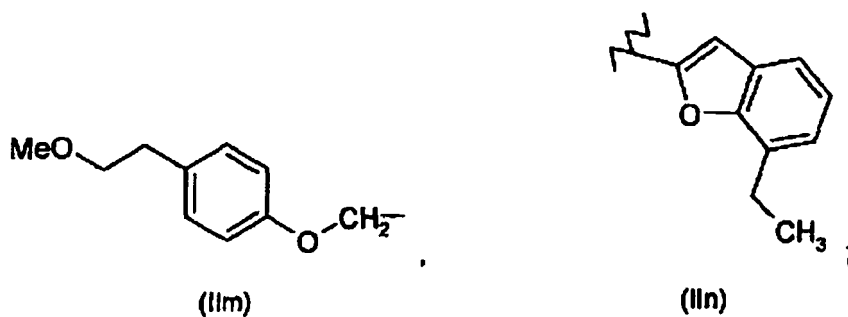
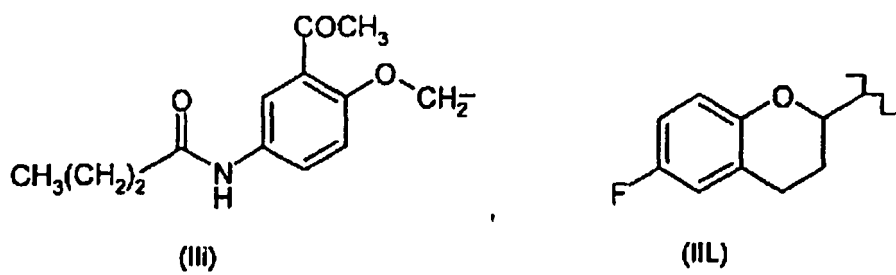
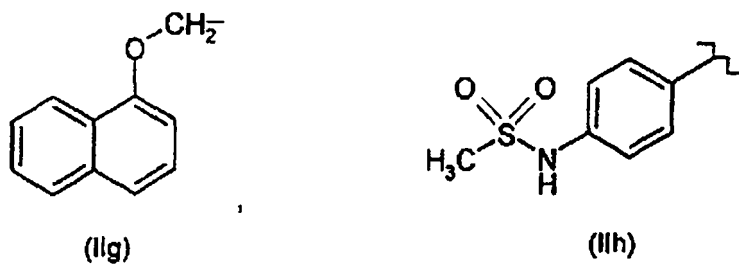
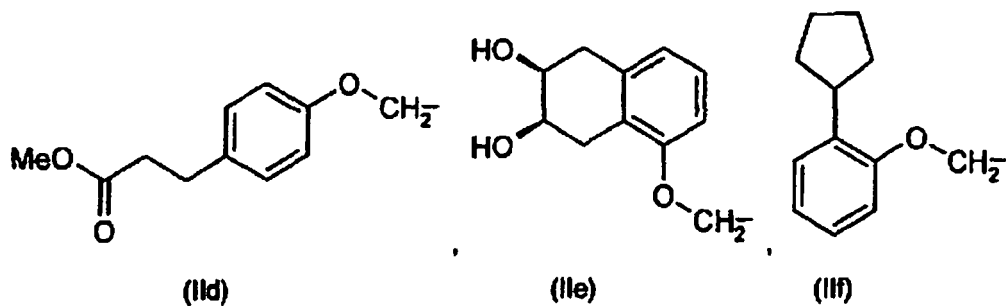
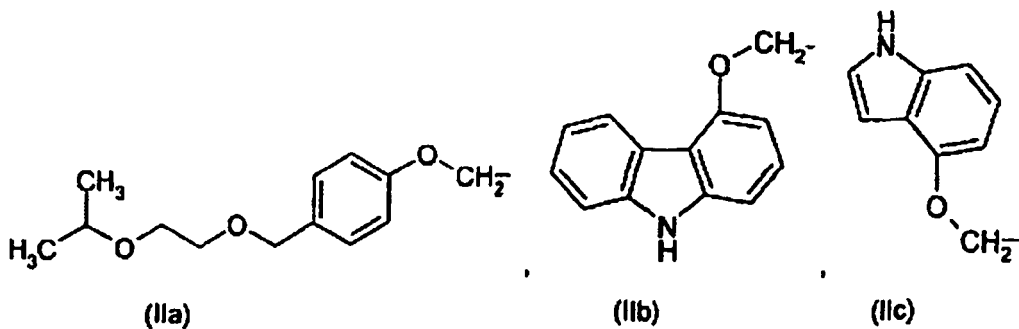
45

50

55

60

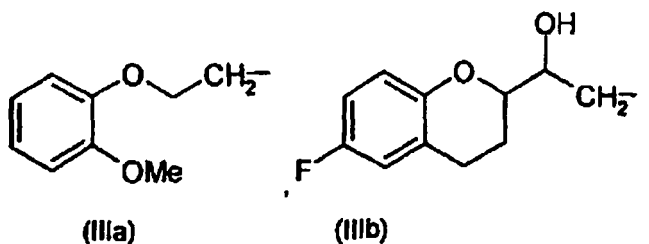
65



ES 2 285 549 T3

R₂ es seleccionado del grupo que consta de: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ o

5



10

15

cuando el radical R₁ es elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (Iii), (IIm), R₂ es -CH(CH₃)₂;

cuando el radical R₁ es elegido de entre las fórmulas (Iie), (IIf) o (IIn), R₂ es -CH(CH₃)₃;

cuando R₁ es el radical (IIb), R₂ es (IIIa);

20

cuando R₁ es el radical (III), R₂ es (IIIb);

Z es H y Z₁ un -C(O)- capaz de unirse a Y;

25

Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

a)

30

- alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado, preferiblemente alquileo C₁-C₁₀, más preferiblemente alquileo C₃-C₆, estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂;

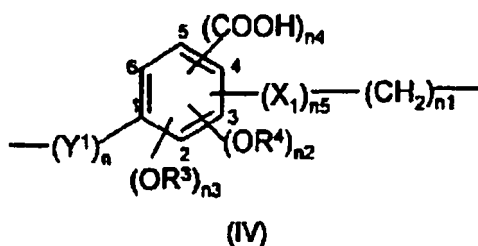
b)

35

- cicloalquileo con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileo, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T₁, donde T₁ es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, T₁ es preferiblemente CH₃;

c)

40



45

50

en la cual:

55

n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 10, más preferiblemente n es 0 ó 1,

n₁ es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n₁ es 1;

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

60

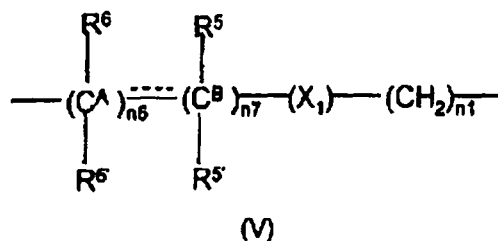
R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20, preferiblemente na es igual a 0;

65

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es oxígeno;

d)



en la cual:

n_1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10;

X_1 es $-\text{WC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{W}-$, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es azufre o NH,

n_6 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente n_6 es 1,

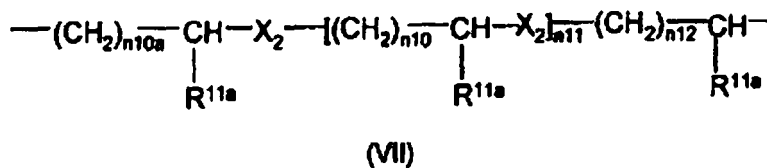
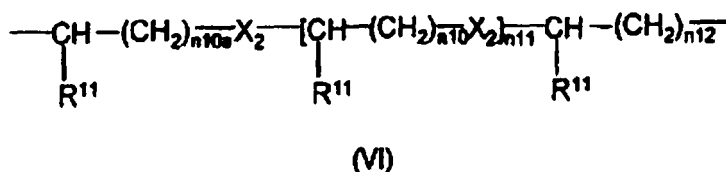
n_7 es un número entero de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 5, más preferiblemente n_7 es 1,

R^5 y $R^{5'}$, R^6 y $R^{6'}$ son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH_3 , OH, NH_2 , NHCOCH_3 , COOH , CH_2SH y $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SH}$;

cuando el enlace entre los carbonos C^{A} y C^{B} es un doble enlace, R^5 y R^6 o $R^{6'}$ y $R^{5'}$ están ausentes;

con la condición de que cuando Y sea seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo $-\text{ONO}_2$ esté ligado al grupo $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$;

e)



donde

X_2 es O o S,

n_{10a} , n_{10} y n_{12} son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

n_{10a} es seleccionado preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente n_{10a} es 0 ó 1,

n_{10} y n_{12} son seleccionados preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n_{10} y n_{12} son 1 ó 2,

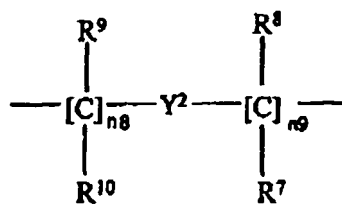
n_{11} es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4, más preferiblemente n_{11} es 0 ó 1,

R^{11} es H, CH_3 o un grupo nitrooxi, preferiblemente R^{11} es H o nitrooxi y

R^{11a} es CH_3 o un grupo nitrooxi;

f)

5



10

(VII)

en la cual

15

n_8 es un número entero de 0 a 10;

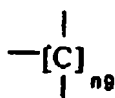
n_9 es un número entero de 1 a 10;

20

R^9, R^{10}, R^8, R^7 son iguales o diferentes, y son H o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, preferiblemente R^9, R^{10}, R^8, R^7 son H;

en la cual el grupo $-\text{ONO}_2$ está ligado a

25



30 donde

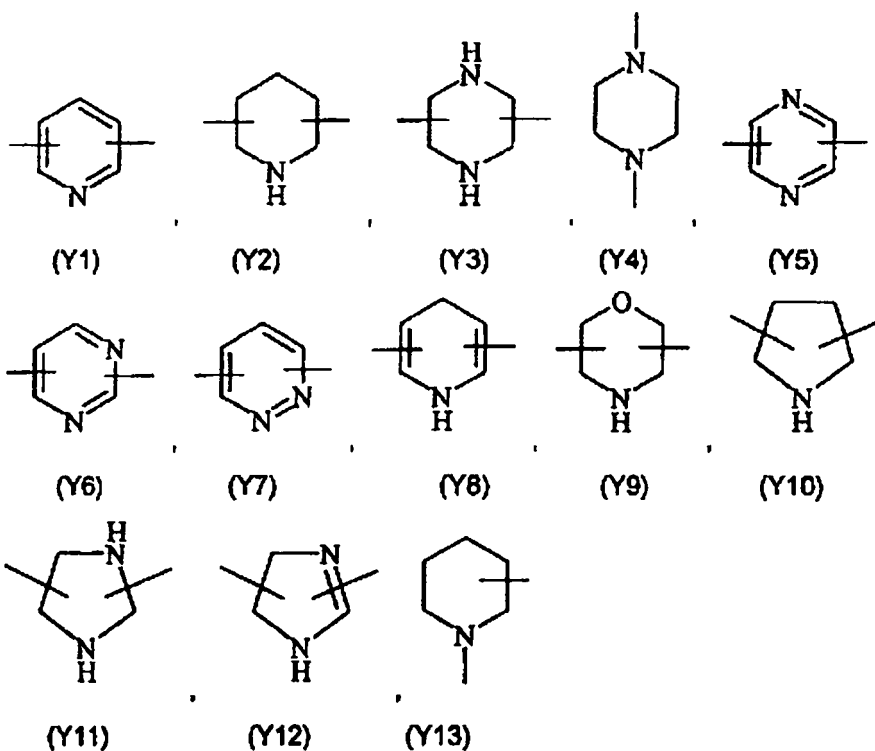
n_9 es según se definió anteriormente;

35

Y^2 es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

y es seleccionado del grupo que consta de

40

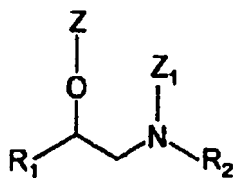


65

Otra realización proporciona compuestos de fórmula (I) en los cuales:

s es 1,

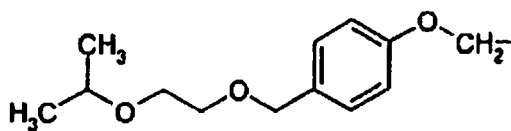
5 A es seleccionado de entre los residuos de bloqueantes β -adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:



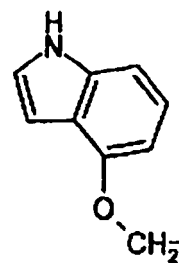
(II)

en la cual

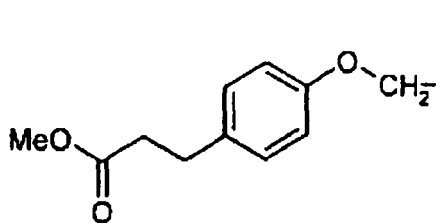
R_1 es seleccionado del grupo que consta de:



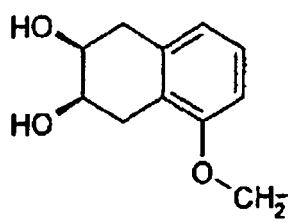
(IIa)



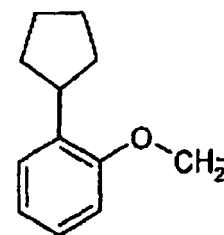
(IIc)



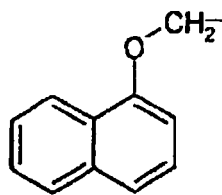
(IIId)



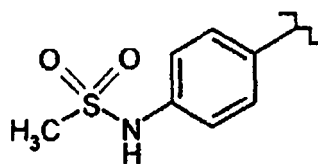
(IIe)



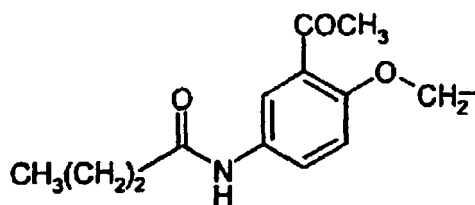
(IIIf)



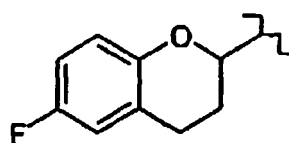
(IIg)



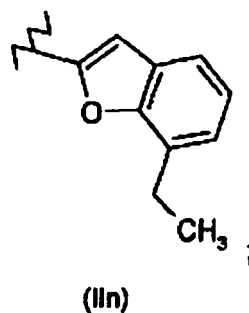
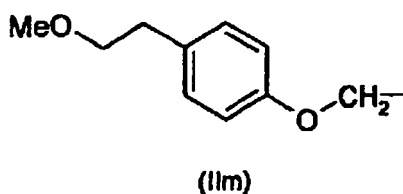
(IIh)



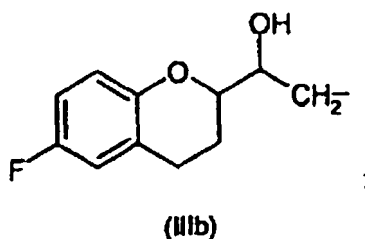
(IIi)



(IIl)



15 R_2 es seleccionado del grupo que consta de: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o



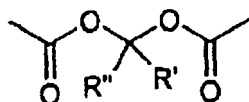
25 cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (Iii), (IIm), R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (Iie), (IIf) o (IIn), R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$;

30 cuando R_1 es el radical (III), R_2 es (IIIb);

Z_1 es H;

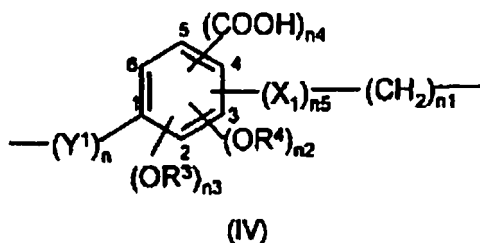
35 Z es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de: $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ o



en la que R' y R'' son iguales o diferentes, y son H o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado;

45 Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

c)



55 en la cual:

60 n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 10, más preferiblemente n es 0 ó 1,

n_1 es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n_1 es 1;

n_2 , n_3 , n_4 y n_5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

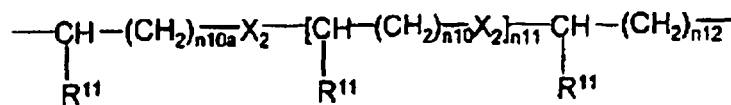
65 R^3 y R^4 son seleccionados independientemente de H o CH_3 ;

Y^1 es $-\text{CH}_2-$ o $-(\text{CH}_2)_{na}-\text{CH}=\text{CH}-$, donde na es un número entero de 0 a 20, preferiblemente na es igual a 0;

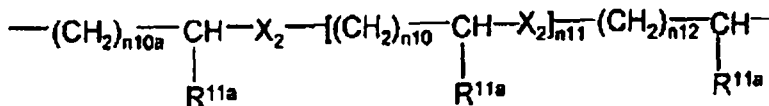
ES 2 285 549 T3

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es oxígeno;

e)



(VI)



(VII)

donde

X₂ es O o S,

n_{10a} es 0 ó 1,

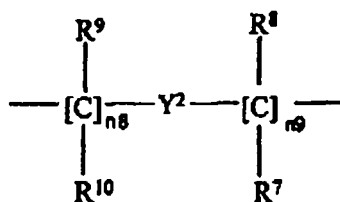
n₁₁ es 0 ó 1,

n₁₀ y n₁₂ son 1 ó 2;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)



(VIII)

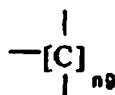
donde

n₈ es un número entero de 0 a 10;

n₉ es un número entero de 1 a 10;

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son H;

en la cual el grupo -ONO₂ está ligado a



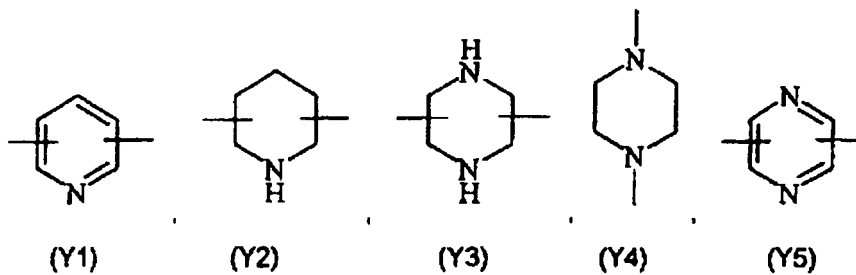
donde

n₉ es según se definió anteriormente;

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

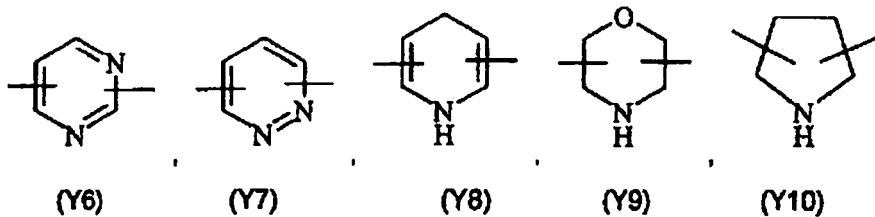
y es seleccionado del grupo que consta de

5



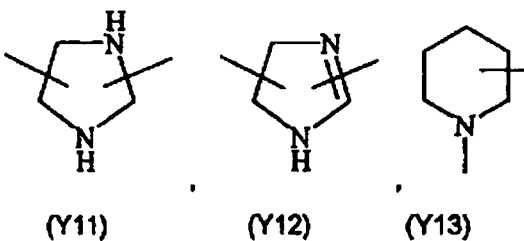
10

15



20

25



30

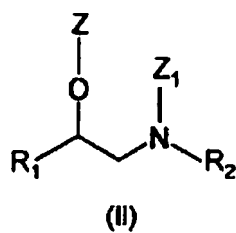
Otra realización proporciona compuestos de fórmula (I) en los cuales

35

s es un número entero igual a 1 ó 2

A es el residuo de bloqueante β -adrenérgico de fórmula (II):

40



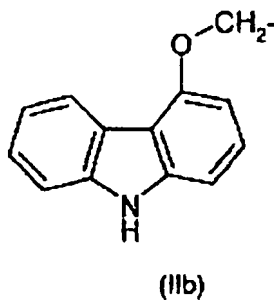
45

50

en la cual

R₁ es (IIb)

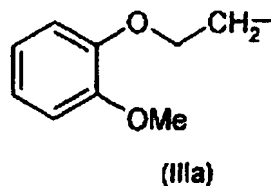
55



60

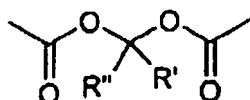
65

R₂ es (IIIa)



Z es H o es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de:

-C(O)-, -C(O)O- o



donde

R' y R'' son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

Z₁ es H o un enlace -C(O)- capaz de unirse a Y;

con la condición de que cuando s de la fórmula (I) sea 1, Z o Z₁ sea H;

preferiblemente, cuando s de la fórmula (I) es 2, Z y Z₁ son -C(O)-;

Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

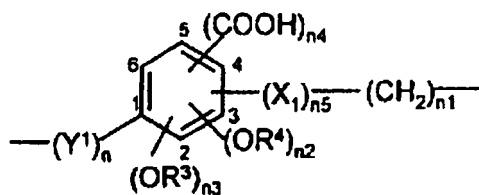
a)

- alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado, preferiblemente alquileo C₁-C₁₀, más preferiblemente alquileo C₃-C₆, estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂;

b)

- cicloalquileo con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileo, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T₁, donde T₁ es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, T₁ es preferiblemente CH₃;

c)



(IV)

en la cual:

n es un número entero de 0 a 20, preferiblemente n es un número entero de 0 a 10, más preferiblemente n es 0 ó 1,

n₁ es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n₁ es 1;

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

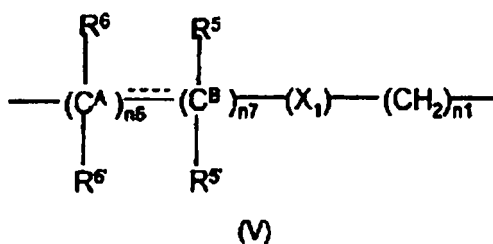
R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20, preferiblemente na es igual a 0;

ES 2 285 549 T3

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es oxígeno;

d)



en la cual:

n₁ es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH, preferiblemente W es azufre o NH,

n₆ es un número entero de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente n₆ es 1,

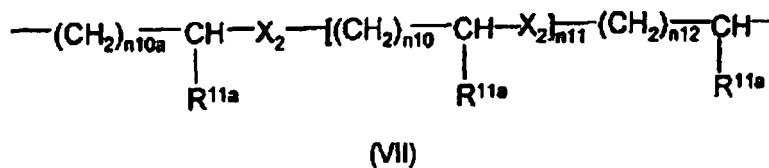
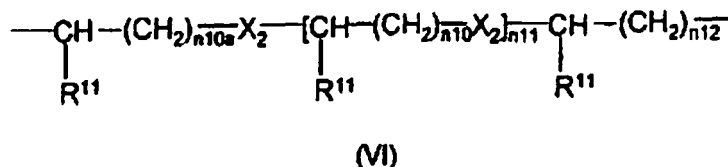
n₇ es un número entero de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 5, más preferiblemente n₇ es 1,

R⁵ y R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes;

con la condición de que cuando Y sea seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo -ONO₂ esté ligado a un grupo -(CH₂)_{n1}-;

e)



donde

X₂ es O o S, n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

n_{10a} es seleccionado preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente n_{10a} es 0 ó 1,

n₁₀ y n₁₂ son seleccionados preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente n₁₀ y n₁₂ son 1 ó 2,

n₁₁ es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4, más preferiblemente n₁₁ es 0 ó 1,

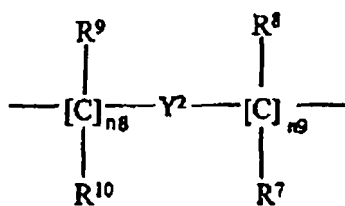
R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi, preferiblemente R¹¹ es H o un grupo nitrooxi y

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)

5

10



(VIII)

15

en la cual

n8 es un número entero de 0 a 10;

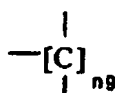
n9 es un número entero de 1 a 10;

20

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son H;

donde el grupo -ONO₂ está ligado a

25



30

donde

n9 es según se definió anteriormente;

35

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

y es seleccionado del grupo que consta de

40

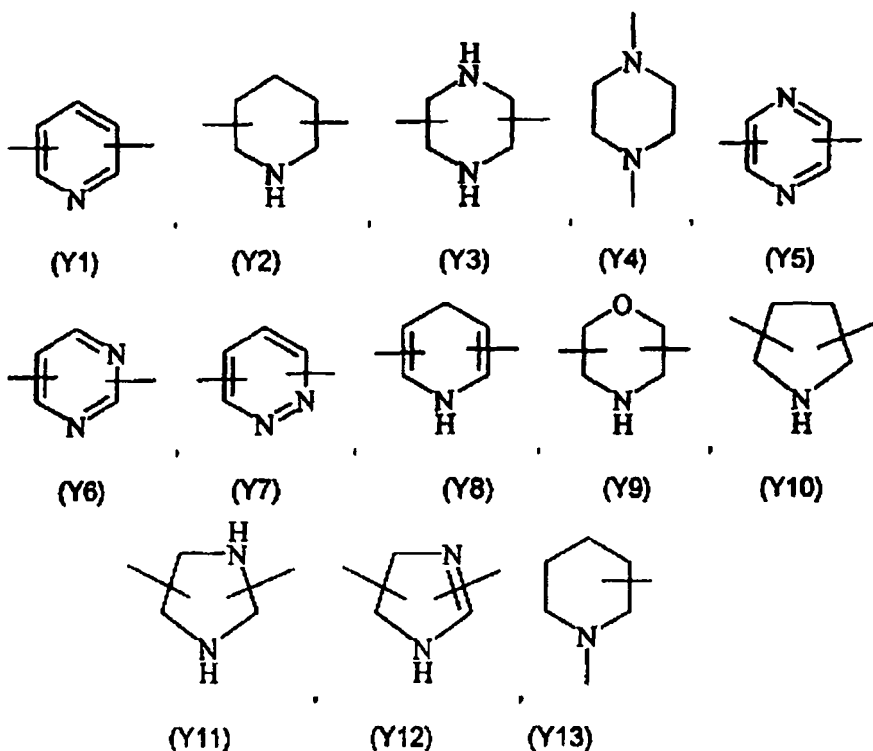
45

50

55

60

65



ES 2 285 549 T3

Compuestos preferidos son aquellos de fórmula (I) en los cuales:

s es 2,

5 A es un residuo de bloqueante β -adrenérgico de fórmula (II), según se definió anteriormente

Z y Z₁ son -(CO)-

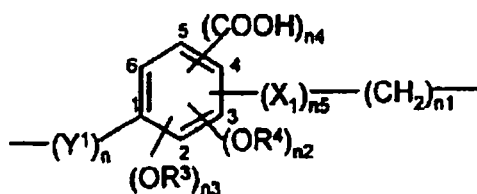
Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

10

a) alquileo C₁-C₁₀ lineal, preferiblemente alquileo C₃-C₆;

c)

15



(IV)

25

en la cual el grupo -ONO₂ está unido a (CH₂)_{n1};

n, n₂, n₃, n₄, n₅ son iguales a 0, n₁ es 1 y el grupo -(CH₂)_{n1}- está unido al anillo de fenilo a través de [C]₂ o [C]₃ o [C]₄;

30

o n, n₂, n₅ son 1, n₃ y n₄ son iguales a 0 y

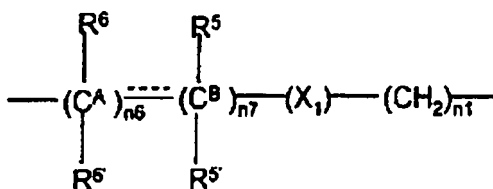
n₁ es un número entero de 1 a 10,

35

Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0, X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y el grupo WC(O) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄, R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃;

d)

40



(V)

45

en la cual

50

n₁ es un número entero de 1 a 10,

n₆ y n₇ son 1,

55

X₁ es -WC(O)-, donde W es azufre,

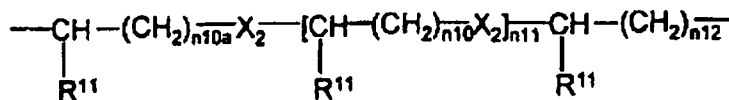
R⁵, R^{5'} y R^{6'} son H, R⁶ es NHCOCH₃ y

el -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n1}-;

60

e)

65



(VI)

ES 2 285 549 T3

en la cual

X_2 es O o S y n_{11} es 0,

5 n_{10a} es un número entero de 0 a 10,

n_{12} es un número entero de 1 a 10,

R^{11} es H o un grupo nitrooxi

10 y el grupo $-\text{ONO}_2$ está unido a $(\text{CH}_2)_{n_{12}}$.

15 Otro grupo de compuestos preferidos comprende compuestos de fórmula (I) en los cuales s es 1,

A es un residuo de bloqueante β -adrenérgico de fórmula (II) según se definió anteriormente,

20 Z es H,

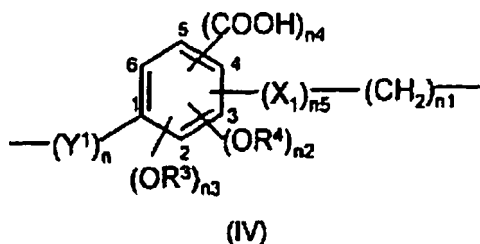
Z_1 es $-(\text{CO})-$

Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

25 a) alquileo C_1 - C_{10} lineal, preferiblemente alquileo C_3 - C_6 ;

c)

30



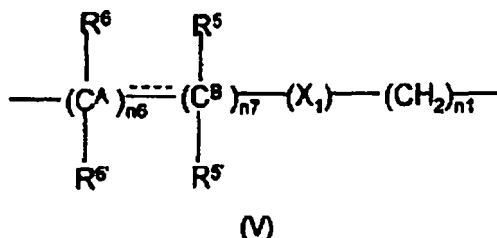
40 en la cual el grupo $-\text{ONO}_2$ está unido a $(\text{CH}_2)_{n_1}$;

n, n_2, n_3, n_4, n_5 son iguales a 0, n_1 es 1 y el grupo $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ está unido al anillo de fenilo a través de $[\text{C}]_2$ o $[\text{C}]_3$ o $[\text{C}]_4$;

45 o n, n_2, n_5 son 1, n_3 y n_4 son iguales a 0 y n_1 es un número entero de 1 a 10, Y^1 es $-(\text{CH}_2)_{n_a}-\text{CH}=\text{CH}-$, donde n_a es 0, X_1 es $-\text{WC}(\text{O})-$, donde W es oxígeno y el grupo $\text{WC}(\text{O})$ está unido al anillo de fenilo a través del $[\text{C}]_4$, R^4 es CH_3 y el grupo (OR^4) está unido al anillo de fenilo a través del $[\text{C}]_3$;

d)

50



60

en la cual

n_1 es un número entero de 1 a 10;

65 X_1 es $-\text{WC}(\text{O})-$, donde W es azufre;

n_6 es 1

ES 2 285 549 T3

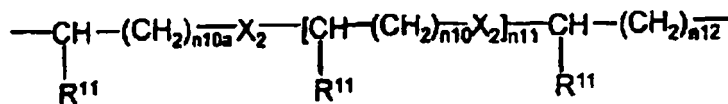
n7 es 1,

R⁵, R^{5'} y R^{6'} son H, R⁶ es NHCOCH₃ y

5 el -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n1}-;

e)

10



(VI)

15

en la cual

X₂ es O o S y n11 es 0,

20

n10a es un número entero de 0 a 10,

n12 es un número entero de 1 a 10,

25

R¹¹ es H o un grupo nitrooxi

y el grupo -ONO₂ está unido a (CH₂)_{n12}.

30

Otro grupo de compuestos preferidos comprende compuestos de fórmula (I) en los cuales

s es 1,

A es un residuo de bloqueante β-adrenérgico de fórmula (II) según se definió anteriormente,

35

Z₁ es H,

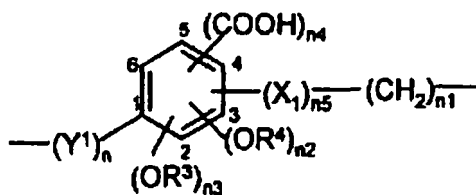
Z es -(CO)- o -C(O)O- e

40

Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

c)

45



50

(IV)

55

en la cual el grupo -ONO₂ está unido a (CH₂)_{n1};

n, n2, n3, n4, n5 son igual a 0,

n1 es 1 y el grupo -(CH₂)_{n1}- está unido al anillo de fenilo a través de [C]₂ o [C]₃ o [C]₄;

60

o en la fórmula (IV)

n, n2, n5 son 1,

65

n3 y n4 son igual a 0,

n1 es un número entero de 1 a 10,

ES 2 285 549 T3

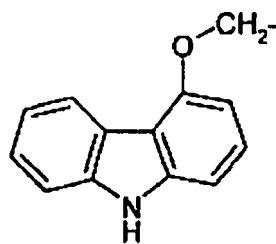
Y¹ es $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, donde na es 0, X₁ es $-WC(O)-$, donde W es oxígeno y el grupo WC(O) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄, R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo fenilo a través del [C]₃.

Otros grupos de compuestos preferidos comprenden compuestos de fórmula (I) en los cuales:

5 s es 1,

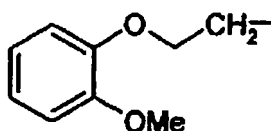
A es el residuo de bloqueante β-adrenérgico de fórmula (II) en el que

10 R₁ es



(IIb)

25 R₂ es



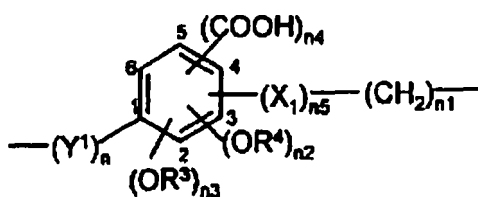
(IIIa)

35 Z₁ es H y Z es $-(CO)-$ o $-C(O)O-$ e

Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

40 a) alquileo C₁-C₁₀ lineal, preferiblemente alquileo C₃-C₆;

c)



(IV)

en la cual el grupo $-ONO_2$ está unido a $(CH_2)_{n1}$;

55 n, n₂, n₃, n₄, n₅ son igual a 0, n₁ es 1 y el grupo $-(CH_2)_{n1}-$ está unido al anillo de fenilo a través de [C]₂ o [C]₃ o [C]₄;

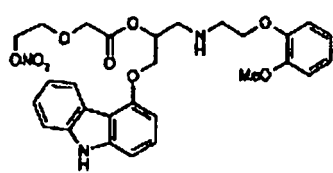
o en la fórmula (IV)

60 n, n₂, n₅ son 1, n₃ y n₄ son igual a 0,

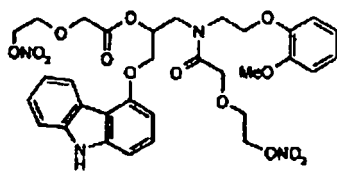
n₁ es un número entero de 1 a 10,

Y¹ es $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, donde na es 0,

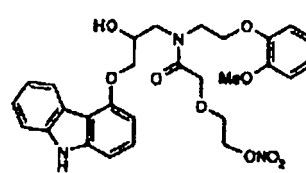
65 X₁ es $-WC(O)-$, donde W es oxígeno y el grupo WC(O) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄, R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃;



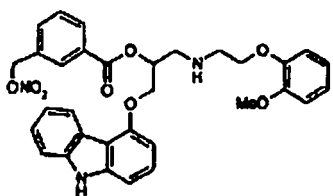
(4)



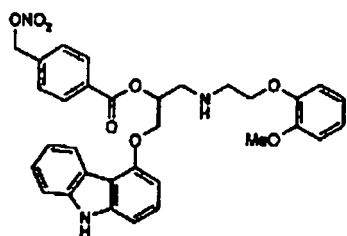
(5)



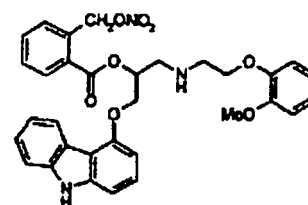
(6)



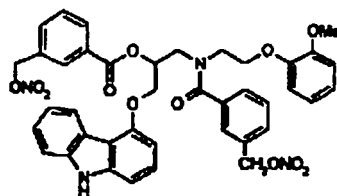
(7)



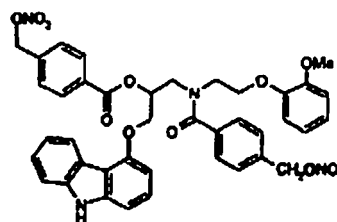
(8)



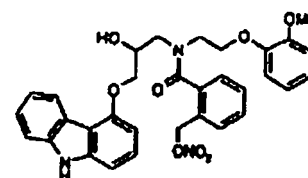
(9)



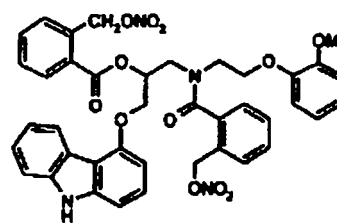
(10)



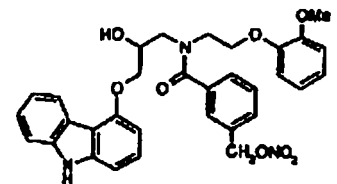
(11)



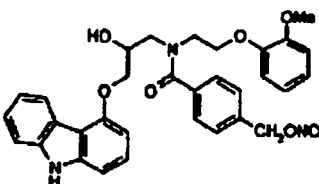
(12)



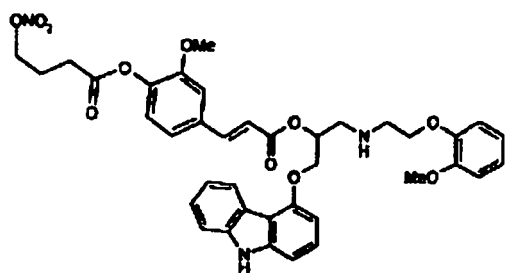
(13)



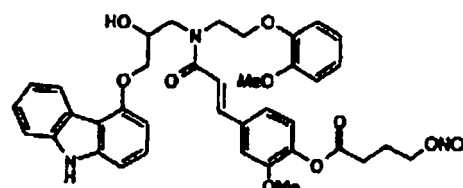
(14)



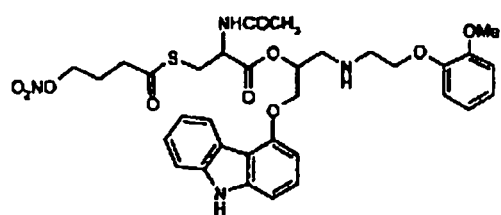
(15)



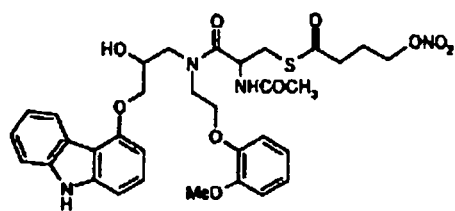
(16)



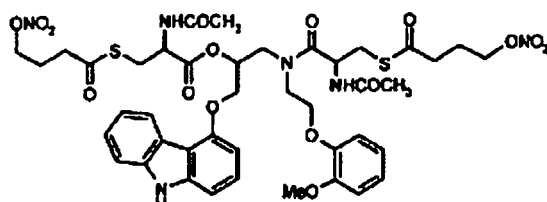
(17)



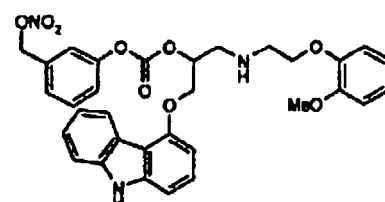
(18)



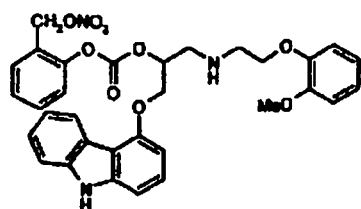
(19)



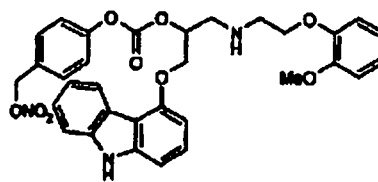
(20)



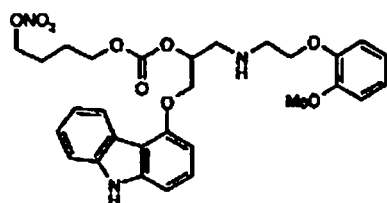
(21)



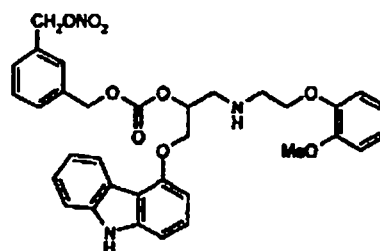
(22)



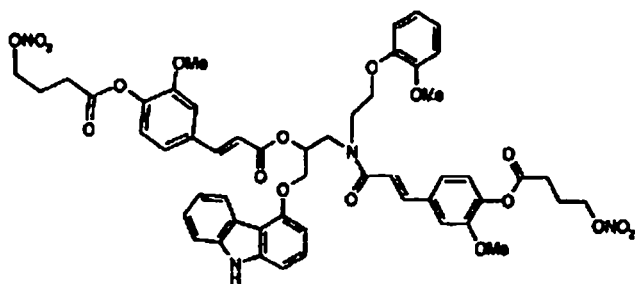
(23)



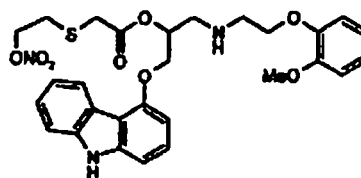
(24)



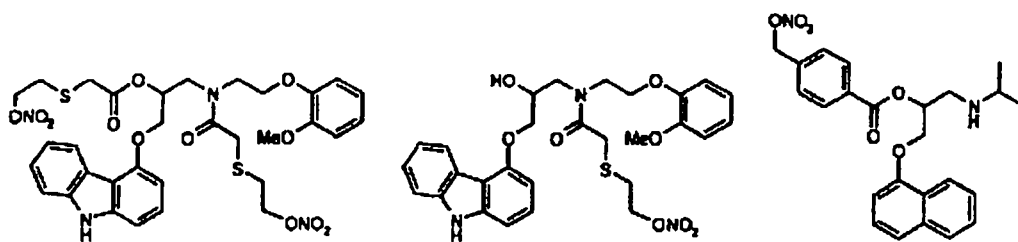
(25)



(26)



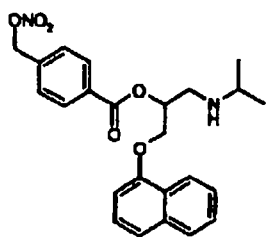
(27)



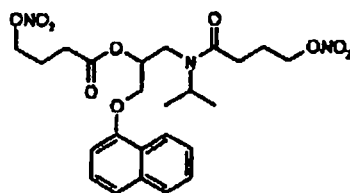
(28)

(29)

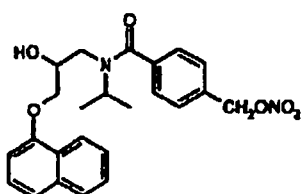
(30)



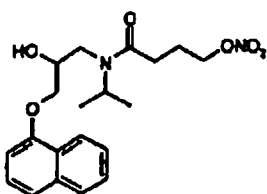
(31)



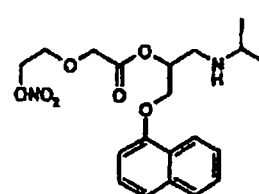
(33)



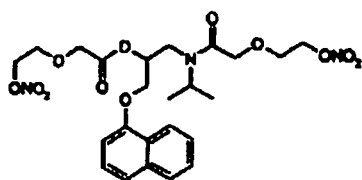
(34)



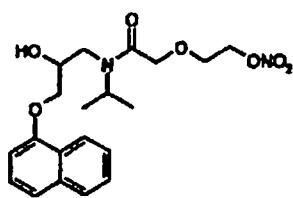
(35)



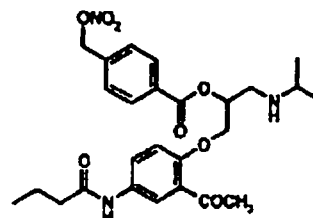
(36)



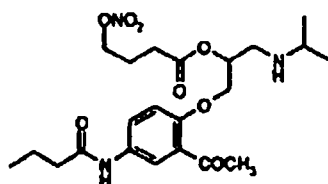
(37)



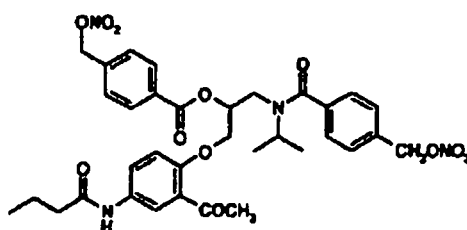
(38)



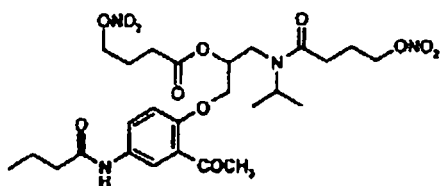
(39)



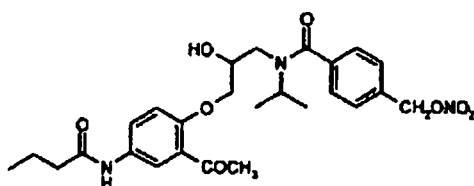
(40)



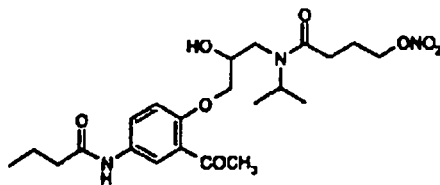
(41)



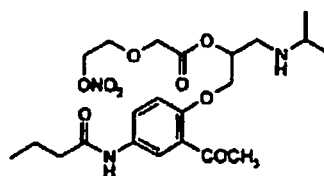
(42)



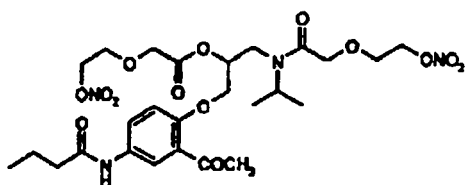
(43)



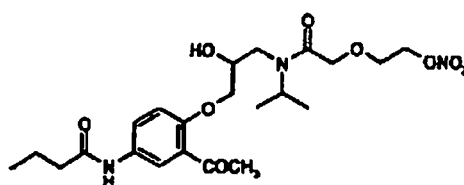
(44)



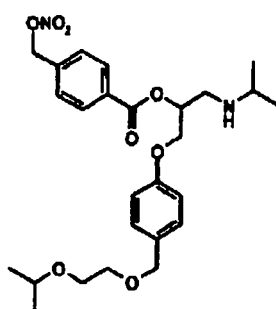
(45)



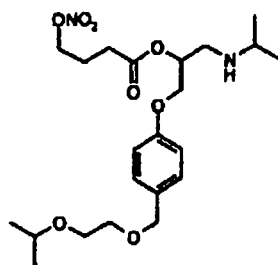
(46)



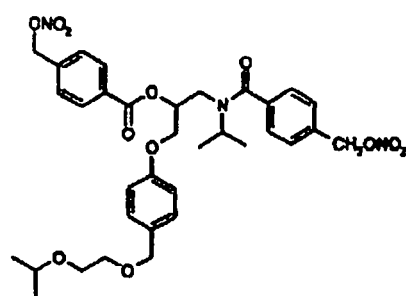
(47)



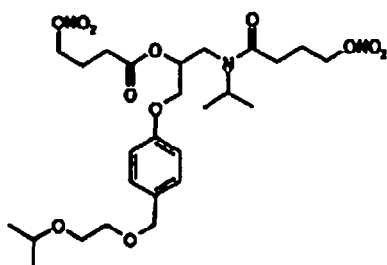
(48)



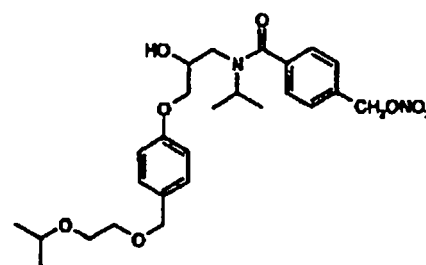
(49)



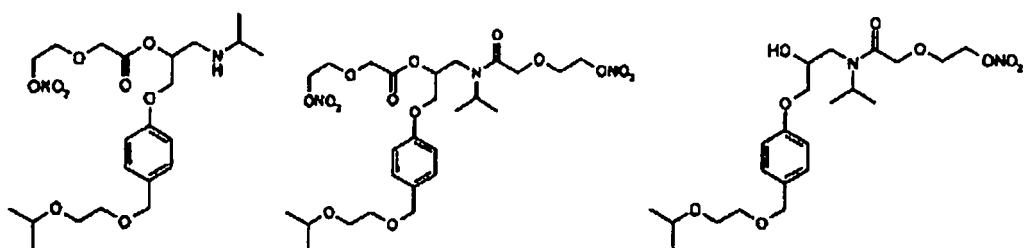
(50)



(51)



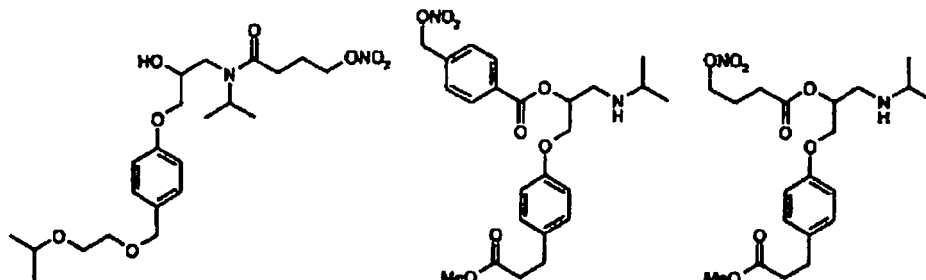
(52)



(53)

(54)

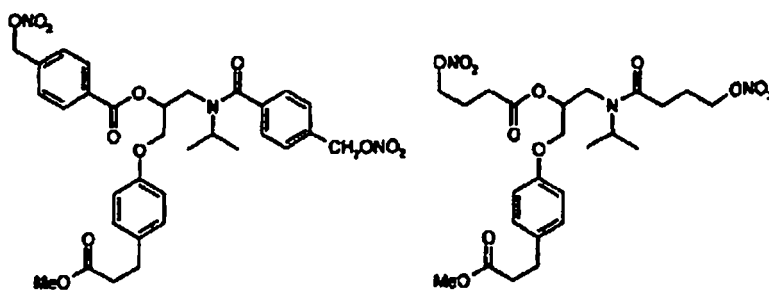
(55)



(56)

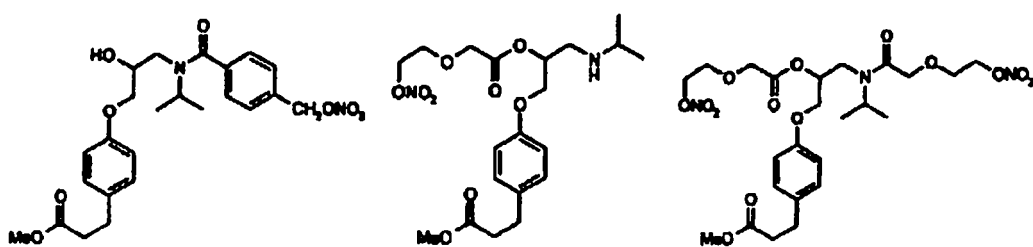
(57)

(58)



(59)

(60)



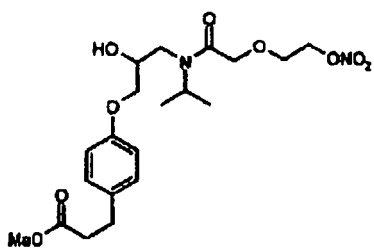
(61)

(62)

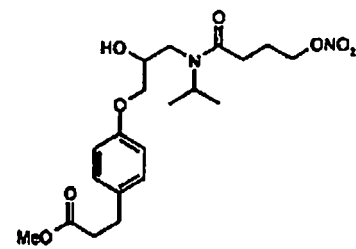
(63)

5

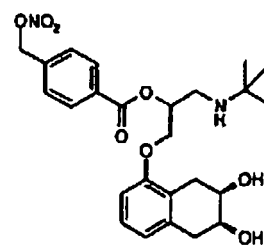
10



(64)



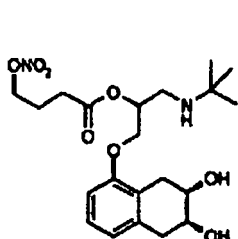
(65)



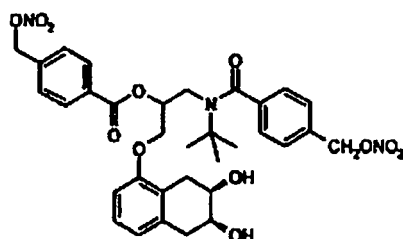
(66)

15

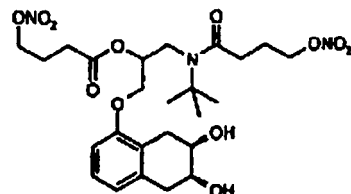
20



(67)



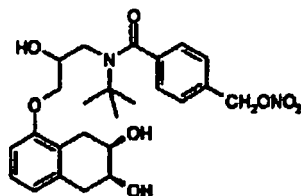
(68)



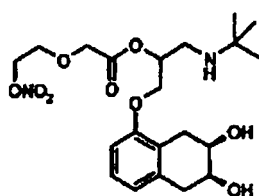
(69)

25

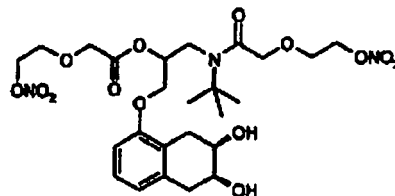
30



(70)



(71)

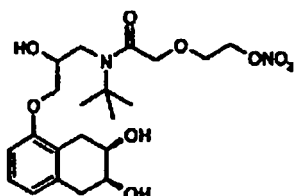


(72)

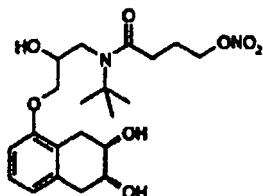
35

40

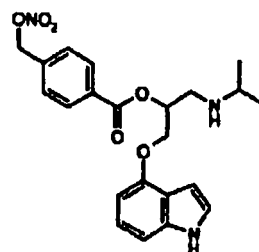
45



(73)



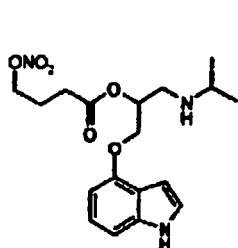
(74)



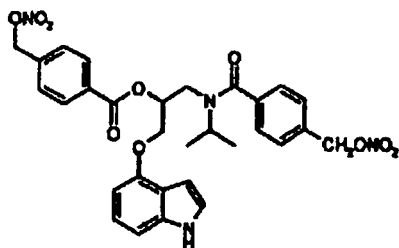
(75)

50

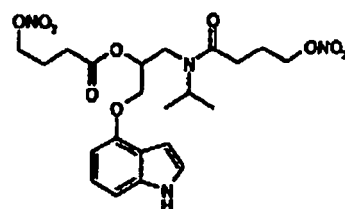
55



(76)



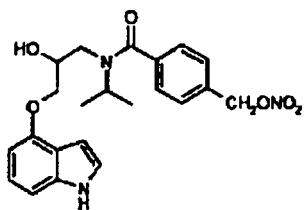
(77)



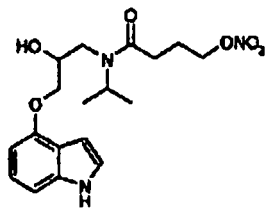
(78)

60

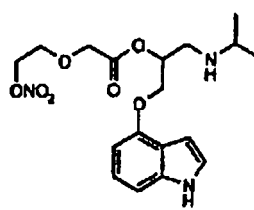
65



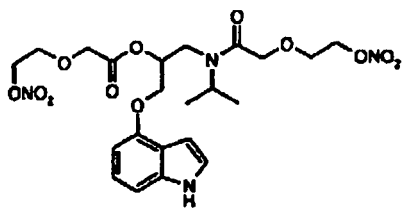
(79)



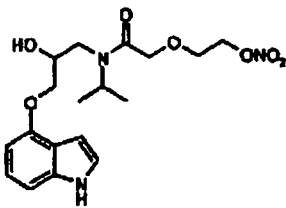
(80)



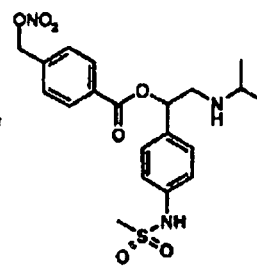
(81)



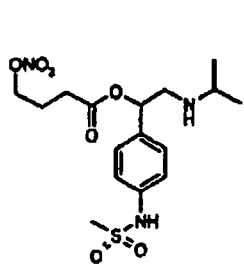
(82)



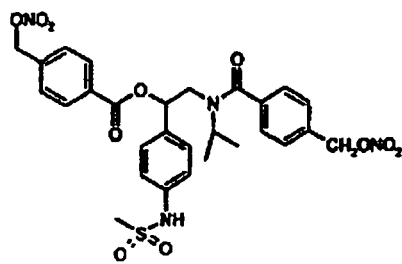
(83)



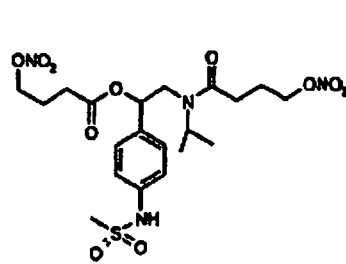
(84)



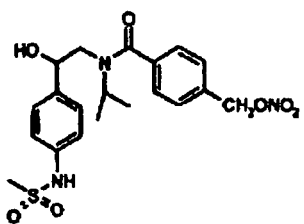
(85)



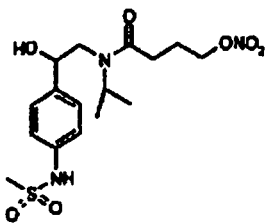
(86)



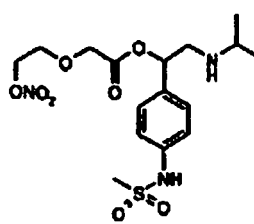
(87)



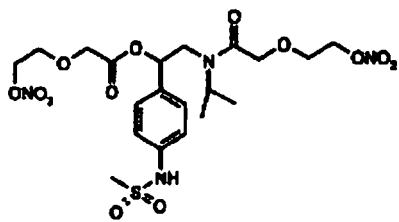
(88)



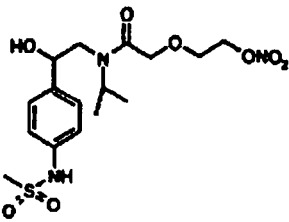
(89)



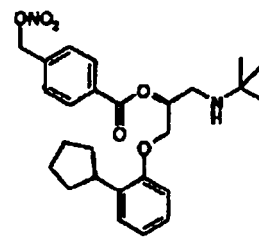
(90)



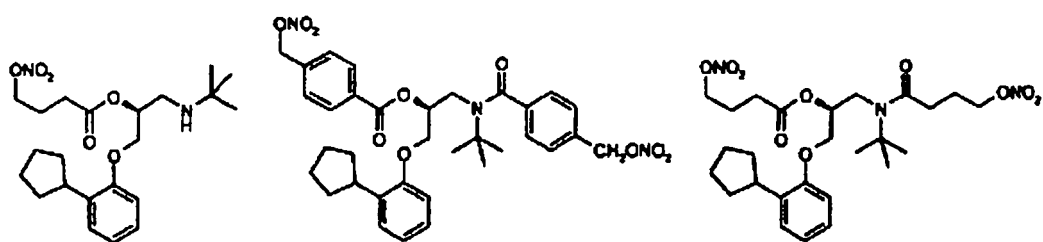
(91)



(92)



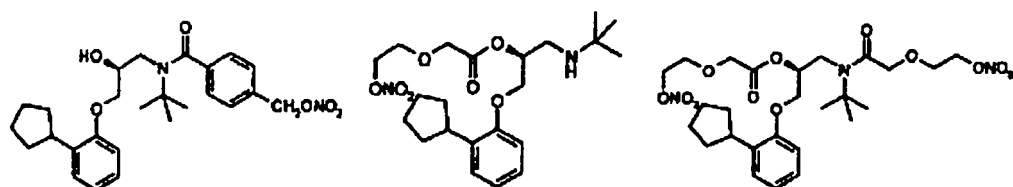
(93)



(94)

(95)

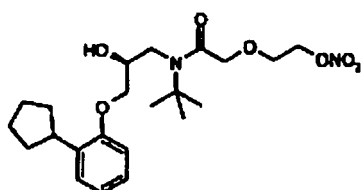
(96)



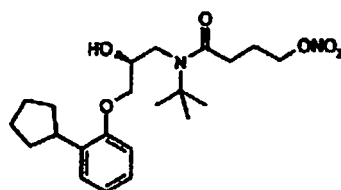
(97)

(98)

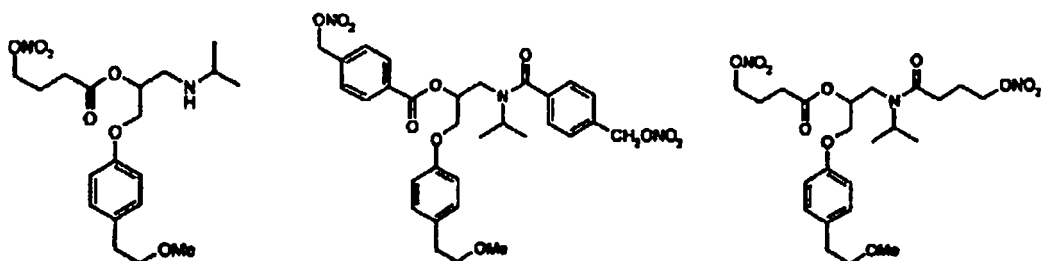
(99)



(100)



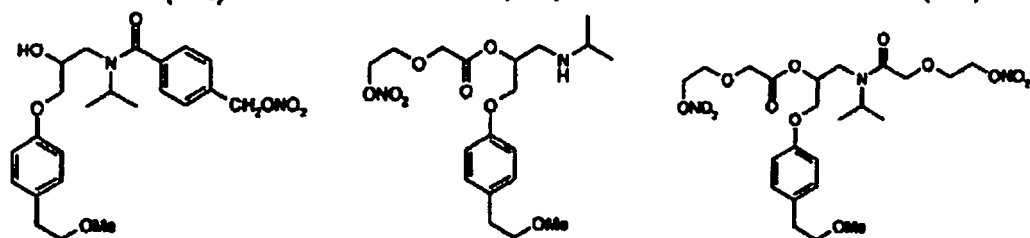
(101)



(102)

(103)

(104)



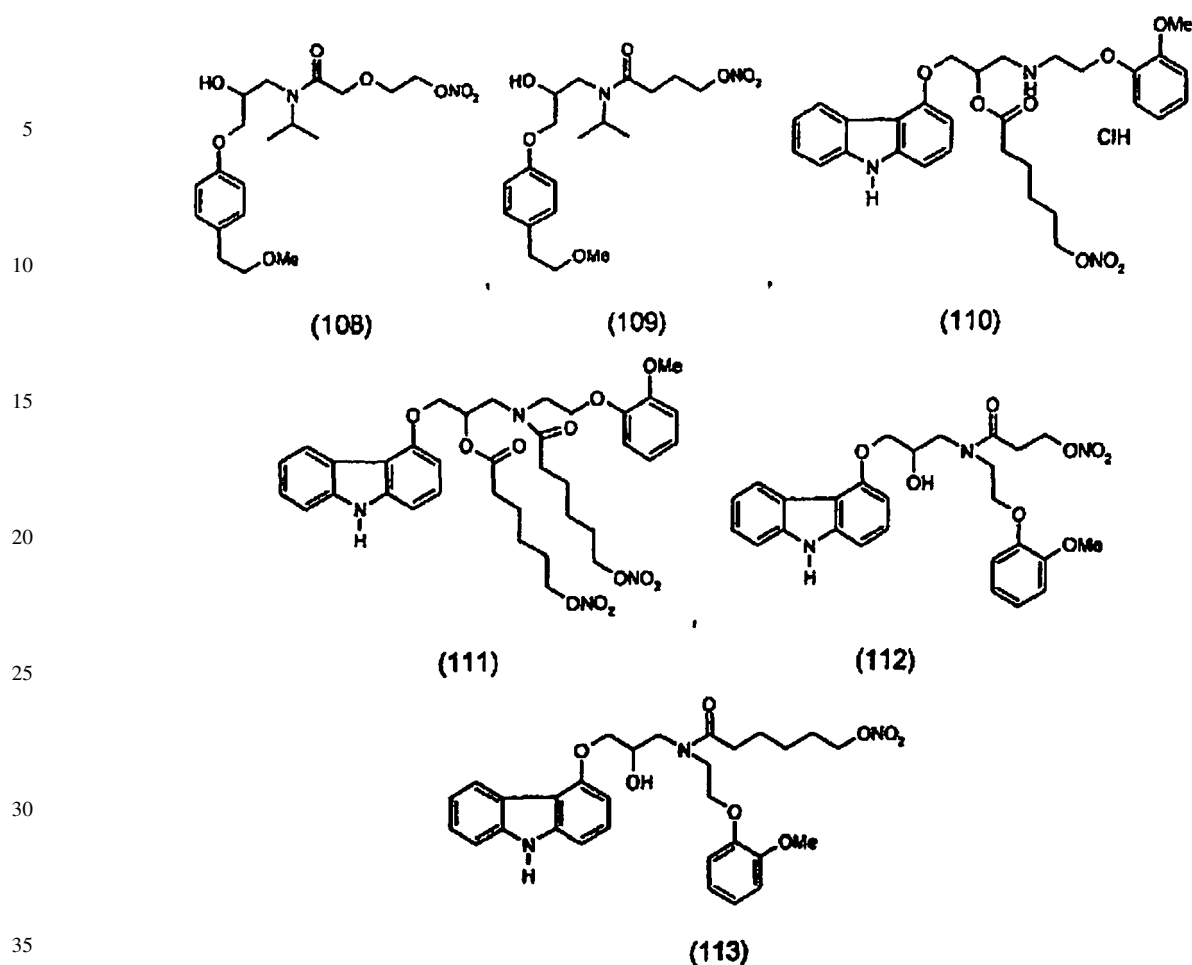
(105)

(106)

(107)

60

65



40 Ejemplos de "alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado" incluyen, pero sin limitarse a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, pentileno, n-hexileno, etcétera.

Según se manifestó anteriormente, la invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y estereoisómeros de los mismos.

45 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, calcio e hidróxidos de aluminio, o con bases orgánicas tales como lisina, arginina, trietilamina, dibencilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

50 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando contienen en la molécula un átomo de nitrógeno salificable, pueden ser transformados en las sales correspondientes mediante reacción en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, con los ácidos orgánicos o inorgánicos correspondientes.

55 Ejemplos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables son: ácido oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico. Ejemplos de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables son: ácido nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

60 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos o mezclas de racematos. Dentro del objeto de la invención están también todos los isómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas.

65 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser administrados mediante cualquier sistema de administración disponible y eficaz incluyendo, pero sin limitarse a, oralmente, bucalmente, parenteralmente, mediante un pulverizador para inhalación, mediante aplicación tópica, mediante inyección, transdérmicamente o rectalmente (por ejemplo mediante el empleo de supositorios) en formulaciones de unidad de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. La vía parenteral incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, la inyección intraesternal o una técnica de infusión.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, gránulos y gel. En tales formas de dosificación sólidas los compuestos activos pueden estar mezclados con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tal forma de dosificación puede contener también, como práctica normal, una sustancia adicional distinta del diluyente inerte, por ejemplo un agente lubricante tal como estearato de magnesio.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas estériles, pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

La composición de esta invención puede incluir además excipientes convencionales, esto es, sustancias orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables que no reaccionen de manera nociva con los compuestos activos.

Las dosis de los derivados nitrooxi de bloqueantes β -adrenérgicos pueden ser determinadas mediante la técnica clínica estándar y están en los mismos rangos o menores que los descritos para los compuestos disponibles comercialmente, según está descrito en: Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58ª Ed., 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman y Gilman, J.G. Hardman, L. e. Limbird, 20ª Ed.

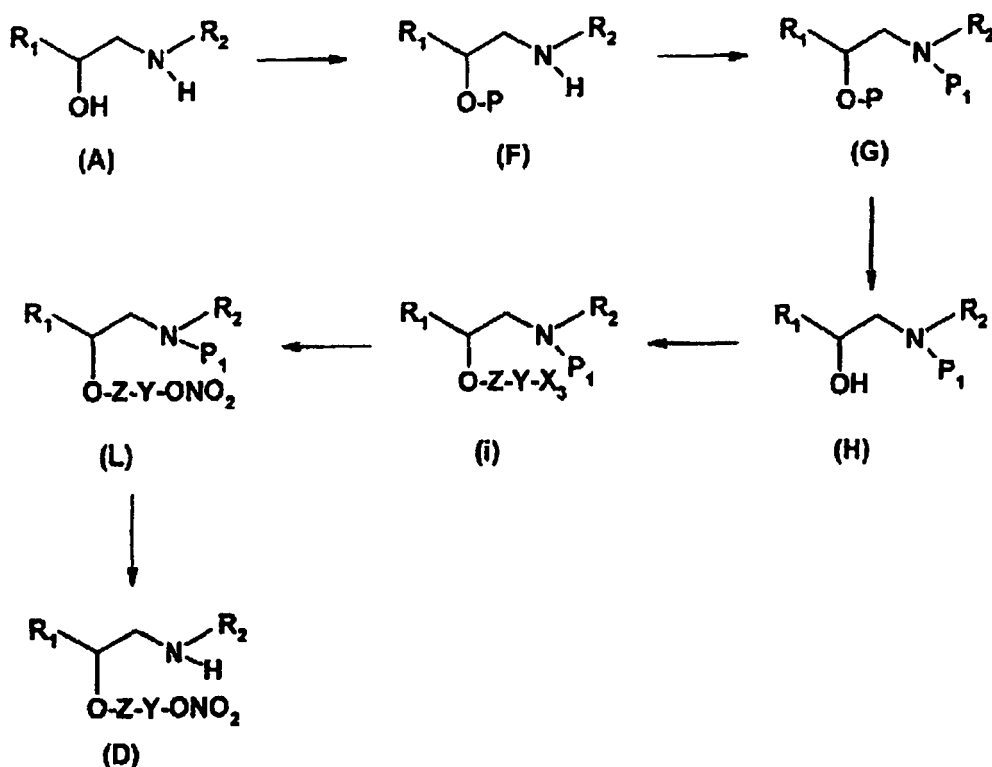
Parte experimental

Procedimiento de Síntesis

Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados según está mostrado en los Esquemas 1 a 6.

Los compuestos de fórmula general (I) A-(Y-ONO₂)_s, definidos en los Esquemas 1-3 como compuestos de fórmula D, en los que s es 1, Y es según se definió anteriormente y A es un residuo de bloqueante β -adrenérgico de fórmula (II), donde Z es -C(O)- y Z₁ es H, los enantiómeros, diastereoisómeros y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, pueden ser preparados según está esquematizado en los Esquemas 1-3.

Esquema 1

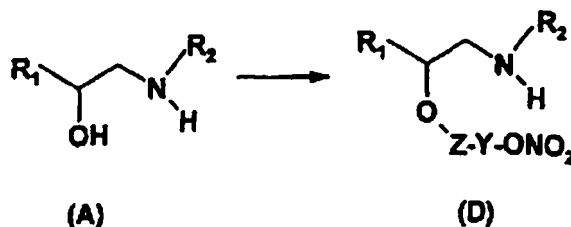


Los compuestos de fórmula (i) en los que R₁, R₂, Z e Y son según se definieron anteriormente, P₁ es un grupo protector de amina tal como éster de ter-butoxicarbonilo (t-Boc) y X₃ es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl, Br y I, son convertidos en compuestos de fórmula (L), en los que R₁, R₂, P₁, Z e Y son según se definieron anteriormente, mediante reacción con AgNO₃ en un solvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, utilizándose preferiblemente un exceso molar de nitrato de plata, y la reacción es llevada a cabo en la oscuridad a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Los compuestos de fórmula (L) son convertidos en los compuestos de fórmula (D) mediante desprotección del grupo amina (se utiliza un ácido

ES 2 285 549 T3

Los compuestos (A) en los que R₁ y R₂ son según se definieron anteriormente, están disponibles comercialmente.

Esquema 3

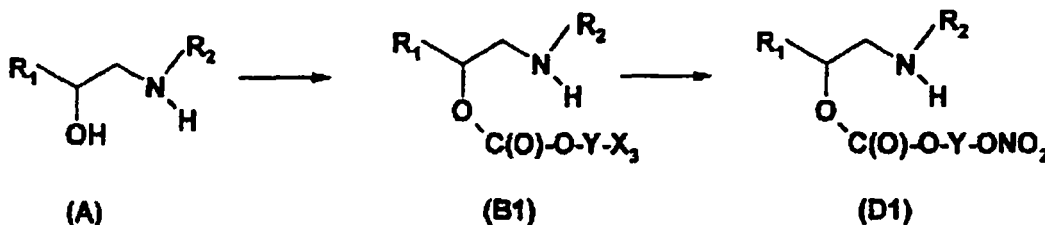


Alternativamente, los compuestos de fórmula (D) pueden ser obtenidos según se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (A) son convertidos en los compuestos de fórmula (D) mediante reacción del grupo hidroxilo con un derivado nitrooxi, que contiene un grupo acilante activado, de fórmula Cl(O)C-Y-ONO₂.

Los compuestos nitrooxi pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula Cl(O)C-Y-OH mediante reacción con ácido nítrico y anhídrido acético en un rango de temperatura desde -50°C a 0°C o a partir de los derivados de halógeno correspondientes de fórmula Cl(O)C-Y-Hal mediante reacción con nitrato de plata en presencia de un solvente inerte tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano. Se utiliza preferiblemente un exceso molar de nitrato de plata y la reacción se lleva a cabo en la oscuridad a una temperatura que varía desde la temperatura de ebullición hasta la temperatura ambiente. La reacción es completada en un rango de tiempo de 30 minutos a 3 días.

Los compuestos de fórmula general (I) A-(Y-ONO₂)_s, definidos en el Esquema 4 como compuestos de fórmula (D1), en los que s es 1, Y es según se definió anteriormente y A es un residuo de un bloqueante β-adrenérgico de fórmula (II), en el que Z es -C(O)O- y Z₁ es H, los enantiómeros, diastereoisómeros y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, pueden ser preparados según está esquematizado en el Esquema 4.

Esquema 4

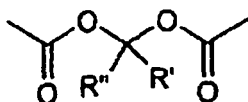


Los compuestos de fórmula (B1) en los que R₁, R₂ e Y son según se definieron anteriormente y X₃ es un átomo de halógeno tal como Cl, Br y I, son convertidos en los compuestos de fórmula (D1), en los que R₁, R₂ e Y son según se definieron anteriormente, mediante reacción con AgNO₃ en un solvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano; se utiliza preferiblemente un exceso molar de nitrato de plata y la reacción se lleva a cabo en la oscuridad a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del solvente.

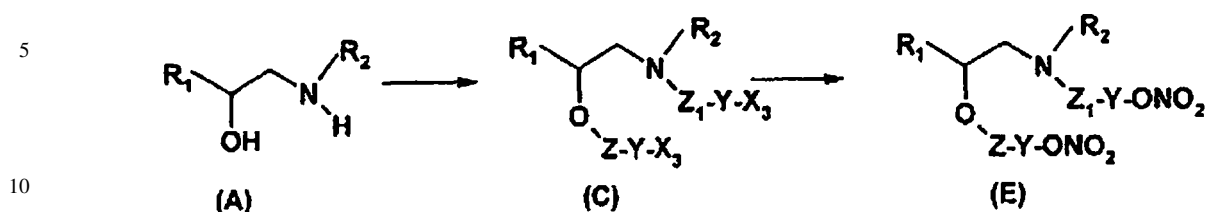
Los compuestos de fórmula (A), en los que R₁ y R₂ son según se definieron anteriormente, son convertidos en los compuestos (B1) mediante reacción con un compuesto apropiado (Q2) que tiene la fórmula X₃-Y-OC(O)Cl en la que X₃ es Cl, Br o I, e Y es según se definió anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base en un solvente aprótico polar o no polar, tal como THF o CH₂Cl₂, a un rango de temperatura entre 0-65°C o en un sistema de doble fase H₂O/Et₂O en un rango de temperatura entre 20-40°C.

Los compuestos de fórmula (Q2) están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes mediante reacción con trifosgeno en presencia de una base orgánica.

Los compuestos de fórmula general (I) A-(Y-ONO₂)_s, definidos en el Esquema 5 como compuestos de fórmula (D), en los que s es 1, Y es según se definió anteriormente y A es un residuo de un bloqueante β-adrenérgico de fórmula (II), en el que Z es



Esquema 6



15 Los compuestos de fórmula (C) en los que R_1 , R_2 , Z, Z_1 e Y son según se definieron anteriormente y X_3 es un átomo de halógeno tal como Cl, Br y I, son convertidos en los compuestos de fórmula (E), en los que R_1 , R_2 , Z e Y son según se definieron anteriormente, mediante reacción con $AgNO_3$ en un solvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano; se utiliza preferiblemente un exceso molar de nitrato de plata y la reacción se lleva cabo en la oscuridad a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente.

20 Los compuestos de fórmula (C) en los que R_1 , R_2 , Z, Z_1 , Y y X_3 son según se definieron anteriormente, pueden ser obtenidos mediante la reacción de los compuestos de fórmula (A) con un haluro de acilo (Q) apropiado de fórmula $X_3-Y-C(O)Cl$, en la que X_3 es elegido entre cloro, bromo, e Y es según se definió anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, cloroformo, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, a una temperatura entre la temperatura ambiente y $50^\circ C$. La reacción es completada en un rango de tiempo entre 30 minutos y 24 horas.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (C) pueden ser obtenidos mediante la reacción de los compuestos de fórmula (A) con un ácido (Q1) de fórmula $X_3-Y-COOH$ en presencia de un agente deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDAC) y una cantidad catalítica de N,N'-dimetilaminopiridina. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado, a una temperatura entre $0^\circ C$ y $50^\circ C$. La reacción es completada en un rango de tiempo de 30 minutos a 36 horas.

35 Los compuestos de fórmula (Q1), en los que X_3 es un átomo de halógeno, están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos a partir del hidroxácido correspondiente disponible comercialmente mediante reacciones bien conocidas, por ejemplo mediante la reacción con cloruro de tionilo u oxalilo, haluros de P^{III} o P^V en un solvente inerte tal como tolueno, cloroformo, DMF, etc.

40 Los compuestos (A) en los que R_1 y R_2 son según se definieron anteriormente, están disponibles comercialmente.

45 Los compuestos de fórmula (E) pueden ser obtenidos también según se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (A) son convertidos en los compuestos (E) mediante reacción con un derivado nitrooxi de fórmula $Cl(O)C-Y-ONO_2$ que contiene un grupo de acilación activado.

50 Los compuestos nitrooxi pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula $Cl(O)C-Y-OH$ mediante reacción con ácido nítrico y anhídrido acético en un rango de temperatura de $-50^\circ C$ a $0^\circ C$ o a partir de los derivados halogenados correspondientes de fórmula $Cl(O)C-Y-Hal$ mediante reacción con nitrato de plata en presencia de un solvente inerte tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano. Se utiliza preferiblemente un exceso molar de nitrato de plata y la reacción se lleva a cabo en la oscuridad a una temperatura desde la temperatura de ebullición a la temperatura ambiente. La reacción es completada en un rango de tiempo de 30 minutos a 3 días.

Ejemplos

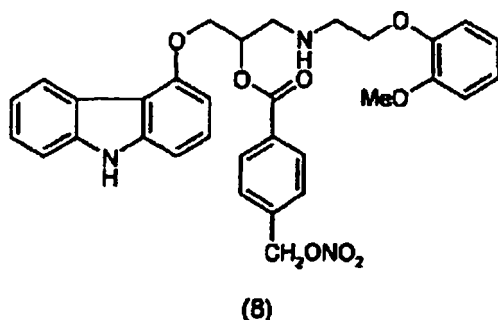
55 Los ejemplos no limitantes siguientes describen adicionalmente, y facilitan a las personas con experiencia habitual en la técnica, la realización y la utilización de la presente invención.

60

65

Ejemplo 1

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil] amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico de fórmula (8)



1a. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil] amino]-2-propanoato del ácido 4-(clorometil)benzoico

A una solución de carvedilol (2 g, 5 mmoles) en cloroformo (50 ml), se añadieron ácido 4-clorometil benzoico (0,9 g, 5,5 mmoles), EDAC (1,15 g, 6 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución fue tratada con agua y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo, 6/4 (Rf=0,2). El producto del título, 0,27 g, fue obtenido como un polvo blanco.

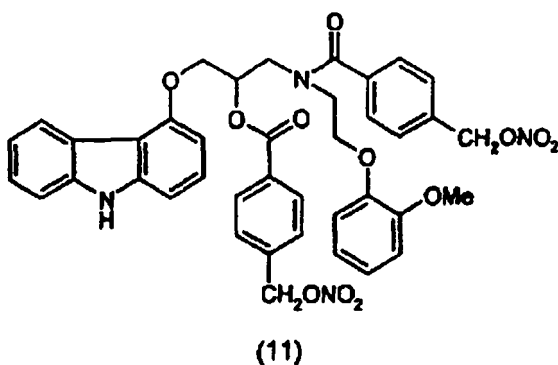
1b. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil] amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico

Una solución del producto del Ejemplo 1a (0,27 g, 0,48 mmoles) y nitrato de plata (0,16 g, 0,96 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) fue agitada a 60°C en la oscuridad, durante 36 horas. El precipitado (sales de plata) fue extraído por filtración y el solvente fue evaporado bajo vacío. El residuo fue tratado con cloroformo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo/n-hexano, 6/4. El producto del título, 0,03 g, fue obtenido como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,31 (1H, s); 8,15 (2H, m); 7,8-7,5 (2H, m); 7,43 (1H, d); 7,30 (2H, m); 7,15-6,85 (7H, m); 6,77 (1H, d); 6,03 (1H, m); 5,65 (2H, s); 4,55 (2H, m); 4,33 (2H, m); 4,0-3,7 (5H, m); 3,51 (2H, m).

Ejemplo 2

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoil]amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico de fórmula (11)



2a. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-clorometil)benzoil]amino]-2-propanoato del ácido 4-(clorometil)benzoico

A una solución de carvedilol (2 g, 5 mmoles) en cloroformo (50 ml), se añadieron ácido 4-clorometil benzoico (0,9 g, 5,5 mmoles), EDAC (1,15 g, 6 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La reacción fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución fue tratada con agua y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo, 1/1 (Rf=0,42). El producto del título (0,06 g) fue obtenido como un polvo blanco.

ES 2 285 549 T3

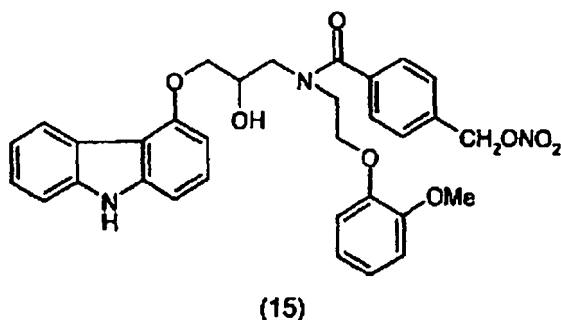
2b. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoil]amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico

Una solución del producto del Ejemplo 2a (0,06 g, 0,08 mmoles) y nitrato de plata (0,06 g, 0,32 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) fue agitada a 60°C en la oscuridad, durante 36 horas. El precipitado (sales de plata) fue extraído por filtración. El filtrado fue concentrado y el residuo fue tratado con cloroformo y agua. Los extractos de las capas orgánicas combinadas fueron secados sobre sulfato de sodio y filtrados. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo, 6/4. El producto del título, 0,015 g, fue obtenido como un polvo.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s); 8,1 (3H, m); 7,7-7,2 (8H, m); 7,2-6,7 (8H, m); 6,05 (1H, m); 5,6-5,8 (4H, d); 4,55 (1H, m); 4,30 (2H, m); 4,15 (3H, m); 3,71 (5H, s).

Ejemplo 3

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoil]amino]-2-propanol de fórmula (15)



3a. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-clorometil)benzoil]amino]-2-propanol

A una solución de carvedilol (2 g, 5 mmoles) en cloroformo (50 ml), se añadieron ácido 4-clorometil benzoico (0,9 g, 5,5 mmoles), EDAC (1,15 g, 6 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La reacción fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución fue tratada con agua y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo, 6/4 (Rf=0,42). El producto del título, 1,05 g, fue obtenido como un polvo blanco.

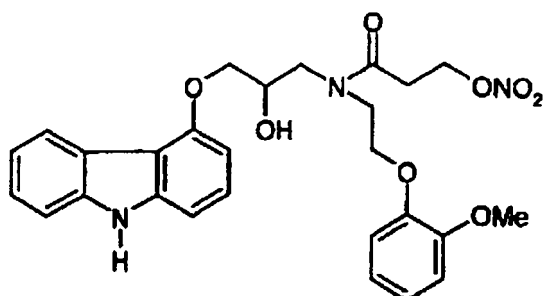
3b. 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoil]amino]-2-propanol

Una solución del producto del Ejemplo 3a (1,0 g, 1,78 mmoles) y nitrato de plata (0,6 g, 3,6 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) fue agitada a 65°C en la oscuridad, durante 32 horas. El precipitado (sales de plata) fue extraído por filtración. El filtrado fue concentrado y el residuo fue tratado con cloruro de metileno y agua. Los extractos de las capas orgánicas combinadas fueron secados sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo, 1/1. El producto del título, 0,4 g, fue obtenido como un polvo amarillo.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s); 8,40-6,50 (15H, m); 5,61 (2H, m); 5,51 (1H, m); 5,36 (1H, m); 4,40-3,90 (4H, m); 3,74-3,71 (7H, m).

Ejemplo 4

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(3-nitrooxipropanoil)amino]-2-propanol de fórmula (112)



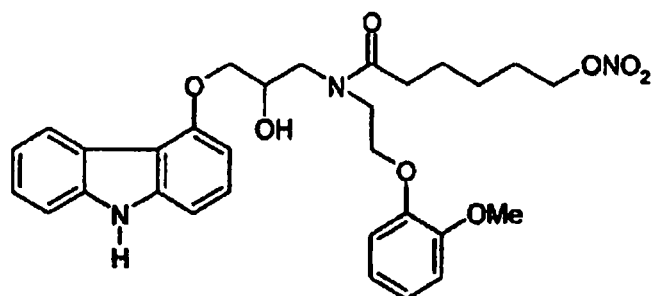
ES 2 285 549 T3

El compuesto fue sintetizado bajo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 partiendo de carvedilol y ácido 3-bromopropanoico.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s); 8,25 (1H, dd); 7,46 (1H, dd); 7,29 (2H, m); 7,08 (2H, m); 6,90 (4H, m); 6,70 (1H, dd); 5,50 (1H, d); 4,80 (2H, m); 4,35 (1H, m); 4,20-3,6 (9H, m); 3,6-2,8 (4H, m).

Ejemplo 5

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(6-nitrooxihexanoil)amino]-2-propanol de fórmula (113)

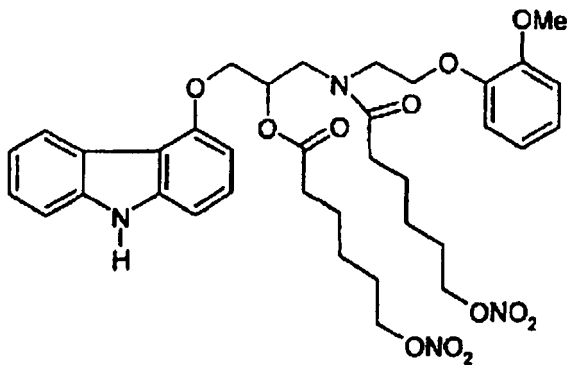


El compuesto fue sintetizado bajo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 partiendo de carvedilol y ácido 6-bromohexanoico.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s); 8,25 (1H, dd); 7,46 (1H, dd); 7,29 (2H, m); 7,08 (2H, m); 6,90 (4H, m); 6,70 (1H, dd); 5,40 (1H, d); 4,50-3,50 (13H, m); 2,6-2,3 (2H, m); 1,70-0,50 (6H, m).

Ejemplo 6

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]-[(6-nitrooxihexanoil)amino]-2-propanol del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (111)

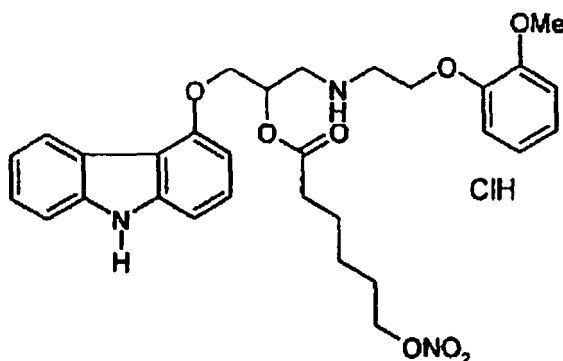


El compuesto fue sintetizado bajo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 partiendo de carvedilol y ácido 6-bromohexanoico.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s); 8,15 (1H, dd); 7,46 (1H, dd); 7,29 (2H, m); 7,08 (2H, m); 6,90 (4H, m); 6,70 (1H, dd); 5,65 (1H, m); 4,6-4,20 (6H, m); 4,2-3,5 (9H, m); 2,50 (2H, m); 2,29 (2H, m); 1,70-0,60 (12H, m).

Ejemplo 7

1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico, sal clorhidrato, de fórmula (110)



El compuesto fue sintetizado bajo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 partiendo de carvedilol y ácido 6-bromohexanoico.

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 11,30 (1H, s); 8,15 (1H, dd); 7,44 (1H, dd); 7,32 (2H, m); 7,10-6,90 (6H, m); 6,70 (1H, dd); 5,65 (1H, m); 4,50-4,20 (7H, m); 3,90-3,40 (7H, m); 2,40 (2H, m); 1,60-1,10 (6H, m).

Ejemplo 8

Medidas de GMPc en la línea celular PC12 de rata

El GMPc contribuye a la función y la interacción de varios tipos celulares vasculares y su disfunción está implicada en enfermedades cardiovasculares importantes tales como hipertensión, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e infarto tisular. Por tanto, se evaluó el grado de formación de GMPc inducido por los compuestos de la invención en la línea celular de feocromocitoma de rata (PC12).

Compuestos ensayados

1) Carvedilol (fármaco parental)

2) 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoil]amino]-2-propanol (compuesto del Ejemplo 3);

3) 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil] amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (compuesto del Ejemplo 1);

4) 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(3-nitrooxipropanoil)amino]-2-propanol (compuesto del Ejemplo 4);

5) 1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(6-nitrooxihexanoil)amino]-2-propanol (compuesto del Ejemplo 5).

Método

Las células fueron mantenidas a 37°C en medio DMEM enriquecido con un 10% de suero de caballo y un 5% de suero bovino fetal bajo una atmósfera de CO₂ al 5%. En el momento de los experimentos, las células fueron lavadas una vez con Solución de Sales Equilibrada de Hank (HBSS) suplementada con un 0,05% de ácido ascórbico y preincubadas en el mismo tampón durante 10 minutos en un baño de agua en movimiento. Después de la etapa de preincubación, las células fueron expuestas durante 45 minutos adicionales a condiciones control o bien a concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo que variaban desde 0,1 hasta 25 μ M, en presencia del inhibidor de fosfodiesterasa IBMX (100 μ M) y del activador independiente de NO de la guanilil ciclasa soluble, YC-1 (20 μ M). La reacción fue finalizada por la retirada del tampón de incubación y la adición posterior de 100 μ l de etanol absoluto. Los extractos orgánicos fueron evaporados posteriormente hasta sequedad y los residuos disueltos en tampón acuoso para la determinación cuantitativa de los niveles intracelulares de GMPc utilizando un kit de inmunoensayo enzimático para GMPc.

Los resultados obtenidos, presentados en la Tabla 1, están expresados como la CE₅₀ (μ M) y la Emáx de eficacia (% del vehículo). Según se muestra en la tabla, los nitroderivados de carvedilol inducían un incremento consistente de la formación de GMPc intracelular en la línea celular PC12. Por el contrario, este efecto no fue inducido por el compuesto parental.

ES 2 285 549 T3

TABLA I

Efecto de los nitrooxiderivados de carvedilol y del carvedilol sobre la acumulación de GMPc en células PC12

Compuesto	CE₅₀ (µM)	E_{máx} (% del vehículo)
Carvedilol	No eficaz	No eficaz
Compuesto del Ejemplo 3	1,8	565
Compuesto del Ejemplo 1	2,3	480
Compuesto del Ejemplo 4	1,7	395
Compuesto del Ejemplo 5	0,6	322

REIVINDICACIONES

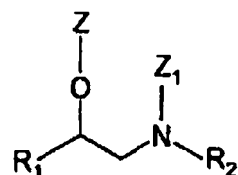
1. Un compuesto de fórmula general A-(Y-ONO₂)_s (I) y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo

5 farmacéuticamente aceptables, en la cual

s es un número entero igual a 1 ó 2;

A es seleccionado de entre los residuos de bloqueantes β-adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:

10



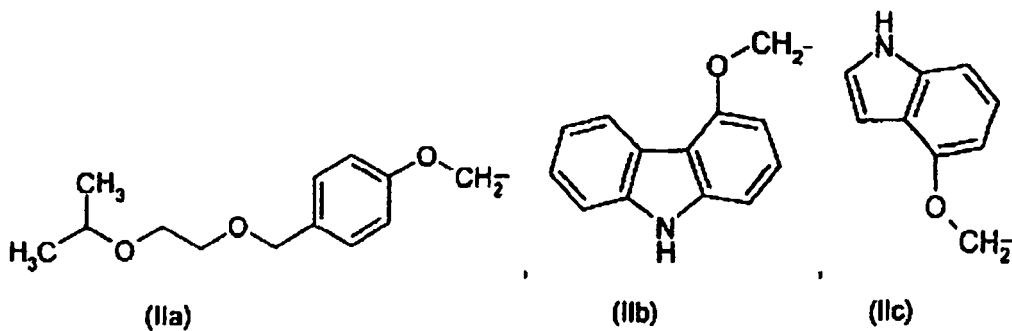
(II)

20

en la cual

R₁ es seleccionado del grupo que consta de:

25

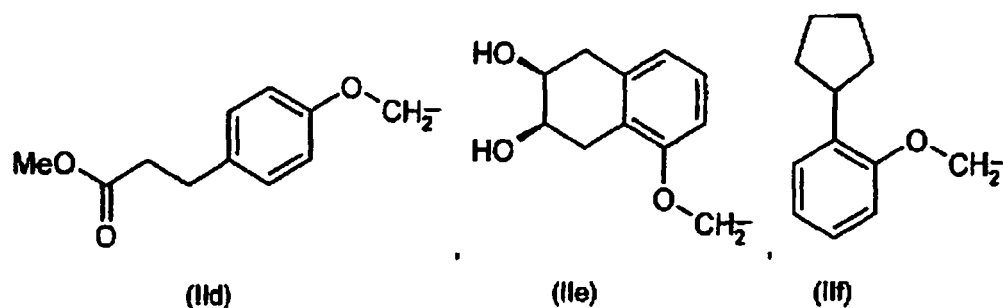


(IIa)

(IIb)

(IIc)

40

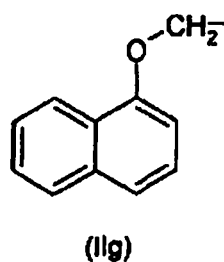


(IId)

(IIe)

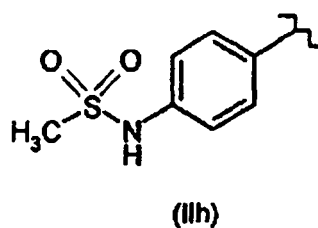
(IIf)

50



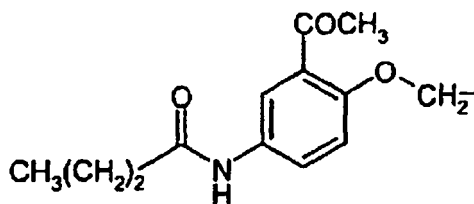
(IIg)

60

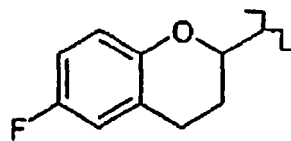


(IIh)

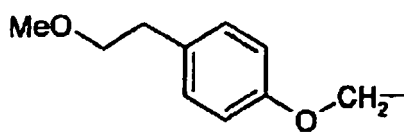
65



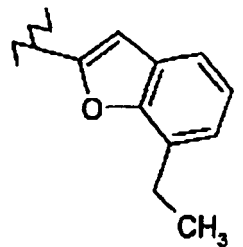
(III)



(IIL)

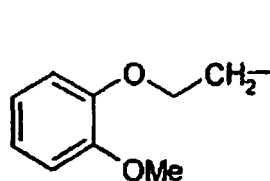


(IIIm)

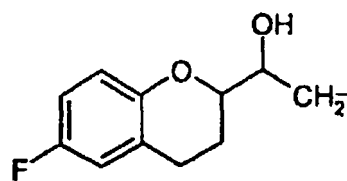


(IIIn)

25 R_2 es seleccionado del grupo que consta de: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o



(IIIa)



(IIIb)

cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (Ili), (IIm), R_2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

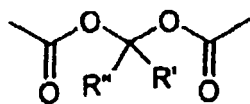
cuando el radical R_1 es elegido de entre las fórmulas (IIe), (IIf) o (IIIn), R_2 es $-(\text{CH}_3)_3$;

cuando R_1 es el radical (IIb), R_2 es (IIIa);

cuando R_1 es el radical (IIL), R_2 es (IIIb);

45 Z es H o es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de:

$-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ o



donde

55 R' y R'' son iguales o diferentes y son H o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado;

Z_1 es H o un grupo $-\text{C}(\text{O})-$ capaz de unirse a Y;

60 con la condición de que cuando s de la fórmula (I) sea 1, Z o Z_1 sean H;

Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

a)

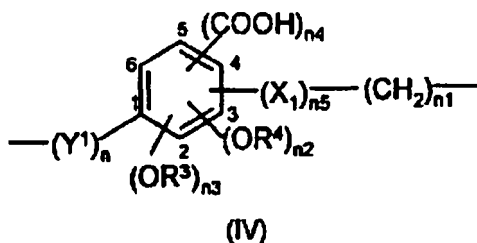
65 - alquileno C_1 - C_{20} lineal o ramificado, estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, $-\text{ONO}_2$ o T, donde T es $-\text{OC}(\text{O})(\text{alquil } \text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{-ONO}_2$, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})\text{-ONO}_2$;

ES 2 285 549 T3

b)

- cicloalquileo con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileo, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T₁, donde T₁ es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

c)



en la cual:

n es un número entero de 0 a 20,

n₁ es un número entero de 1 a 20;

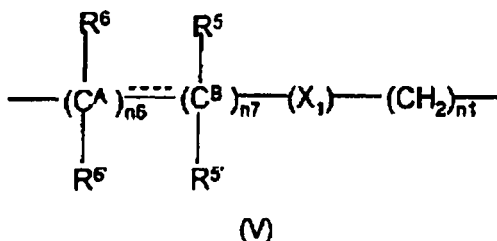
n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente entre H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

d)



en la cual:

n₁ es un número entero de 1 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

n₆ es un número entero de 1 a 20,

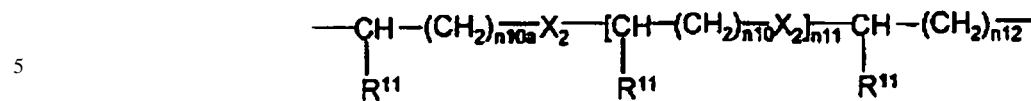
n₇ es un número entero de 0 a 20,

R⁵, R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes;

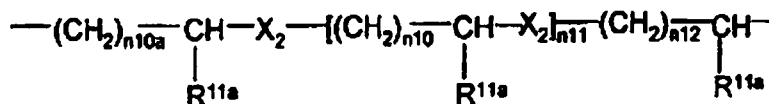
cuando Y es seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo -ONO₂ está ligado al grupo -(CH₂)_{n1}-;

e)



(VI)

10



(VII)

20 donde

X₂ es O o S,

25

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

n₁₁ es un número entero de 0 a 6;

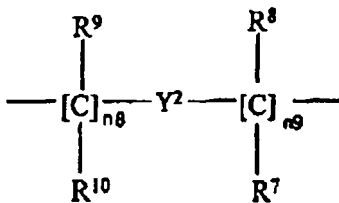
R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

30

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)

35



(VIII)

45

en la cual

n₈ es un número entero de 0 a 10;

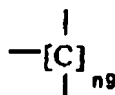
50

n₉ es un número entero de 1 a 10;

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

donde el grupo -ONO₂ está ligado a

55



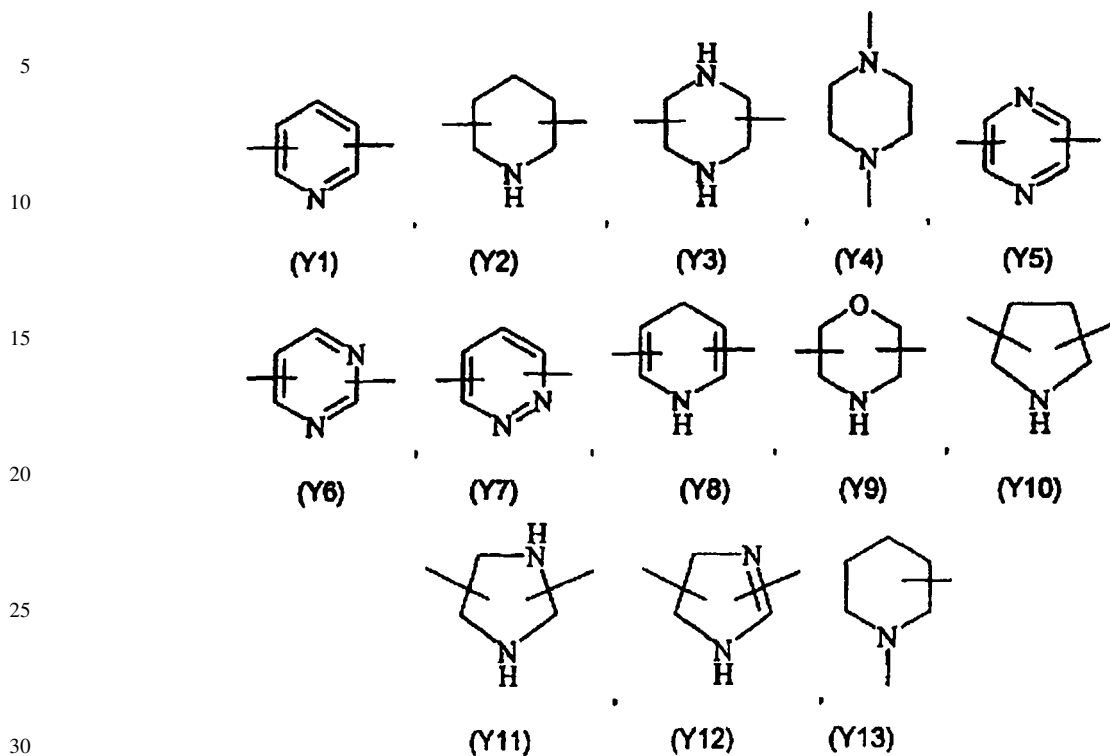
donde

n₉ es según se definió anteriormente;

65

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

y es seleccionado del grupo que consta de



2. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el que s es 2 y Z y Z₁ son -C(O)-.

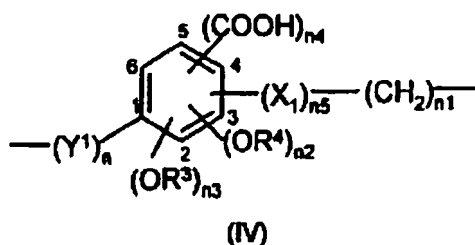
3. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

Y es un alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂.

4. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual Y es un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado.

5. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

Y es



donde:

n es un número entero de 0 a 20,

n1 es un número entero de 1 a 20;

n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

ES 2 285 549 T3

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

5 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH.

6. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual

10 n₂, n₃, n₄, n₅ son igual a 0,

n₁ es 1,

n es un número entero de 0 a 10,

15 Y¹ es CH₂.

7. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual

20 n, n₂, n₅ son 1,

n₃ y n₄ son igual a 0, y

25 n₁ es un número entero de 1 a 10,

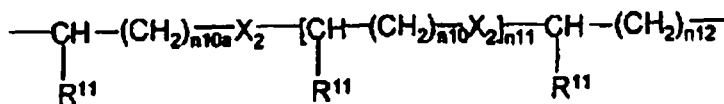
Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

30 X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

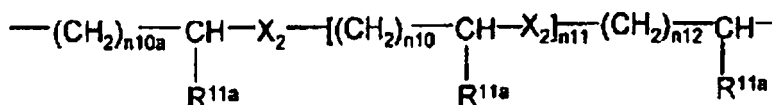
R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

8. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

35 Y es



(VI)



(VII)

donde

55 X₂ es O o S,

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

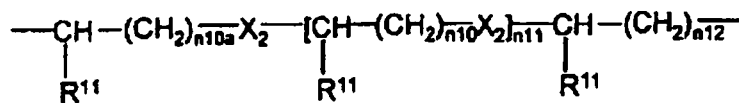
60 n₁₁ es un número entero de 0 a 6;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

65 R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi.

9. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual

Y es



(VI)

donde

X₂ es O o S,

n_{10a} es un número entero de 0 a 10,

n₁₁ es 0,

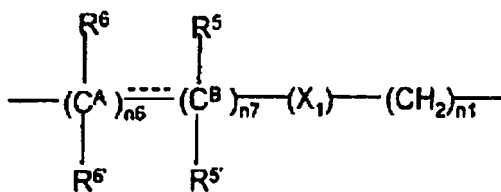
n₁₂ es un número entero de 1 a 10,

R¹¹ es H o un grupo nitrooxi;

donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n₁₂}-.

10. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

Y es



(V)

donde:

n₁ es un número entero de 1 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

n₆ es un número entero de 1 a 20,

n₇ es un número entero de 0 a 20,

R⁵, R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes.

11. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual

n₁ es un número entero de 1 a 10,

n₆ y n₇ son 1,

X₁ es -WC(O)-, donde W es azufre,

R⁵, R^{5'} y R^{6'} son H,

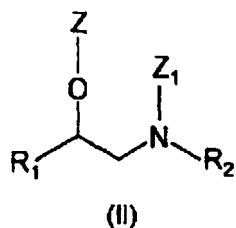
R⁶ es NHCOCH₃;

con la condición de que el grupo $-\text{ONO}_2$ esté unido al grupo $-(\text{CH}_2)_{n1}-$.

12. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

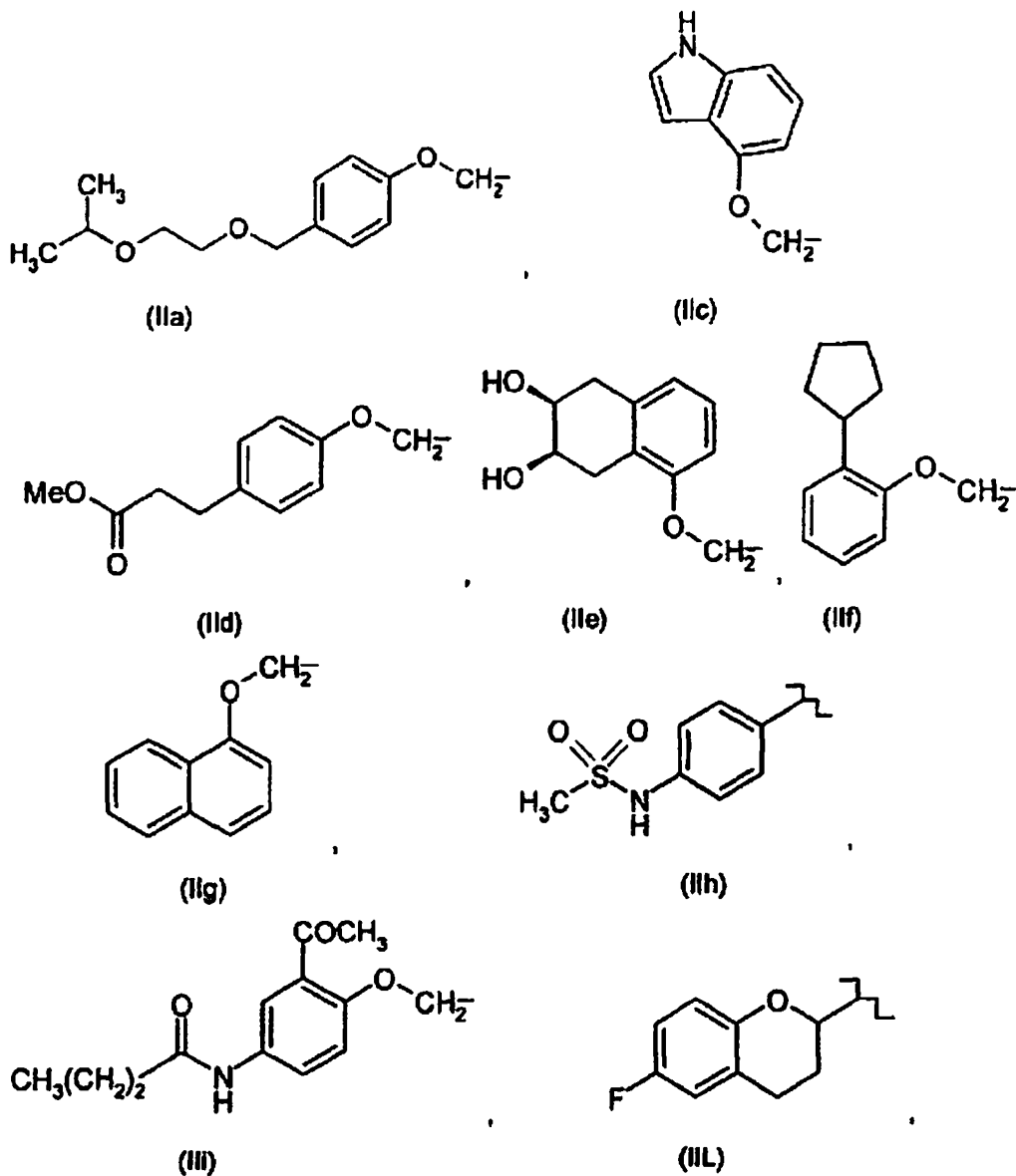
s es igual a 1

A es seleccionado de entre los residuos de bloqueantes β -adrenérgicos de fórmula (II) siguientes:

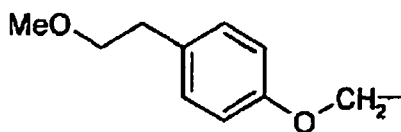


donde

R_1 es seleccionado del grupo que consta de:

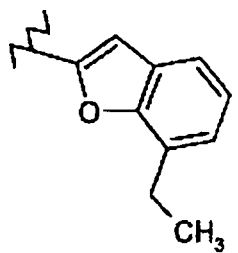


5



(IIIm)

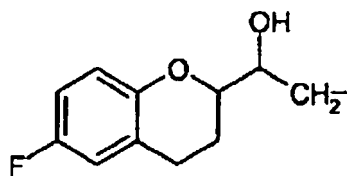
10



(IIIn)

R₂ es seleccionado del grupo que consta de: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ o

15



(IIIb)

20

25

cuando el radical R₁ es elegido de entre las fórmulas (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi), (IIm), R₂ es -CH(CH₃)₂;

cuando el radical R₁ es elegido de entre las fórmulas (IIe), (IIf) o (IIIn), R₂ es -C(CH₃)₃;

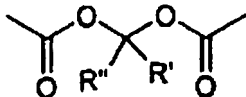
30

cuando R₁ es el radical (III), R₂ es (IIIb);

Z es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de:

35

-C(O)-, -C(O)O- o



40

en la que

R' y R'' son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

45

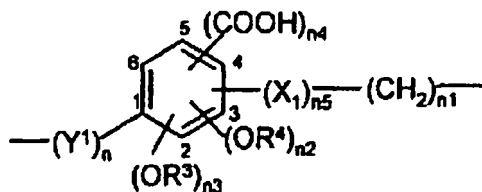
Z₁ es H e

Y es un radical bivalente que tiene los significados siguientes:

50

c)

55



(IV)

60

donde:

n es un número entero de 0 a 20,

65

n₁ es un número entero de 1 a 20,

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

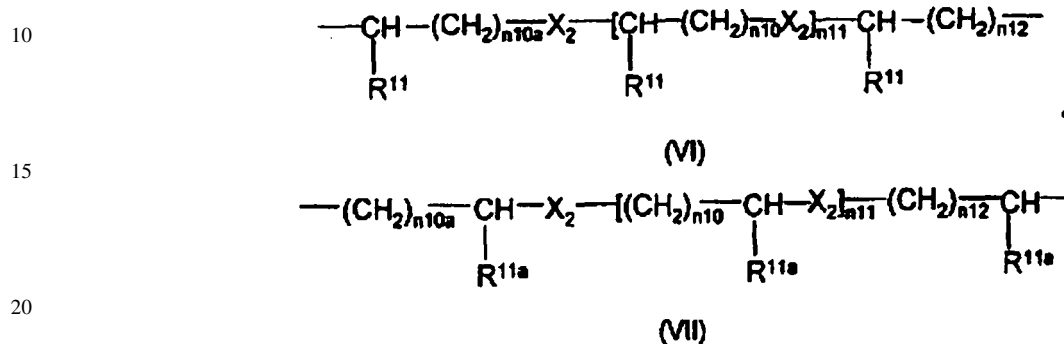
ES 2 285 549 T3

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃,

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20,

5 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

e)



donde

25 X₂ es O o S,

n10a es 0 ó 1,

30 n11 es 0 ó 1,

n10 y n12 son 1 ó 2;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

35 R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)



50 donde

n8 es un número entero de 0 a 10;

55 n9 es un número entero de 1 a 10;

R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

en la cual el grupo -ONO₂ está ligado a



65 donde

n9 es según se definió anteriormente;

ES 2 285 549 T3

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

y es seleccionado del grupo que consta de:

5

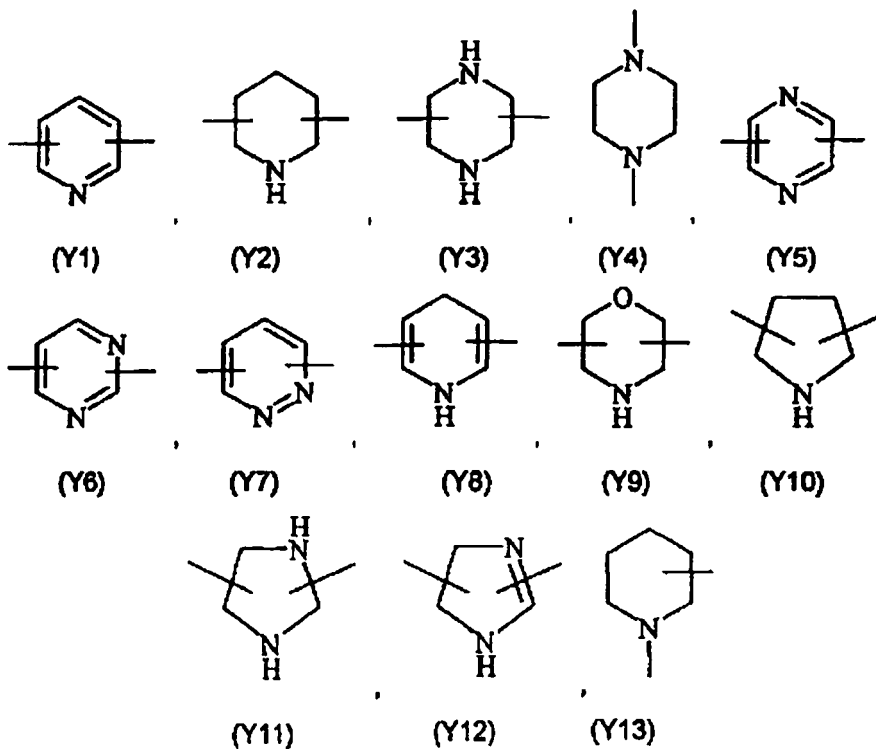
10

15

20

25

30



35

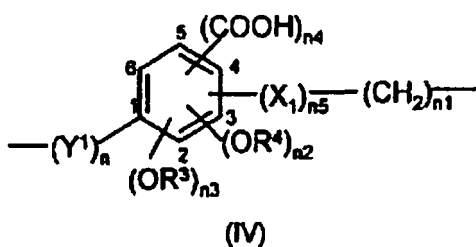
13. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual Z es -C(O)-.

40

14. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en el cual

Y es

45



50

donde:

55

n es un número entero de 0 a 20, y n₁ es un número entero de 1 a 20;

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1;

60

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH.

65

15. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual

ES 2 285 549 T3

n2, n3, n4, n5 son igual a 0,

n1 es 1,

5 n es un número entero de 0 a 10,

Y¹ es CH₂.

10 16. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual

n, n2, n5 son 1,

n3 y n4 son igual a 0,

15

n1 es un número entero de 1 a 10,

Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

20

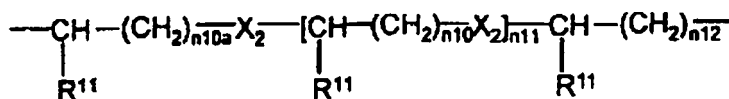
X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

25 17. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en el cual

Y es

30



(VI)

35

donde

X₂ es O o S,

40

n10a y n11 son 0,

n12 es 1,

45

R¹¹ es H;

donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n12}-.

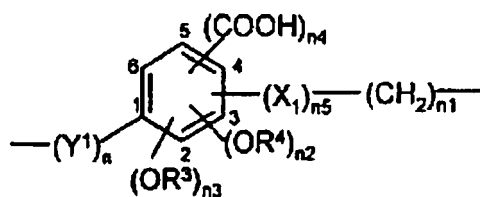
50 18. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual Z es -C(O)O-.

19. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 18, en el cual

55

Y es

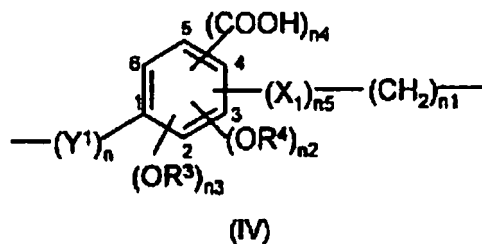
60



(IV)

65

Y es



15 donde:

n es un número entero de 0 a 20,

20 n1 es un número entero de 1 a 20,

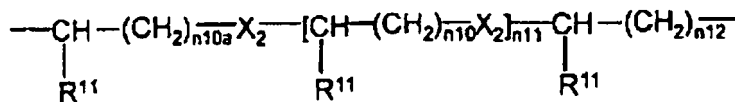
n2, n3, n4 y n5 son igual a 0,

Y¹ es -CH₂-.

25 24. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 23, en el que n es 0 y n1 es 1.

30 25. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 22, en el cual

Y es



40 (VI)

donde

45 X₂ es O o S,

n10a y n11 son 0,

50 n12 es 1,

R¹¹ es H;

donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)ₙ₁₂-.

55 26. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el que s es 1, Z es H y Z₁ es -C(O)-.

60 27. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual

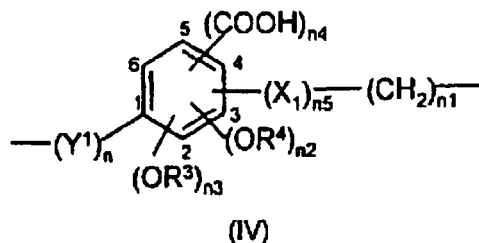
Y es un alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂.

65 28. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual Y es un alquileo C₁-C₁₀ lineal o ramificado.

ES 2 285 549 T3

29. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual

Y es



donde:

n es un número entero de 0 a 20,

n1 es un número entero de 1 a 20;

n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH.

30. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual

n2, n3, n4, n5 son igual a 0,

n1 es 1,

n es un número entero de 0 a 10,

Y¹ es CH₂.

31. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual

n, n2, n5 son 1,

n3 y n4 son igual a 0, y

n1 es un número entero de 1 a 10,

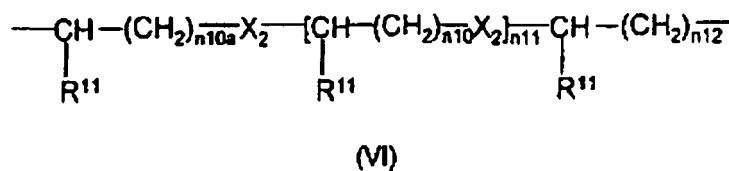
Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

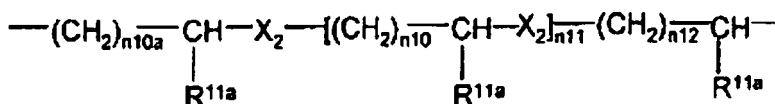
X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

32. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual

Y es





5

(VII)

donde

10

X₂ es O o S,

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

15

n₁₁ es un número entero de 0 a 6;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

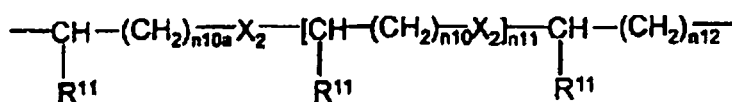
R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi.

20

33. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 32, en el cual

Y es

25



30

(VI)

donde

35

X₂ es O o S,

n_{10a} es 0 ó 1,

40

n₁₁ es 0 ó 1,

n₁₀ y n₁₂ son 1 ó 2,

R¹¹ es H o nitrooxi;

45

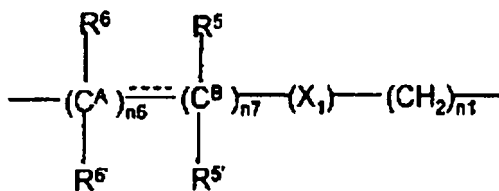
donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n₁₂}-.

34. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual

50

Y es

55



60

(V)

donde:

65

n₁ es un número entero de 1 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

ES 2 285 549 T3

n6 es un número entero de 1 a 20,

n7 es un número entero de 0 a 20,

5 R^5 y $R^{5'}$, R^6 y $R^{6'}$ son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH_3 , OH, NH_2 , $NHCOCH_3$, $COOH$, CH_2SH y $C(CH_3)_2SH$;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ están ausentes.

10 35. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual

n1 es un número entero de 1 a 10,

15 n6 y n7 son 1,

X_1 es $-WC(O)-$, donde W es azufre,

R^5 , $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son H,

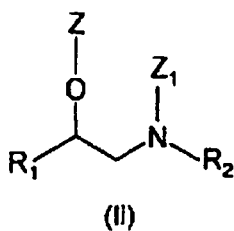
20 R^6 es $NHCOCH_3$;

con la condición de que el grupo $-ONO_2$ esté unido al grupo $-(CH_2)_{n1}-$.

25 36. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

s es un número entero igual a 1 ó 2,

30 A es el residuo del bloqueante β -adrenérgico de fórmula (II):

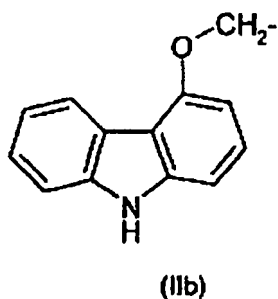


40

en la cual

45 R_1 es

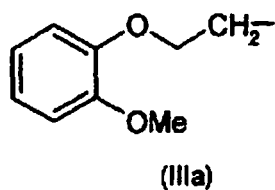
45



55

R_2 es

60

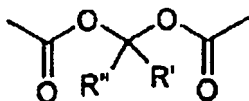


ES 2 285 549 T3

Z es H o es un grupo capaz de unirse a Y seleccionado del grupo que consta de:

-C(O)-, -C(O)O- o

5



10 donde

R' y R'' son iguales o diferentes y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

15

Z₁ es H o un grupo -C(O)- capaz de unirse a Y;

con la condición de que cuando s de la fórmula (I) sea 1, Z o Z₁ sean H;

Y es un radical bivalente que tiene el significado siguiente:

20

a)

25

- alquileno C₁-C₂₀ lineal o ramificado, estando sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂;

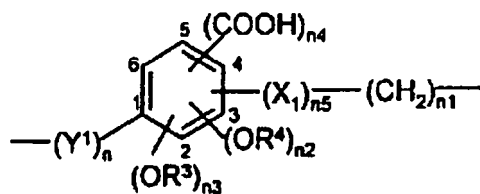
b)

30

- cicloalquileno con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo de cicloalquileno, estando el anillo sustituido opcionalmente con cadenas laterales T₁, donde T₁ es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

c)

35



40

(IV)

en la cual:

45

n es un número entero de 0 a 20,

n₁ es un número entero de 1 a 20;

50

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

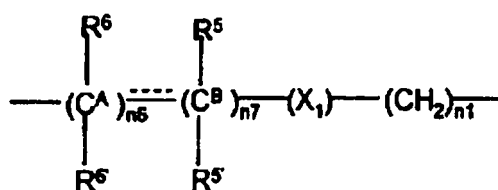
Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

55

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

d)

60



65

(V)

en la cual:

n1 es un número entero de 1 a 20;

5 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

n6 es un número entero de 1 a 20,

n7 es un número entero de 0 a 20,

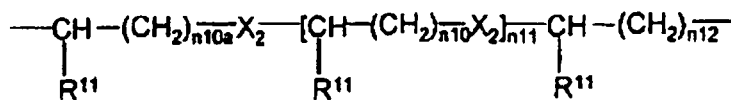
10 R⁵, R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes;

15 cuando Y es seleccionado de entre los radicales divalentes mencionados en los puntos c)-d), el grupo -ONO₂ está ligado al grupo -(CH₂)_{n1}-;

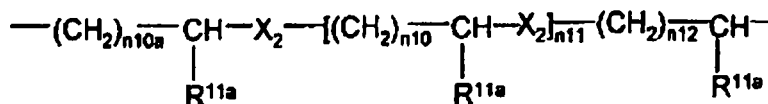
e)

20



25

(VI)



30

(VII)

35 donde

X₂ es O o S,

40 n10a, n10 y n12 son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

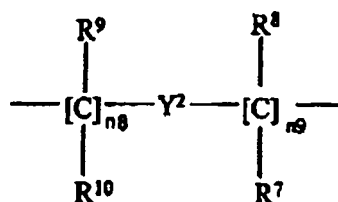
n11 es un número entero de 0 a 6;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

45 R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi;

f)

50



55

(VIII)

60 en la cual

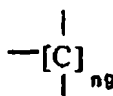
n8 es un número entero de 0 a 10;

n9 es un número entero de 1 a 10;

65 R⁹, R¹⁰, R⁸, R⁷ son iguales o diferentes, y son H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

donde el grupo -ONO₂ está ligado a

5



donde

10

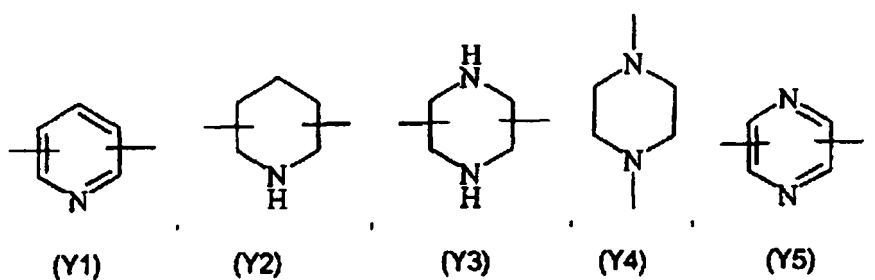
n₉ es según se definió anteriormente;

Y² es un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre,

15

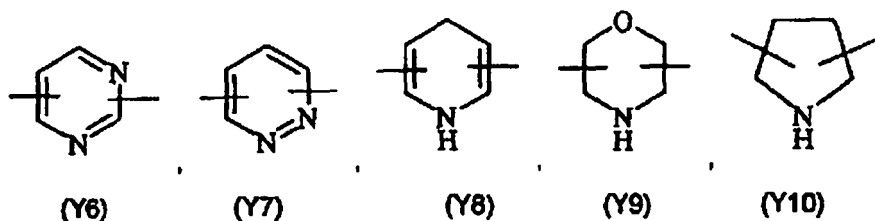
y es seleccionado del grupo que consta de:

20



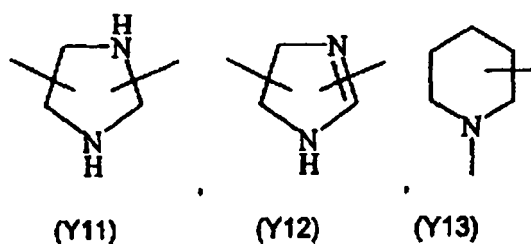
25

30



35

40



45

50

37. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 36, en el que s es 2 y Z y Z₁ son -C(O)-.

55

38. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual

Y es un alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de: átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂.

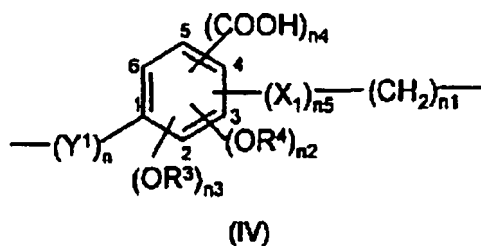
60

39. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 38, en el cual Y es un alquileo C₃-C₆ lineal o ramificado.

65

40. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual

Y es



donde

15 n es un número entero de 0 a 20,

n1 es un número entero de 1 a 20;

20 n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

25 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH.

41. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 40, en el cual

30 n2, n3, n4, n5 son igual a 0,

n1 es 1,

35 n es un número entero de 0 a 10,

Y¹ es CH₂.

42. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 40, en el cual

n, n2, n5 son 1,

n3 y n4 son igual a 0, y

45 n1 es un número entero de 1 a 10,

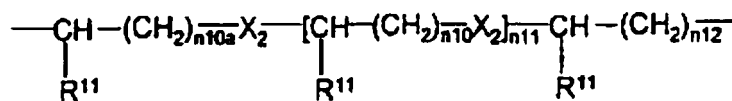
Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

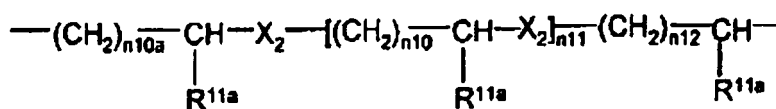
50 X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

43. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual

Y es





5

(MII)

donde

10

X₂ es O o S,

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

15

n₁₁ es un número entero de 0 a 6;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

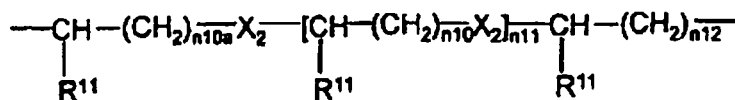
R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi.

20

44. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual

Y es

25



30

(MI)

donde

35

X₂ es O o S,

n_{10a} es un número entero de 0 a 10,

40

n₁₁ es 0,

n₁₂ es un número entero de 1 a 10,

R¹¹ es H o un grupo nitrooxi;

45

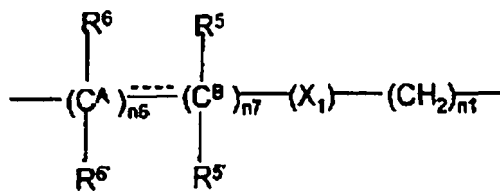
donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n₁₂}-.

45. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual

50

Y es

55



60

(M)

donde:

65

n₁ es un número entero de 1 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

ES 2 285 549 T3

n6 es un número entero de 1 a 20,

n7 es un número entero de 0 a 20,

5 R^5 , $R^{5'}$, R^6 y $R^{6'}$ son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH_3 , OH, NH_2 , $NHCOCH_3$, $COOH$, CH_2SH y $C(CH_3)_2SH$;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ están ausentes.

10 46. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual

n1 es un número entero de 1 a 10,

15 n6 y n7 son 1,

X_1 es $-WC(O)-$, donde W es azufre,

R^5 , $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son H,

20 R^6 es $NHCOCH_3$;

con la condición de que el grupo $-ONO_2$ esté unido al grupo $-(CH_2)_{n1}-$.

25 47. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 36, en el que s es 1, Z es H y Z_1 es $-C(O)-$.

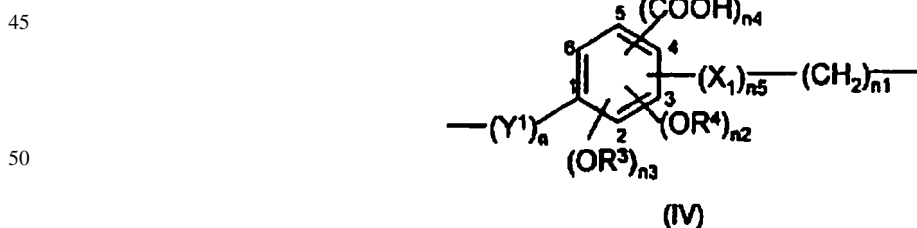
48. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 47, en el cual

30 Y es un alquileo C_1-C_{20} lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de átomos de halógeno, hidroxilo, $-ONO_2$ o T, donde T es $-OC(O)(alquil C_1-C_{10})-ONO_2$, $-O(alquil C_1-C_{10})-ONO_2$.

35 49. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 48, en el cual Y es un alquileo C_1-C_{10} lineal o ramificado.

50. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 47, en el cual

40 Y es



55 donde:

n es un número entero de 0 a 20,

n1 es un número entero de 1 a 20;

60 n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R^3 y R^4 son seleccionados independientemente de H o CH_3 ;

65 Y^1 es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, donde na es un número entero de 0 a 20;

X_1 es $-WC(O)-$ o $-C(O)W-$, donde W es oxígeno, azufre o NH.

ES 2 285 549 T3

51. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 50, en el cual

n2, n3, n4, n5 son igual a 0,

n1 es 1,

n es un número entero de 0 a 10,

Y¹ es CH₂.

52. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 50, en el cual

n, n2, n5 son 1, n3 y n4 son igual a 0,

n1 es un número entero de 1 a 10,

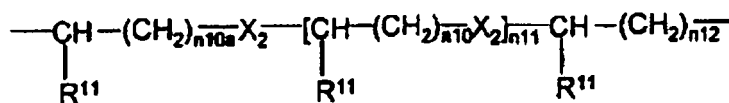
Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

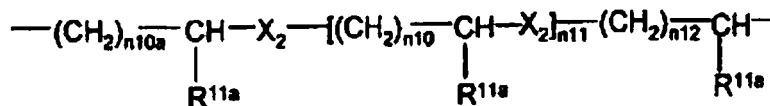
R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

53. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 47, en el cual

Y es



(VI)



(VII)

donde

X₂ es O o S,

n10a, n10 y n12 son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

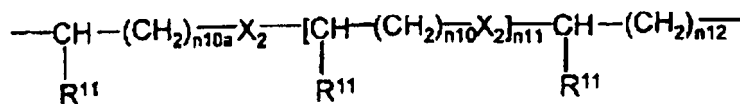
n11 es un número entero de 0 a 6;

R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi.

54. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 53, en el cual

Y es



(VI)

ES 2 285 549 T3

donde

X_2 es O o S,

5 n_{10a} y n_{11} son 0,

n_{12} es 1,

R^{11} es H;

10

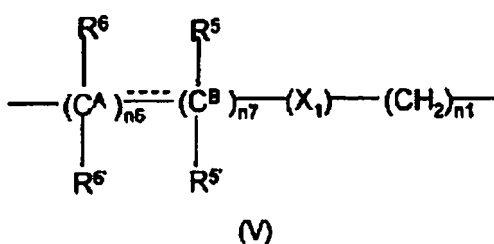
donde el grupo $-\text{ONO}_2$ está unido al grupo $-(\text{CH}_2)_{n_{12}}$.

55. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 47, en el cual

15

Y es

20



25

donde:

30

n_1 es un número entero de 1 a 20;

X_1 es $-\text{WC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{W}-$, donde W es oxígeno, azufre o NH;

35

n_6 es un número entero de 1 a 20,

n_7 es un número entero de 0 a 20,

40

R^5 y $R^{5'}$, R^6 y $R^{6'}$ son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH_3 , OH, NH_2 , NHCOCH_3 , COOH , CH_2SH y $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SH}$;

cuando el enlace entre los carbonos C^{A} y C^{B} es un doble enlace, R^5 y R^6 o $R^{6'}$ y $R^{5'}$ están ausentes.

56. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 55, en el cual

45

n_1 es un número entero de 1 a 10,

n_6 y n_7 son 1,

50

X_1 es $-\text{WC}(\text{O})-$, donde W es azufre,

R^5 , $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son H,

55

R^6 es NHCOCH_3 ;

con la condición de que el grupo $-\text{ONO}_2$ esté unido al grupo $-(\text{CH}_2)_{n_1}$.

57. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 36, en el que s es 1, Z_1 es H y Z es $-\text{C}(\text{O})-$.

60

58. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual

65

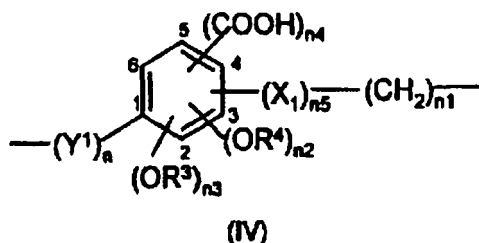
Y es un alquileo C_1 - C_{20} lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de átomos de halógeno, hidroxilo, $-\text{ONO}_2$ o T, donde T es $-\text{OC}(\text{O})(\text{alquil } \text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})-\text{ONO}_2$, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})-\text{ONO}_2$.

ES 2 285 549 T3

59. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual Y es un alquileo C₃-C₆ lineal o ramificado.

60. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual

Y es



donde

n es un número entero de 0 a 20,

n₁ es un número entero de 1 a 20;

n₂, n₃, n₄ y n₅ son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

Y¹ es -CH₂- o -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es un número entero de 0 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH.

61. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 60, en el cual

n₂, n₃, n₄, n₅ son igual a 0,

n₁ es 1,

n es un número entero de 0 a 10,

Y¹ es CH₂.

62. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 60, en el cual

n, n₂, n₅ son 1, n₃ y n₄ son igual a 0,

n₁ es un número entero de 1 a 10,

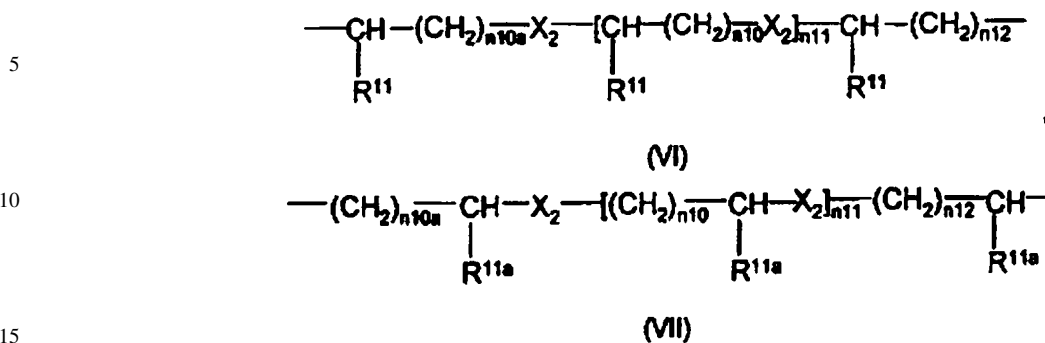
Y¹ es -(CH₂)_{na}-CH=CH-, donde na es 0,

X₁ es -WC(O)-, donde W es oxígeno y X₁ está unido al anillo de fenilo a través del [C]₄,

R⁴ es CH₃ y el grupo (OR⁴) está unido al anillo de fenilo a través del [C]₃.

63. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual

Y es



donde

20 X₂ es O o S,

n_{10a}, n₁₀ y n₁₂ son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

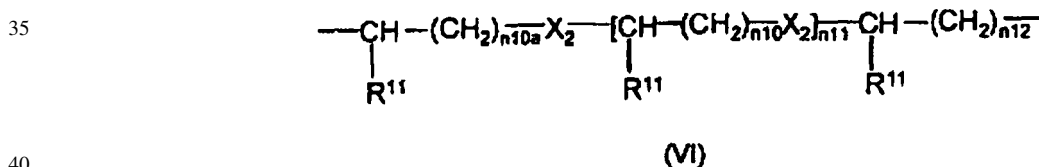
n₁₁ es un número entero de 0 a 6;

25 R¹¹ es H, CH₃ o un grupo nitrooxi;

R^{11a} es CH₃ o un grupo nitrooxi.

30 64. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual

Y es



donde

45 X₂ es O o S,

n_{10a} y n₁₁ son 0,

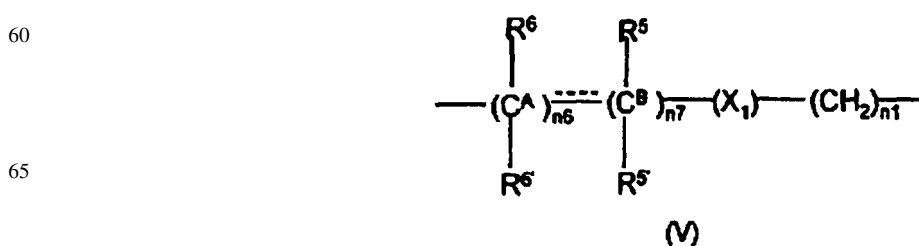
n₁₂ es 1,

50 R¹¹ es H;

donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n₁₂}-.

55 65. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual

Y es



ES 2 285 549 T3

donde:

n1 es un número entero de 1 a 20;

5 X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

n6 es un número entero de 1 a 20,

n7 es un número entero de 0 a 20,

10 R⁵ y R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes.

15 66. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual

n1 es un número entero de 1 a 10,

20 n6 y n7 son 1,

X₁ es -WC(O)-, donde W es azufre,

25 R⁵, R^{5'} y R^{6'} son H,

R⁶ es NHCOCH₃;

con la condición de que el grupo -ONO₂ esté unido al grupo -(CH₂)_{n1}-.

30 67. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 36, en el que s es 1, Z₁ es H y Z es -C(O)O-.

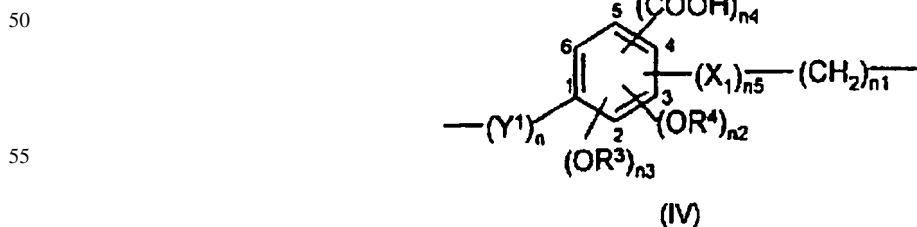
35 68. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual

Y es un alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consta de átomos de halógeno, hidroxilo, -ONO₂ o T, donde T es -OC(O)(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂, -O(alquil C₁-C₁₀)-ONO₂.

40 69. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 68, en el cual Y es un alquileo C₃-C₆ lineal o ramificado.

45 70. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual

Y es



60 donde

n es un número entero de 0 a 20,

n1 es un número entero de 1 a 20;

65 n2, n3, n4 y n5 son números enteros iguales o diferentes entre sí, iguales a 0 ó 1,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H o CH₃;

ES 2 285 549 T3

Y^1 es $-\text{CH}_2-$ o $-(\text{CH}_2)_{na}-\text{CH}=\text{CH}-$, donde na es un número entero de 0 a 20;

X_1 es $-\text{WC(O)}-$ o $-\text{C(O)W}-$, donde W es oxígeno, azufre o NH .

5 71. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual

n_2, n_3, n_4, n_5 son igual a 0,

10 n_1 es 1,

n es un número entero de 0 a 10,

Y^1 es CH_2 .

15

72. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual

n, n_2, n_5 son 1, n_3 y n_4 son igual a 0,

20

n_1 es un número entero de 1 a 10,

Y^1 es $-(\text{CH}_2)_{na}-\text{CH}=\text{CH}-$, donde na es 0,

25

X_1 es $-\text{WC(O)}-$, donde W es oxígeno y X_1 está unido al anillo de fenilo a través del $[\text{C}]_4$,

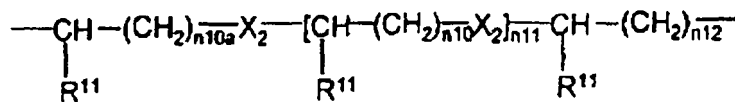
R^4 es CH_3 y el grupo (OR^4) está unido al anillo de fenilo a través del $[\text{C}]_3$.

30

73. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual

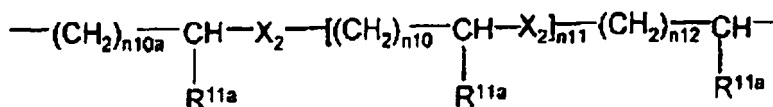
Y es

35



(VI)

40



(VII)

50

donde

X_2 es O o S ,

55

n_{10a}, n_{10} y n_{12} son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 20,

n_{11} es un número entero de 0 a 6;

60

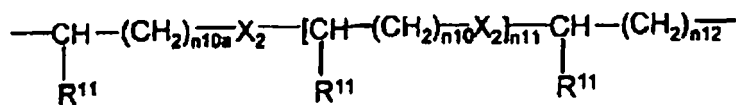
R^{11} es H , CH_3 o un grupo nitrooxi;

R^{11a} es CH_3 o un grupo nitrooxi.

65

74. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 73, en el cual

Y es



(VI)

donde

X₂ es O o S,

n_{10a} es 0 ó 1,

n₁₁ es 0 ó 1,

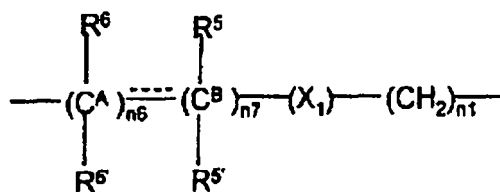
n₁₂ es 1 ó 2,

R¹¹ es H;

donde el grupo -ONO₂ está unido al grupo -(CH₂)_{n₁₂}-.

75. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual

Y es



(VII)

donde:

n₁ es un número entero de 1 a 20;

X₁ es -WC(O)- o -C(O)W-, donde W es oxígeno, azufre o NH;

n₆ es un número entero de 1 a 20,

n₇ es un número entero de 0 a 20,

R⁵ y R^{5'}, R⁶ y R^{6'} son seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, CH₃, OH, NH₂, NHCOCH₃, COOH, CH₂SH y C(CH₃)₂SH;

cuando el enlace entre los carbonos C^A y C^B es un doble enlace, R⁵ y R⁶ o R^{6'} y R^{5'} están ausentes.

76. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 75, en el cual

n₁ es un número entero de 1 a 10,

n₆ y n₇ son 1,

X₁ es -WC(O)-, donde W es azufre,

R⁵, R^{5'} y R^{6'} son H,

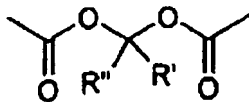
R⁶ es NHCOCH₃;

ES 2 285 549 T3

con la condición de que el grupo $-\text{ONO}_2$ esté unido al grupo $-(\text{CH}_2)_{n1}-$.

77. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 36, en el que s es 1, Z_1 es H y Z es

5



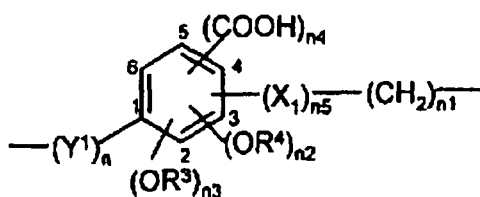
10

78. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 77, en el que

15

Y es

20



25

(IV)

30 donde

n es un número entero de 0 a 20,

$n1$ es un número entero de 1 a 20,

35

$n2$, $n3$, $n4$ y $n5$ son igual a 0.

Y^1 es $-\text{CH}_2-$.

40

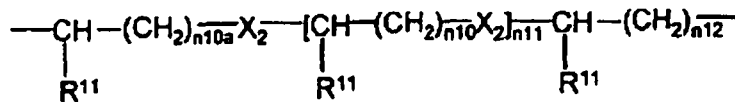
79. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 78, en el que n es 0 y $n1$ es 1.

80. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 77, en el que

45

Y es

50



55

(VI)

donde

X_2 es O o S,

60

$n10a$ y $n11$ son 0,

$n12$ es 1,

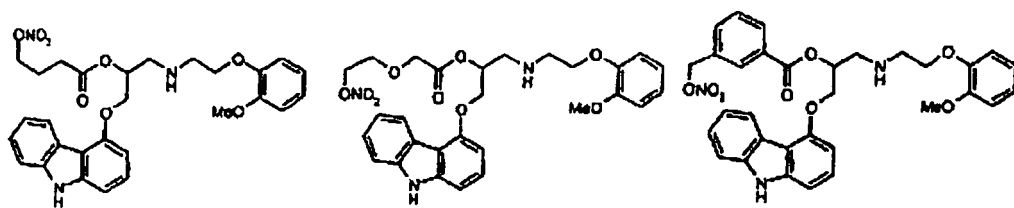
65

R^{11} es H;

en la cual el grupo $-\text{ONO}_2$ está unido al grupo $-(\text{CH}_2)_{n12}-$.

81. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 y 57 a 67, donde los compuestos son:

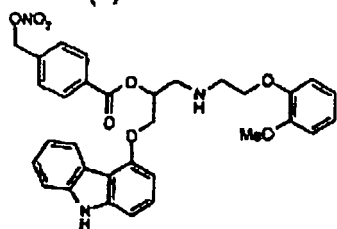
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



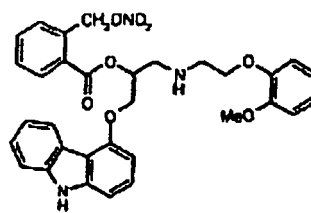
(1)

(4)

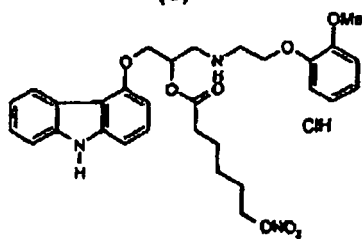
(7)



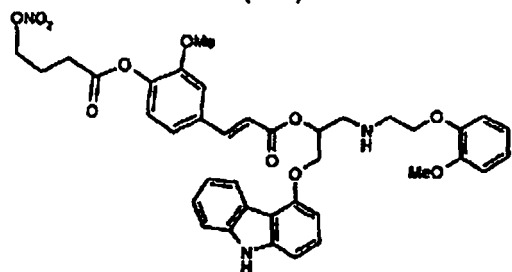
(8)



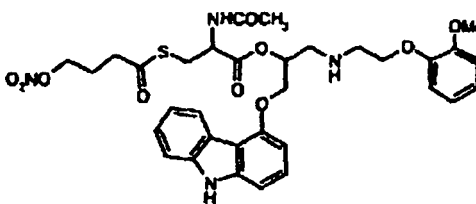
(9)



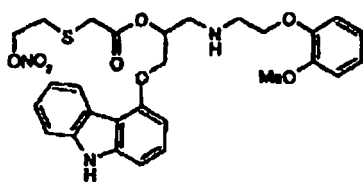
(110)



(16)



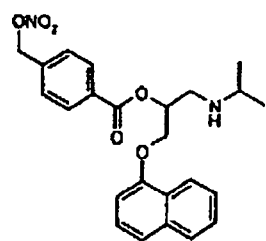
(18)



(27)

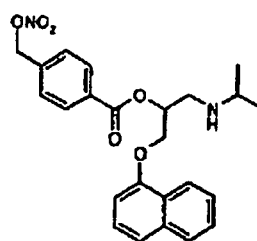
82. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, donde los compuestos son:

5



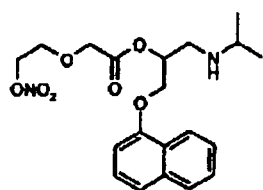
(30)

10



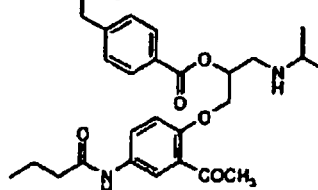
(31)

15



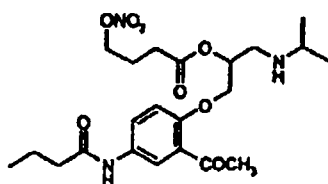
(36)

20



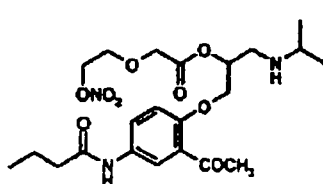
(39)

25



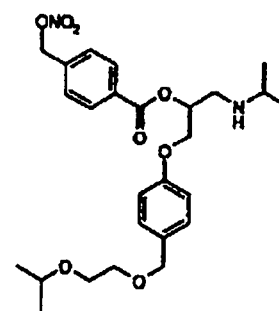
(40)

30



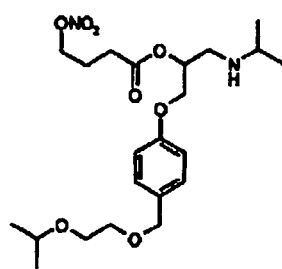
(45)

35



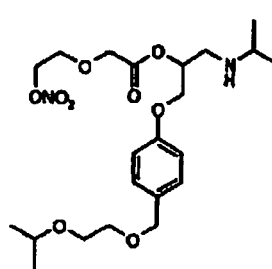
(48)

40



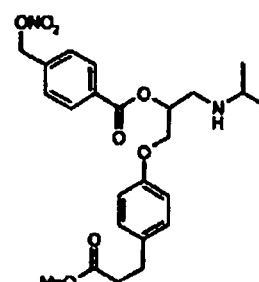
(49)

45



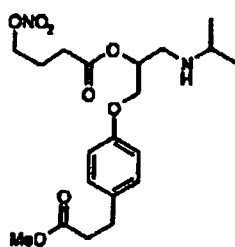
(49)

50



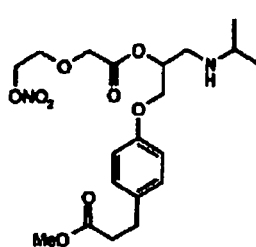
(57)

55



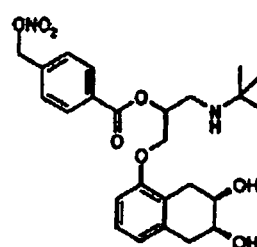
(58)

60

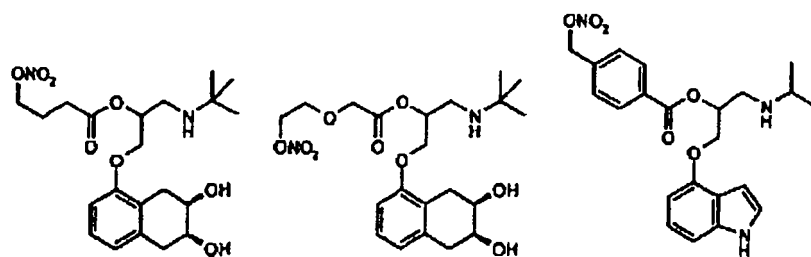


(62)

65



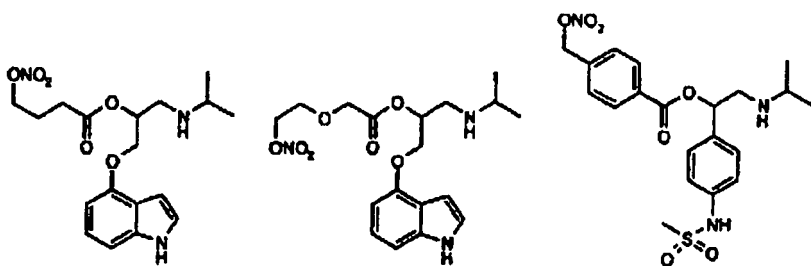
(66)



(67)

(71)

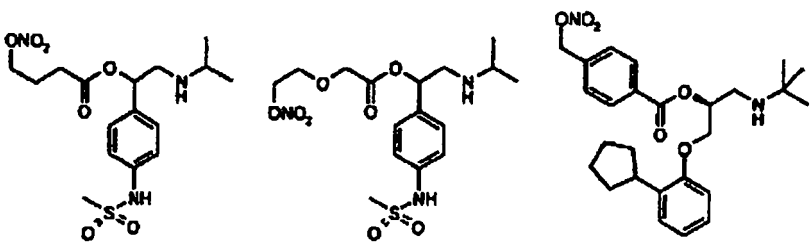
(75)



(76)

(81)

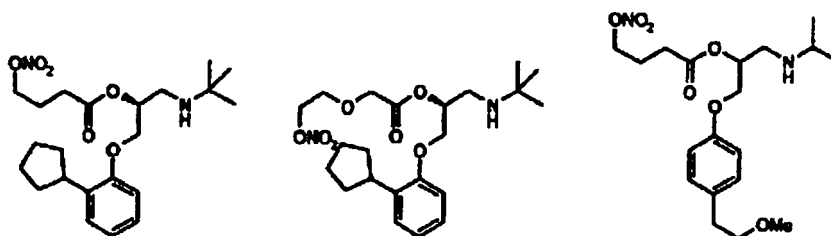
(84)



(85)

(90)

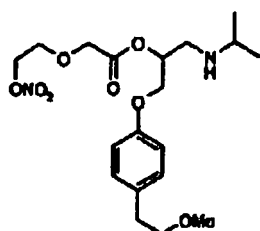
(93)



(94)

(98)

(102)



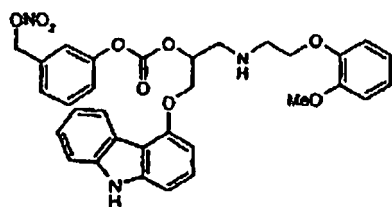
(106)

60

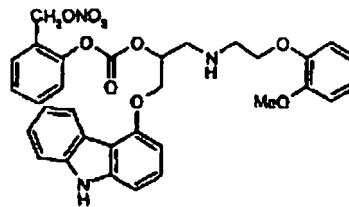
65

83. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 y 67 a 76, donde los compuestos son:

5



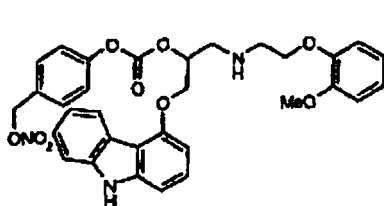
(21)



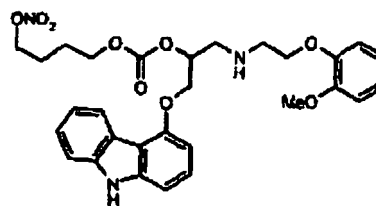
(22)

10

15



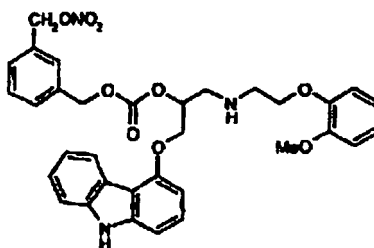
(23)



(24)

20

25



(25)

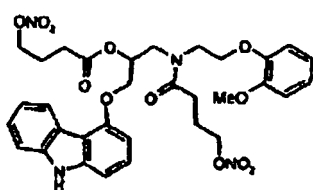
30

35

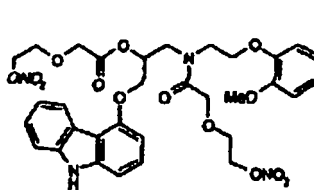
40

84. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 46, donde los compuestos son:

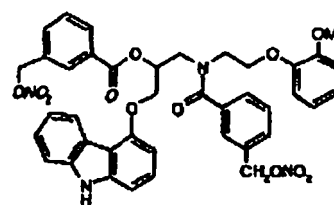
45



(2)



(5)



(10)

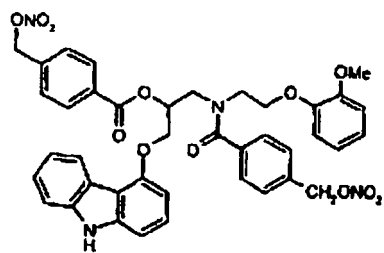
50

55

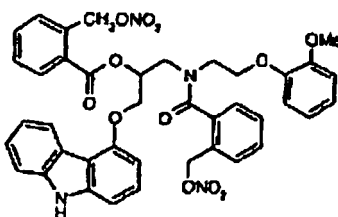
60

65

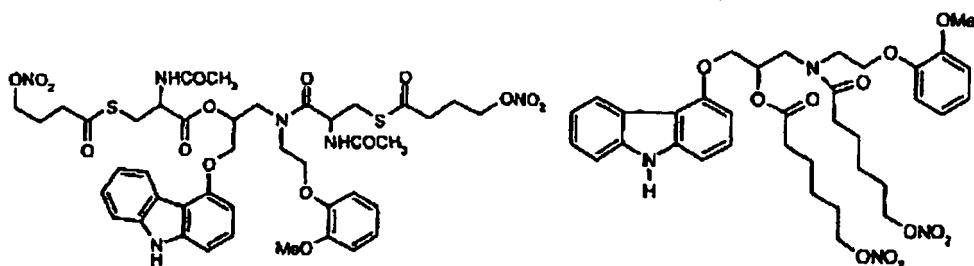
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



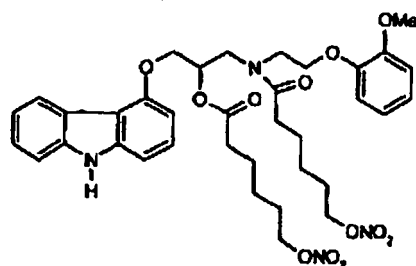
(11)



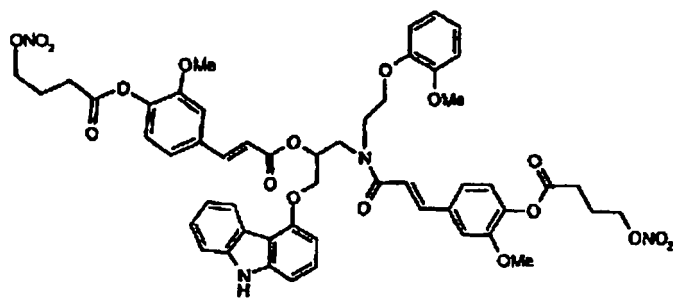
(13)



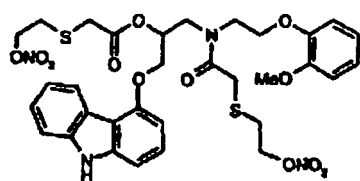
(20)



(111)



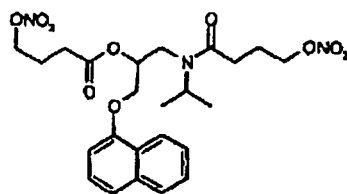
(26)



(28)

85. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, donde los compuestos son:

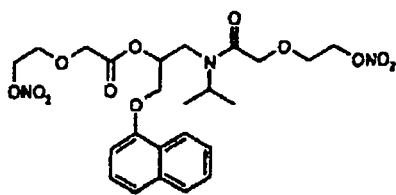
5



(33)

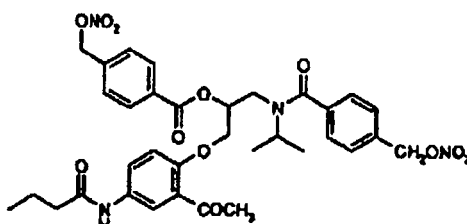
10

15



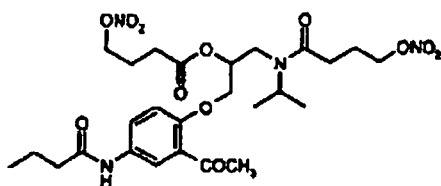
(37)

20



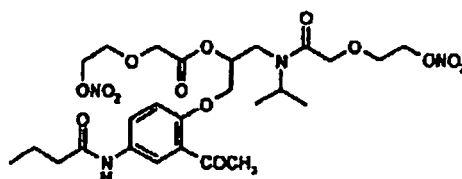
(41)

25



(42)

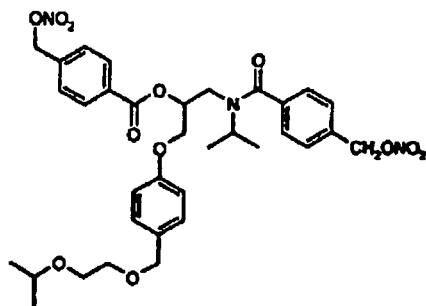
30



(46)

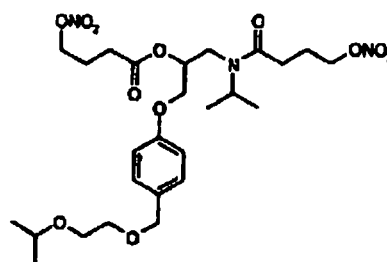
35

40



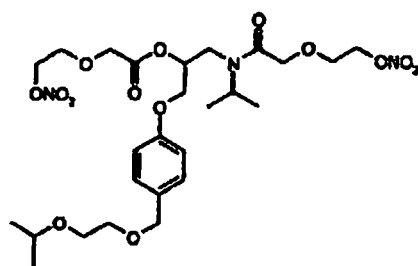
(50)

50



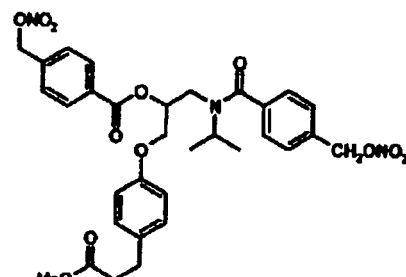
(51)

55



(54)

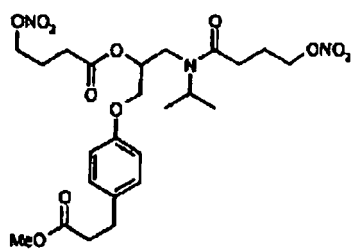
60



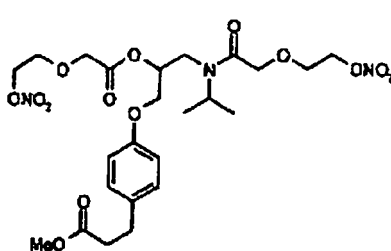
(59)

65

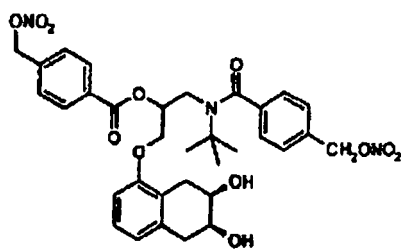
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



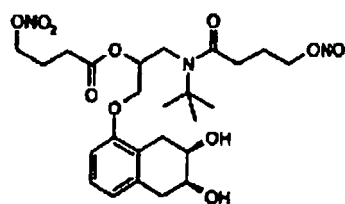
(60)



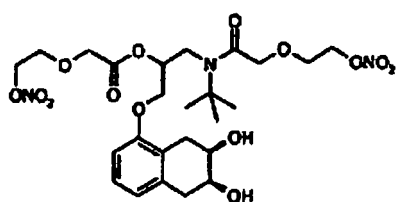
(63)



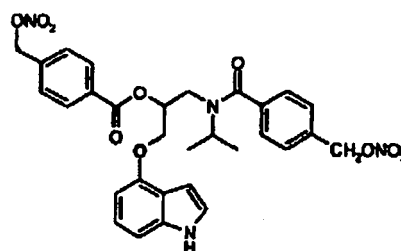
(68)



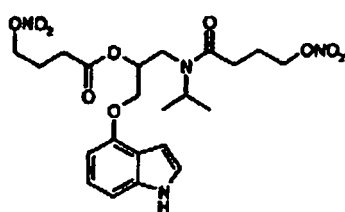
(69)



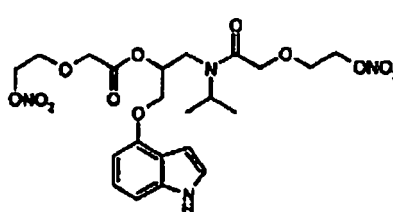
(72)



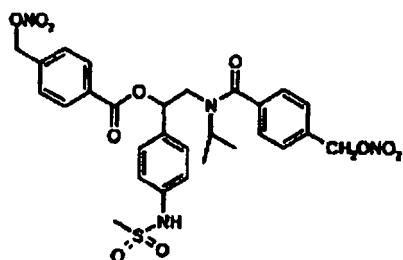
(77)



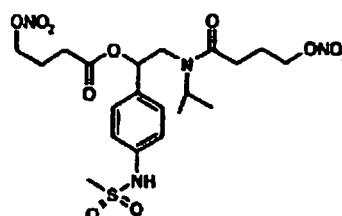
(78)



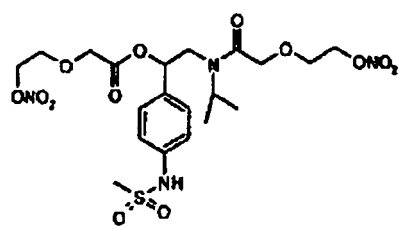
(82)



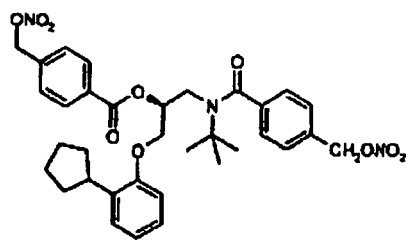
(86)



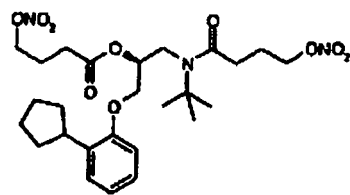
(87)



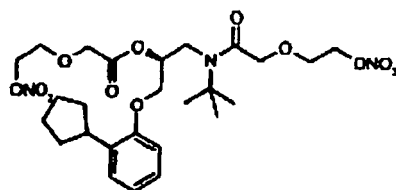
(91)



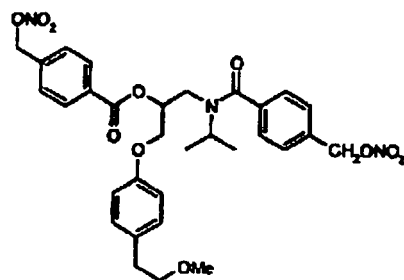
(95)



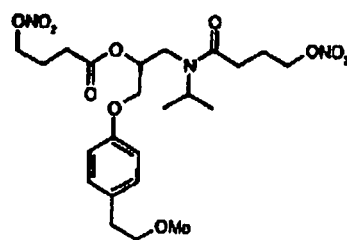
(96)



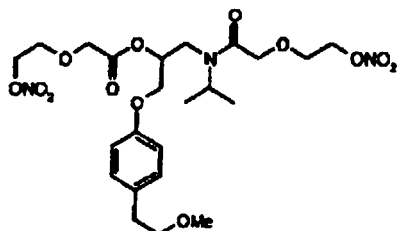
(99)



(103)



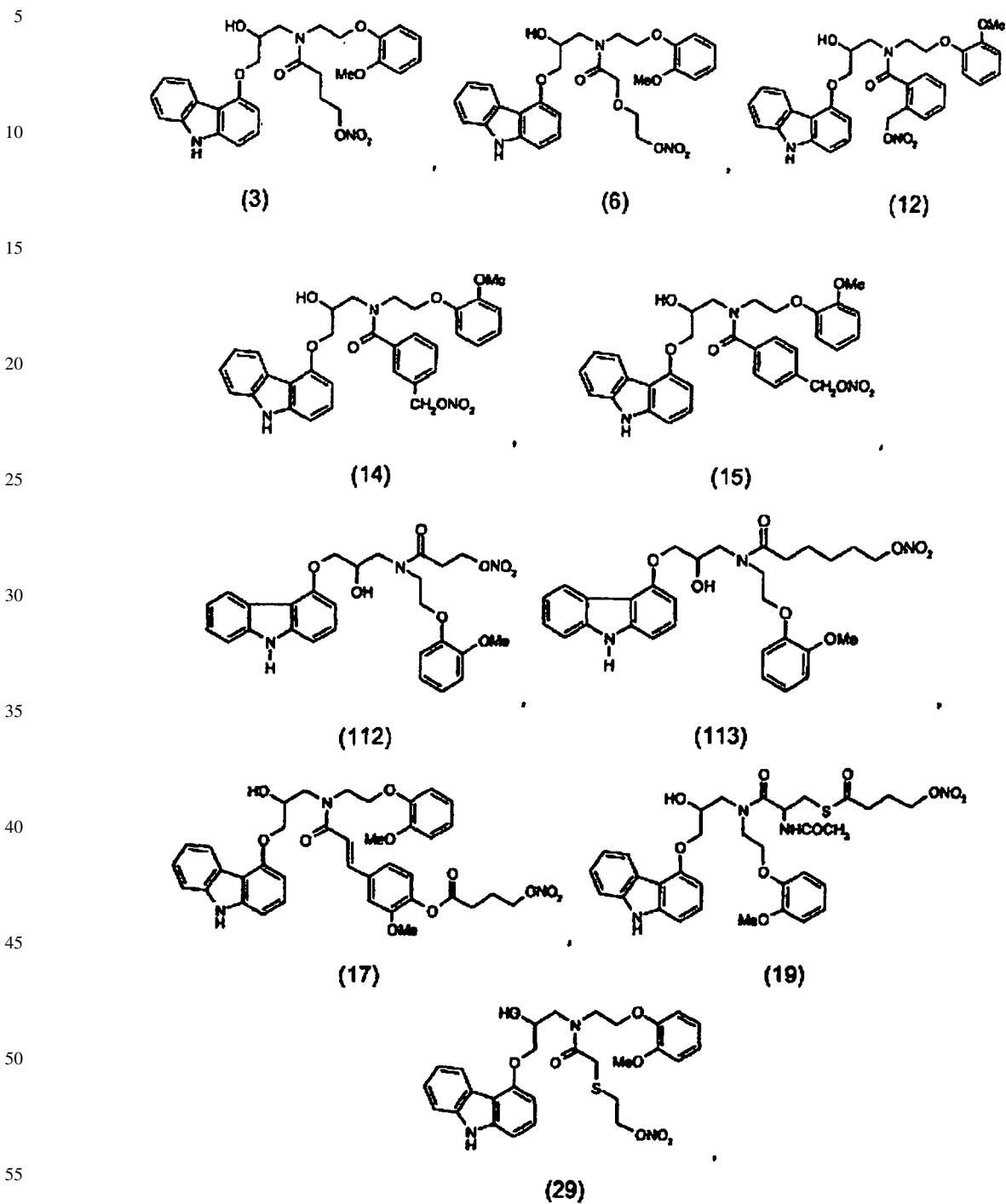
(104)



(107)

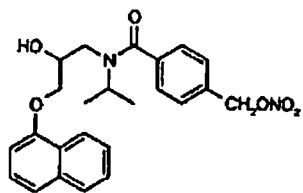
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

86. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 y 47 a 55, donde los compuestos son:

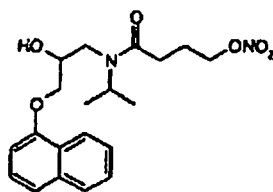


87. Los compuestos y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 35, donde los compuestos son:

5



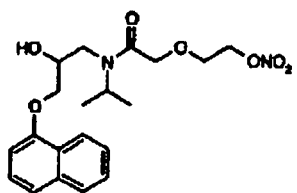
(34)



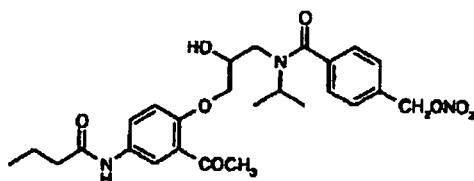
(35)

10

15



(38)

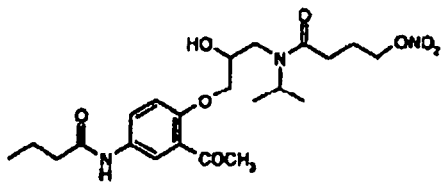


(43)

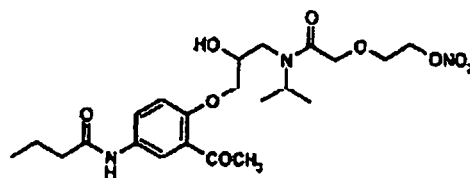
25

30

35



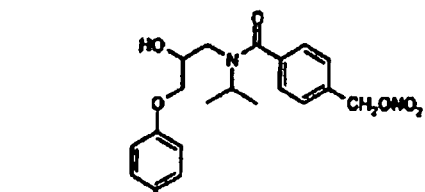
(44)



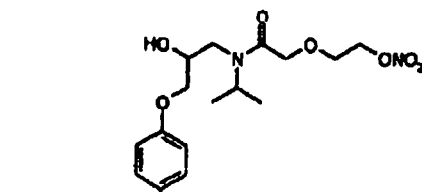
(47)

40

45



(52)



(55)

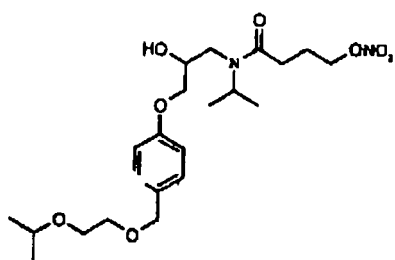
50

55

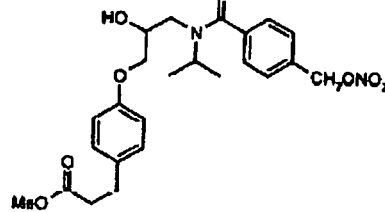
60

65

5

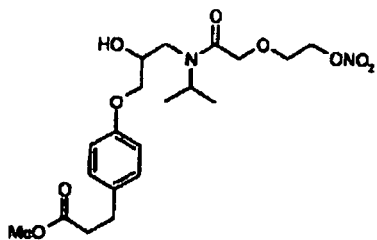


(56)

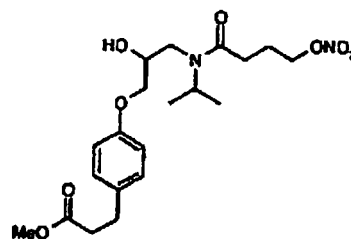


(61)

10



(64)

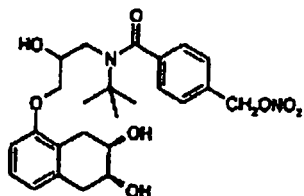


(65)

15

20

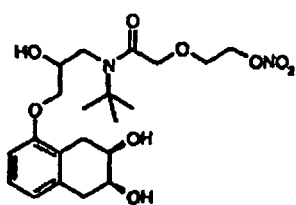
25



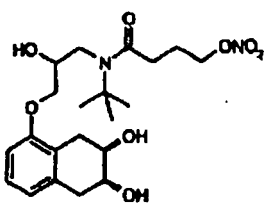
(70)

30

35



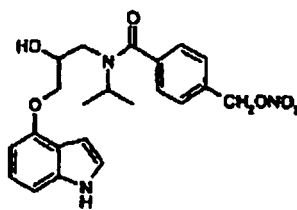
(73)



(74)

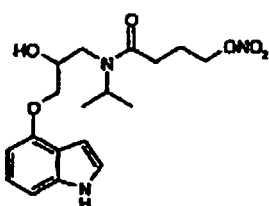
40

45

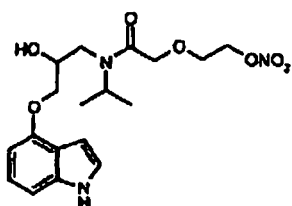


(79)

50



(80)

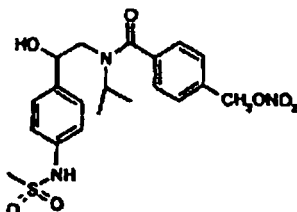


(83)

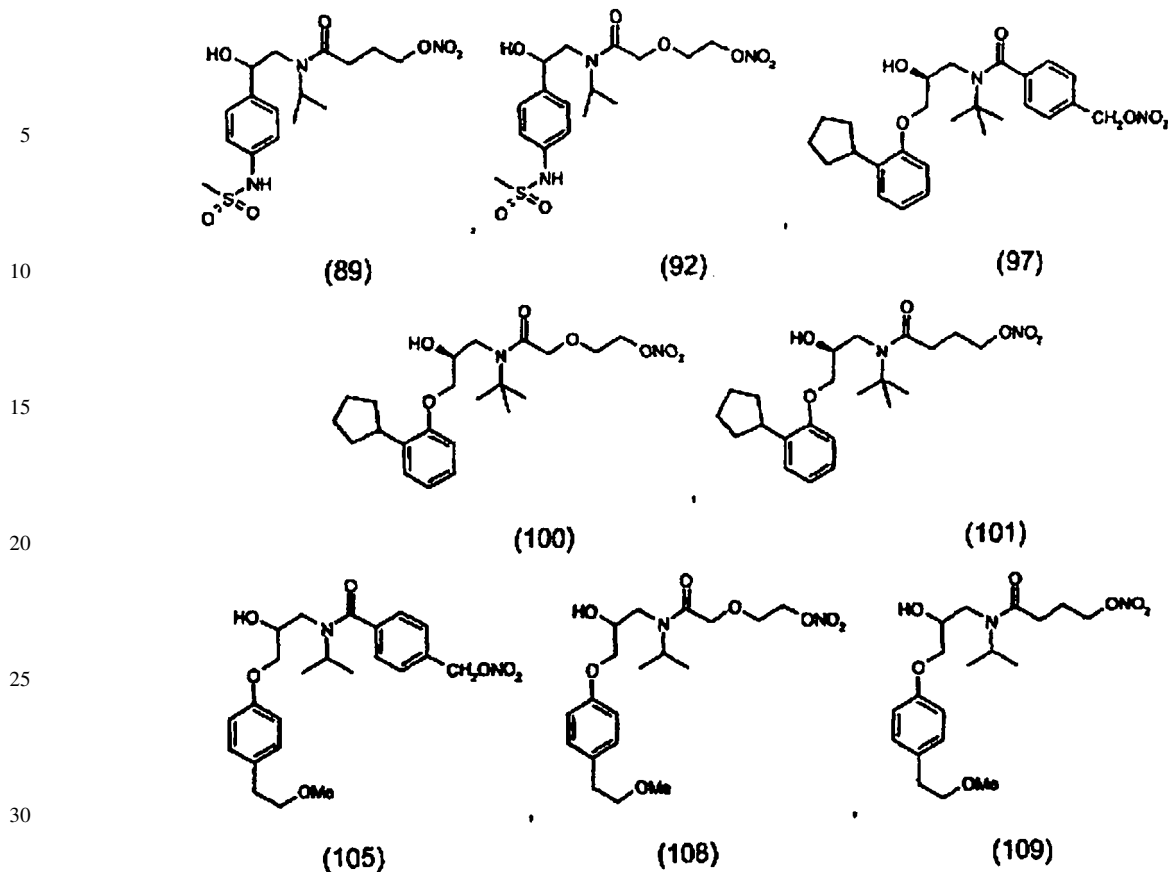
55

60

65



(88)



35 88. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico.

40 89. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 57, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoi]amino]-2-propanoato del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico.

45 90. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(4-nitrooximetil)benzoi]amino]-2-propanol.

50 91. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico, sal clorhidrato.

92. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]-[(6-nitrooxihexanoil)amino]-2-propanol del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico.

55 93. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(6-nitrooxihexanoil)amino]-2-propanol.

60 94. Un compuesto y los enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 36 y 47, que es 1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil][(3-nitrooxipropanoil)amino]-2-propanol.

95. Un compuesto de fórmula (I) y/o los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 para ser utilizado como medicamento.

65 96. Utilización de un compuesto de fórmula (I) y/o de los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 para la preparación de un

ES 2 285 549 T3

fármaco que puede ser empleado en el tratamiento o profilaxis de la hipertensión, de enfermedades cardiovasculares y de enfermedades vasculares.

5 97. Utilización de un compuesto de fórmula (I) y/o de los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 para la preparación de un fármaco que puede ser empleado en el tratamiento del glaucoma y de la presión intraocular elevada.

10 98. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y/o los enantiómeros, diastereoisómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 94 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65