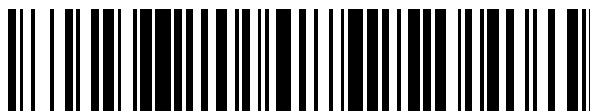


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 104**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/46</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/94</b>	(2006.01) <b>A61P 39/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 223/12</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4468</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2011 E 11808945 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2649048**

54 Título: **Derivados de nitróxido multifuncionales y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**09.12.2010 US 421382 P**

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

**19.08.2016**

73 Titular/es:

**RADIKAL THERAPEUTICS INC. (100.0%)  
8 Solviva Road, Po Box 1626  
West Tisbury, Massachusetts 02575, US**

72 Inventor/es:

**JAGTAP, PRAKASH y  
SALZMAN, ANDREW LURIE**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 580 104 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 de nitróxido multifuncionales y usos de los mismos

## 5 Campo Técnico

La presente invención se relaciona con compuestos que comprenden un activador de canal de potasio con propiedades de degradación catalítica de ión de superóxido ( $O_2^-$ ) y con composiciones farmacéuticas que los comprenden. Estos compuestos son útiles para tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con estrés oxidativo o disfunción endotelial.

## Técnica Antecedente

Se ha demostrado que los activadores de los canales de potasio regulados por ATP mitocondrial proporcionan citoprotección en modelos experimentales de estrés redox inducido por isquemia y reperfusión o inflamación. Sin embargo, la especificidad para el canal mitocondrial en lugar del canal de  $K^+$ -ATP de sarcolema es importante para eliminar el riesgo de hipotensión sistémica.

Dado el beneficio demostrado en estas configuraciones patológicas de administración terapéutica de cualquiera de los antioxidantes o activadores de canal de  $K^+$ -ATP, se puede aumentar un beneficio más sustancial a partir de (i) la eliminación simultánea de especies de oxígeno reactivas (ROS) y (ii) la estimulación de mecanismos endógenos (a través de activación de canales de  $K^+$ -ATP) para proteger contra estrés redox. Este efecto se maximizaría si estas dos acciones se colocan en espacio y tiempo. Sin embargo, sería poco probable que ocurra dicha colocación por la coadministración de dos fármacos diferentes, tales como un activador de canal de  $K^+$ -ATP separado y una molécula de antioxidante, debido a la imprevisibilidad de su distribución en los tejidos, metabolismo, depuración, excreción, y localización intracelular.

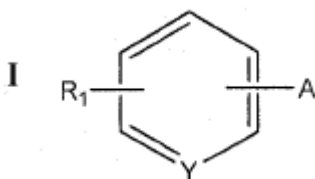
El documento US2006/0025449 divulga derivados de nitróxido de carbamato útiles para tratar trastornos provocados por la presencia de especies de oxígeno reactivas.

El documento WO2004/000331 describe la combinación de un activador de canal de potasio tal como Pinacidilo y un antioxidante tal como Tempol.

## Resumen de la Invención

Se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que la administración de un conjugado de una unidad estructural de piridinocianoguanidina y el radical 3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidinilo, libre, más particularmente, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il) guanidina, es muy benéfico en el tratamiento, prevención y/o manejo de diversas enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con estrés oxidativo o disfunción endotelial tales como lesión por isquemia y reperfusión miocárdica y lesión por isquemia y reperfusión renal, así como también lesión aguda por inhalación de cloro.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se relaciona con un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I:



45

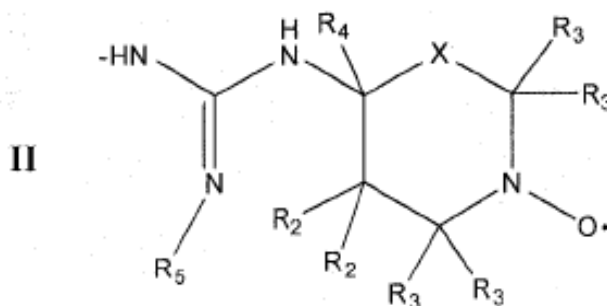
en donde Y es N, CH o  $N(\rightarrow O)$ ,

o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

50

en donde

A es una unidad estructural de la fórmula general II ligada a través de su grupo -NH terminal a cualquier átomo de carbono del anillo piridina, fenilo, u óxido de piridina:



X está ausente o es  $-(CR_2R_2)_n$ ;

5  $R_1$  está ausente o tiene 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>, en donde dicho -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub> se pueden sustituir opcionalmente con -OH, -OR<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -COR<sub>3</sub>, -COOR<sub>3</sub>, -OCOOR<sub>3</sub>, -OCON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>3</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -S(=O)R<sub>3</sub>, o dos grupos  $R_1$  adyacentes y los átomos de carbono a los cuales se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 6 a 10 miembros;

15  $R_2$  cada uno se selecciona independientemente de H, halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -COOR<sub>7</sub>, -OCOOR<sub>7</sub>, -OCON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>7</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>7</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>7</sub>; o dos grupos  $R_2$  y el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros;

$R_3$  cada uno se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>);

20  $R_4$  se selecciona de H, -COOR<sub>7</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>7</sub>, -CN, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

$R_5$  se selecciona de H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NH<sub>2</sub>;

25  $R_6$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), o -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>;

30  $R_7$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 12 miembros, o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cada uno de los cuales diferente de H se puede sustituir opcionalmente con -OR<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>6</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>; y

n es un entero de 1 o 2.

35 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Los derivados de nitróxido multifuncionales y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo. De esta manera, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con altos niveles de ROS, y estrés oxidativo.

45 Se describe aquí un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con altos niveles de ROS, y estrés oxidativo, dicho método comprende administrar a un individuo en necesidad una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

50 Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra la presión arterial media (mmHg) medida en ratas sometidas a un modelo de lesión de isquemia y reperfusión (I/R) del miocardio (MIRI) como se describe en el Ejemplo 11, que indica que el compuesto 2, cuando se

administra antes de reperusión en bolo IV de 1 mg/kg seguido por una infusión IV continua de 2 mg/kg/h, no produce hipotensión sistémica.

Las Figuras 2A-2B demuestran la protección histológica proporcionada por el compuesto 2 en un modelo de rata de MIRI descrito en el Ejemplo 11, que indica que el compuesto 2, cuando se administra antes de reperusión en bolo IV de 1 mg/kg seguido por una infusión IV continua de 2 mg/kg/h, reduce significativamente tanto la mieloperoxidasa de miocardio (MPO) (2A) como infarto del tejido (2B) ( $p < 0.01$  vs. I/R+vehículo;  $n=10$  ratas por grupo). Los resultados se analizaron por ANOVA de una vía seguido por una prueba post-hoc Bonferroni para múltiples comparaciones. Todos los valores y texto se expresan como error de la media  $\pm$  estándar de la media (EEM) del número N de animales.

Las Figuras 3A-3C ilustran los efectos histológicos de MIRI, es decir, necrosis de miocito severa, edema e infiltración de neutrófilo, en ratas sometidas a oclusión arterial coronaria (20 min) seguido por reperusión (2 horas) como se describe en el Ejemplo 11 (3A); controles simulados, es decir, ratas sometidas a procedimientos quirúrgicos idénticos excepto para oclusión arterial coronaria (3B); y ratas sometidas a procedimientos quirúrgicos idénticos y tratados con el compuesto 2, antes de reperusión en bolo IV de 1 mg/kg seguido por una infusión IV continua de 2 mg/kg/h (3C). Como se muestra, el compuesto 2 atenúa significativamente y prácticamente todas las características histológicas de lesión inducida por MIRI.

Las Figuras 4A-4C muestran que la adición del compuesto 2 antes de reperusión en un modelo de murino de lesión por isquemia y reperusión renal descrito en el Ejemplo 12 atenúa profundamente las elevaciones en nitrógeno de urea en sangre en plasma (BUN) y creatinina (4A y 4B, respectivamente), así como también en mieloperoxidasa renal (MPO) (4C) ( $p < 0.01$  vs. vehículo control).

Las Figuras 5A-5B muestran que la administración IP del compuesto 2 (30 mg/kg/dosis en 0.5 ml de D5W) seguida por exposición a cloro, en un modelo de murino de lesión aguda por inhalación de cloro (CILI), reduce la elevación en MPO (5A), que indica infiltración de leucocitos polimorfos nucleares (PMN), y daño pulmonar histológico (5B) en ratones Balb/c macho al 52% ( $p < 0.0001$ ) y 43% ( $p < 0.001$ ), respectivamente, con relación al placebo (D5W).

La Figura 6 muestra clasificaciones histológicas que demuestran que el compuesto 2, formulado en solución salina y proporcionado en 0.25 ml de volumen, IP, a 2 h y 6 h después exposición a  $Cl_2$ , atenúa la lesión de pulmón en una forma dependiente de dosis, que varía desde 3 mg hasta 80 mg por dosis (o 6 mg hasta 160 mg por día). Los valores se expresan como error de la media  $\pm$  estándar de la media (SEM) del número N de animales. Las clasificaciones histológicas son: Simulado/vehículo: media = 0 ( $n=2$  ratones, clasificación 0,0);  $Cl_2$ +vehículo: media 3.2, EE 0.37 ( $n=5$ , clasificaciones 2,3,3,4,4);  $Cl_2$ +80 mg/kg: 0.70, EE 0.45 ( $n=5$ , clasificaciones 0, 1, 1, 1, 1.5);  $Cl_2$ +30 mg/kg: 1.4 EE 0.5 1 ( $n=5$ , clasificaciones 0, 1, 1, 2, 3);  $Cl_2$ +10 mg/kg: 2.2, EE 0.37 ( $n=5$ , clasificaciones 1, 2, 2, 3, 3);  $Cl_2$ +3 mg/kg: 3.0, EE 0.32 ( $n=5$ , clasificaciones 2, 3, 3, 3, 4).

La Figura 7 muestra que el compuesto 2, dado por bolo IP a ratones Balb/c machos, no exhibe ningún efecto significativo sobre niveles de glucosa en sangre en comparación con grupo de vehículo con solución salina.

#### Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona compuestos químicos de la fórmula general I como se definió anteriormente, también denominados aquí "derivados de nitróxido multifuncionales", que comprende un activador de canal de potasio, así como también un catalizador de degradación de especie reactiva de oxígeno (ROS) que puede actuar como un antioxidante. El término "catalizador de degradación de especies reactivas de oxígeno (ROS)", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo capaz de actuar como un eliminador de, o desintoxicar catalíticamente, el superóxido u otro ROS que incluye superóxido, radicales hidroxilo, peroxinitrito, peroxicarbonato, ácido hipocloroso, y peróxido de hidrógeno. Un antioxidante que destruye preferiblemente, o desintoxica catalíticamente, el superóxido se denomina un "imitador de dismutasa superóxido" ("imitador de SOD") o "se mimetiza con dismutasa superóxido" ("se mimetiza con SOD"). El superóxido ROS, radicales hidroxilo, peroxinitrito, peroxicarbonato, ácido hipocloroso y peróxido de hidrógeno se consideran biológicamente indeseables. Este catalizador de degradación ROS es un grupo de radical libre de nitróxido (NO).

Los derivados de nitróxido multifuncionales de la presente invención son útiles para la prevención y tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias y de reperusión. En virtud del activador de canal de potasio y actividades de degradación de ROS que están ligadas de forma covalente, los compuestos de la invención aseguran que agregar el activador del canal de potasio se acompaña simultáneamente y espacialmente por niveles reducidos de ROS, que incluyen peroxinitrito, peroxicarbonato, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, y otros metabolitos oxidantes de los mismos.

El término "halógeno" como se utiliza aquí, incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y es preferiblemente fluoro, cloro o bromo.

El término "alquilo" como se utiliza aquí normalmente significa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo,

5 terc-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Se prefieren los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), más preferiblemente grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aún más preferiblemente metilo y etilo. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" normalmente significan radicales de hidrocarburo lineales y ramificados que tienen 2 a 8 átomos de carbono y 1 enlace doble o triple, respectivamente, e incluyen etenilo, propenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-octen-1-ilo, y similares, y propinilo, 2-buten-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, y similares. Se prefieren alquenilo y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente alquenilo y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

10 El término "alquileo" normalmente significa un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, 2-metilpropileno, pentileno, 2-metilbutileno, hexileno, 2-metilpentileno, 3-metilpentileno, 2,3-dimetilbutileno, heptileno, octileno y similares. Se prefieren alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileo, más preferiblemente alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aún más preferiblemente alquileo o (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

15 El término "cicloalquilo" como se utiliza aquí significa un grupo hidrocarburo saturado mono- o bicíclico que tiene 3-10 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, biciclo [3.2.1] octilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y similares, que puede estar sustituido, por ejemplo, por uno o más grupos alquilo.

20 El término "anillo carbocíclico" como se utiliza aquí, se refiere a un anillo saturado o insaturado, es decir, que contiene por lo menos un enlace insaturado, que consiste de 3 a 10 átomos de carbono. Se prefieren los anillos carbocíclicos de 5 o 6 miembros tales como ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y similares.

25 El término "anillo heterocíclico" denota un anillo no aromático mono o poli-cíclico de 4 a 12 átomos que contienen por lo menos un átomo de carbono y uno a tres, preferiblemente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, que pueden ser saturados o insaturados, es decir, que contiene por lo menos un enlace insaturado. Se prefieren los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros. El término "heterociclilo", como se utiliza aquí se refiere a cualquier radical univalente derivado de un anillo heterocíclico como se define aquí mediante eliminación de hidrógeno de cualquier átomo del anillo. Ejemplos de dichos radicales incluyen, sin limitación, piperidino, 4-morfolinilo, o pirrolidinilo.

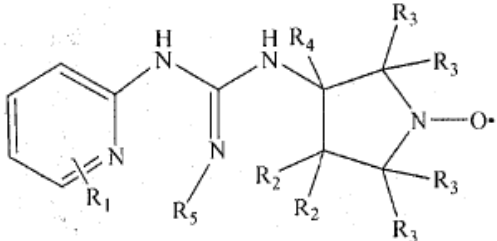
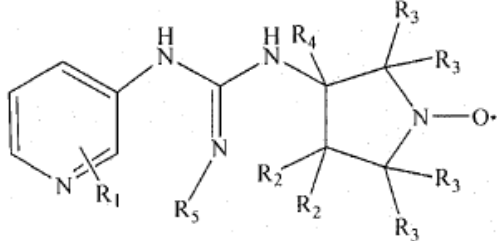
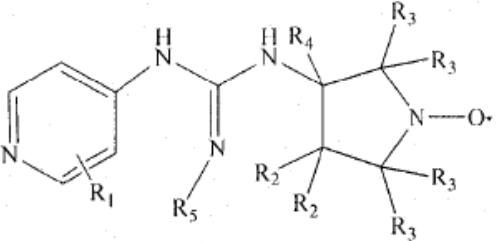
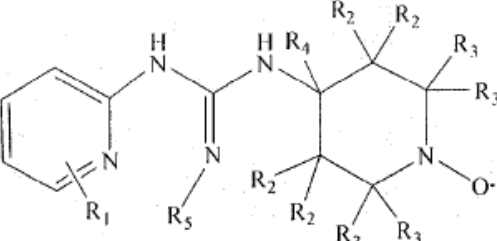
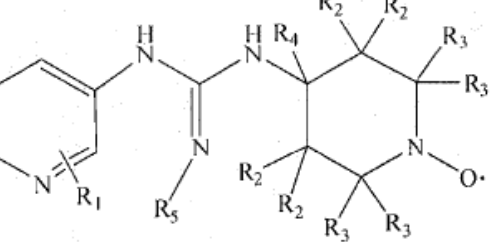
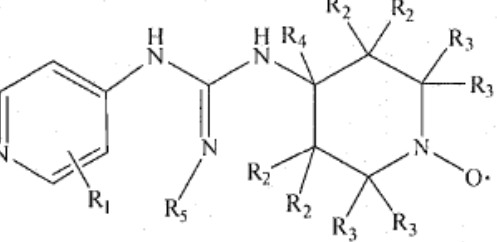
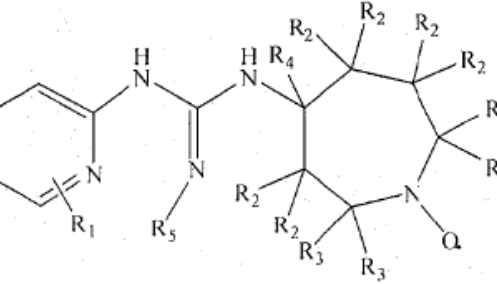
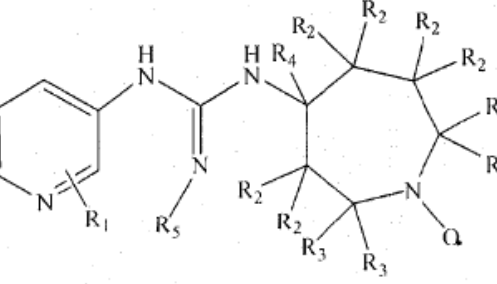
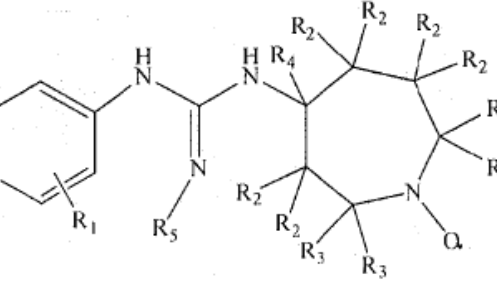
30 El término "arilo" denota un grupo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que consiste de un único anillo o múltiples anillos ya sea condensados o unidos por un enlace covalente, tal como, pero no limitado a, fenilo, naftilo, fenantrilo, y bifenilo. El radical arilo se puede opcionalmente sustituir por uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halógeno, por ejemplo, F, Cl o Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -COOalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o NO<sub>2</sub>.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un anillo heteroaromático mono- o poli-cíclico que contiene uno a tres, preferiblemente 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Cuando el heteroarilo es un anillo monocíclico, es preferiblemente un radical de un anillo de 5 a 6 miembros tal como, pero no limitado a, pirrolilo, furilo, tienilo, tiazinilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,4-triazinilo, y 1,3,5-triazinilo. Los radicales heteroarilo policíclicos se componen preferiblemente de dos anillos, tales como, pero no limitados a, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazo[1,2-a] piridilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, pirido [1,2-a] pirimidinilo y 1,3-benzodioxinilo. El heteroarilo puede estar sustituido. Se debe entender que cuando se sustituye un heteroarilo policíclico, la sustitución puede estar en cualquiera de los anillos carbocíclicos y/o heterocíclicos.

45 En ciertas realizaciones, el derivado de nitrógeno multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I en donde Y es N, es decir, un compuesto en el que el grupo A se une en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridina. Dichos compuestos particulares mostrados en la Tabla 1 son aquellos en donde A se une en la posición 2, 3 o 4 del anillo de piridina, y (i) X está ausente, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxi-pirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxi-pirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)guanidina, o derivado de 1-(1-hidroxi-pirrolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)guanidina (fórmula Ia-2, Ia-2 o Ia-3, respectivamente); (ii) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxi-piperidin-4-il)-3-(piridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxi-piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)guanidina, derivado de o 1-(1-hidroxi-piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)guanidina (fórmula Ia-4, Ia-5 o Ia-6, respectivamente); o (iii) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 2, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxi-azepan-4-il)-3-(piridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxi-azepan-4-il)-3-(piridin-3-il)guanidina, o derivado de 1-(1-hidroxi-azepan-4-il)-3-(piridin-4-il)guanidina (fórmula Ia-7, Ia-8, o Ia-9, respectivamente). Dichos compuestos más particulares son aquellos en donde A se une en la posición 3 o 4 del anillo de piridina.

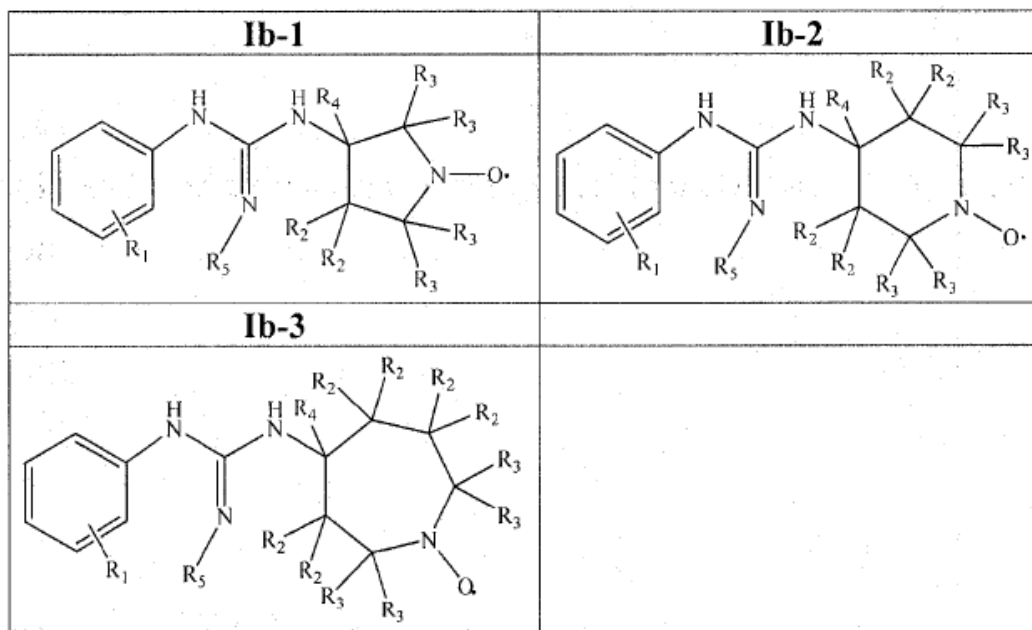
60

Tabla 1: Derivados de nitróxido multifuncionales de las fórmulas Ia-1 a Ia-9

<b>Ia-1</b>	<b>Ia-2</b>
	
<b>Ia-3</b>	<b>Ia-4</b>
	
<b>Ia-5</b>	<b>Ia-6</b>
	
<b>Ia-7</b>	<b>Ia-8</b>
	
<b>Ia-9</b>	
	

En otras realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I en donde Y es CH, es decir, un compuesto en donde el grupo A se une en cualquier posición de un anillo de fenilo. Dichos compuestos particulares mostrados en la Tabla 2 son aquellos en los que (i) X está ausente, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxi pirrolidin-3-il)-3-fenilguanidina (fórmula Ib-1); (ii) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxipiperidina-4-il)-3-fenilguanidina (fórmula Ib-2); o (iii) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 2, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxiazepan-4-il)-3-fenilguanidina (fórmula Ib-3).

Tabla 2: Derivados de nitróxido multifuncionales de las fórmulas Ib-1 a Ib-3

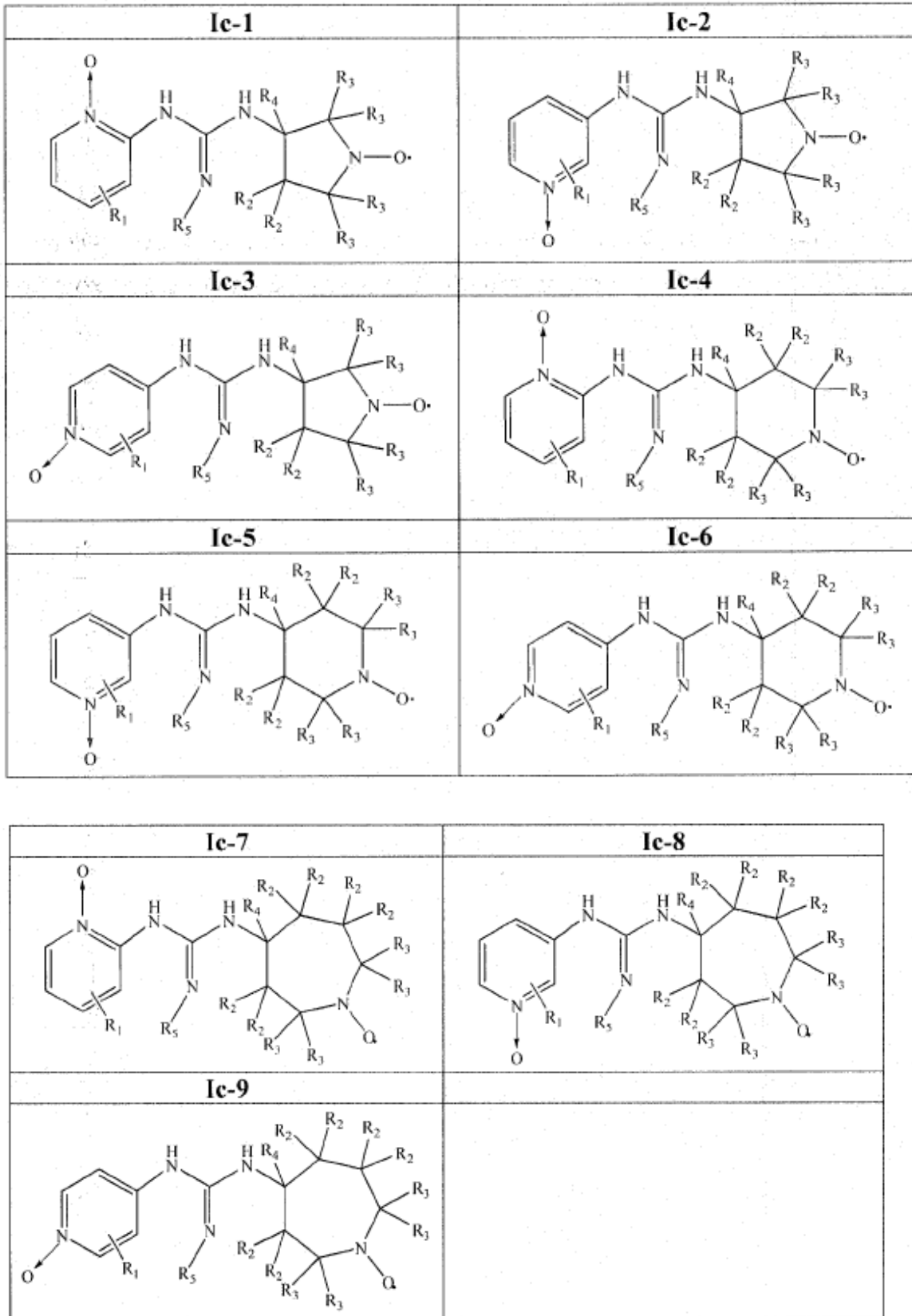


10

En realizaciones adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I en donde Y es N ( $\rightarrow$  O), es decir, un compuesto en donde el grupo A se une en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de óxido de piridina. Dichos compuestos particulares mostrados en la Tabla 3 son aquellos en donde A se une en la posición 2, 3 o 4 del anillo de óxido de piridina, y (i) X está ausente, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxi pirrolidin-3-il)-3-(1-oxipiridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxi pirrolidin-3-il)-3-(1-oxipiridin-3-il)guanidina, o derivado de 1-(1-hidroxi pirrolidin-3-il)-3-(1-oxipiridin-4-il)guanidina (fórmula Ic-1, Ic-2 o Ic-3, respectivamente); (ii) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxipiperidin-4-il)-3-(1-oxipiridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxipiperidin-4-il)-3-(1-oxipiridin-3-il)guanidina, o derivado de 1-(1-hidroxipiperidin-4-il)-3-(1-oxipiridin-4-il)guanidina (fórmula Ic-4, Ic-5 o Ic-6, respectivamente); o (iii) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 2, es decir, el radical oxi de un derivado de 1-(1-hidroxiazepan-4-il)-3-(1-oxipiridin-2-il)guanidina, derivado de 1-(1-hidroxiazepan-4-il)-3-(1-oxipiridin-3-il)guanidina, o derivado de 1-(1-hidroxiazepan-4-il)-3-(1-oxipiridin-4-il)guanidina (fórmula Ic-7, Ic-8 o Ic-9, respectivamente). Dichos compuestos más particulares son aquellos en los que A se une en la posición 3 o 4 del anillo de piridina.

25

Tabla 3: Derivados de nitróxido multifuncionales de las fórmulas Ic-1 a Ic-9



5 De acuerdo con la presente invención, R<sub>1</sub> está ausente o representa de 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente. Sin embargo, se debe entender que en los casos en donde Y es N o N(→ O), el número máximo de grupos R<sub>1</sub> se limita a solo 4.



En ciertas realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en el que R<sub>1</sub> está ausente.

5 En otras realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde R<sub>1</sub> es 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1, sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>, en donde R<sub>6</sub> cada uno es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>, preferiblemente H.

15 En realizaciones adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde dos grupos R<sub>1</sub> adyacentes y los átomos de carbono del anillo piridina a los cuales se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 6 a 10 miembros. En dichas realizaciones, el grupo A en la fórmula general I se une, de hecho, a una unidad estructural piridina-, fenil-, o óxido piridina condensado a un grupo monocíclico o bicíclico seleccionado de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 6 a 10 miembros. Ejemplos no limitantes de dichos derivados de nitróxido multifuncionales incluyen (i) compuestos de la fórmula general I en donde Y es N, en el que el grupo A se une a una unidad estructural de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, 2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina, quinolina, isoquinolina, benzo[g]quinolina, benzo[g]isoquinolina, 1,5-naftiridina, 1,8-naftiridina, pirido[2,3-b]pirazina, o pirido[3,2-g]quinolona; (ii) compuestos de la fórmula general I en donde Y es CH, en el que el grupo A se une a una unidad estructural de 2,3-dihidro-1H-indeno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidrobenzofurano, croman, naftaleno, antraceno, quinolina, quinoxalina, o benzo[g]quinolina; y (iii) compuestos de la fórmula general I en donde Y es N(→O), en el que el grupo A se une a una unidad estructural de 1-oxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 2-oxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina, 1-oxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 2-oxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, 4-oxi-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina, 5-oxi-3,4-dihidro-2H-pirano [3,2-b]piridina, 1-oxiquinolina, 2-oxiisoquinolina, 1-oxibenzo[g]quinolina, 2-oxibenzo[g]isoquinolina, 1-oxi-1,5-naftiridina, 1-oxi-1,8-naftiridina, 5-oxipirido[2,3-b]pirazina, o 1-oxipirido[3,2-g]quinolina.

25 En ciertas realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde R<sub>2</sub> cada uno es H.

35 En ciertas realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), preferiblemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), más preferiblemente metilo. En dichas realizaciones particulares, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es dicho compuesto, en donde R<sub>3</sub> son idénticos.

40 En ciertas realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde R<sub>4</sub> es H.

45 En ciertas realizaciones, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de las fórmulas generales Ia-1 a Ia-9, un compuesto de la fórmula general Ib-1 a Ib-3, o un compuesto de la fórmula general Ic-1 a Ic-9, en donde R<sub>5</sub> es -CN.

50 En ciertas realizaciones particulares, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo piridina; R<sub>1</sub> está ausente o tiene 1 a 4 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> cada uno es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), preferiblemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), más preferiblemente metilo; R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN. En ciertas realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> es un único sustituyente ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo piridina, es decir, un halógeno unido al anillo piridina en la posición orto, meta o para con respecto al grupo A. En otras realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno independientemente ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo piridina, es decir, dos halógenos ligados al anillo piridina en la posición orto, meta o para con respecto uno al otro. Dichos compuestos específicos descritos en la especificación se identifican aquí mediante los números arábigos 1 a 21 en la negrilla (cada uno de los compuestos 4-7, 11-14 y 18-21 tiene tres configuraciones identificadas a-c), en donde sus estructuras químicas completas se representan en la Tabla 4 en lo sucesivo.

60 En ciertas realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X está ausente; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil pirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-

il)guanidina (compuesto 1); 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)guanidina (compuesto 2); o 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)guanidina (compuesto 3).

5 En otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X está ausente; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 4<sub>a</sub>-4<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 5<sub>a</sub>-5<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 6<sub>a</sub>-6<sub>c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 7<sub>a</sub>-7<sub>c</sub>, respectivamente).

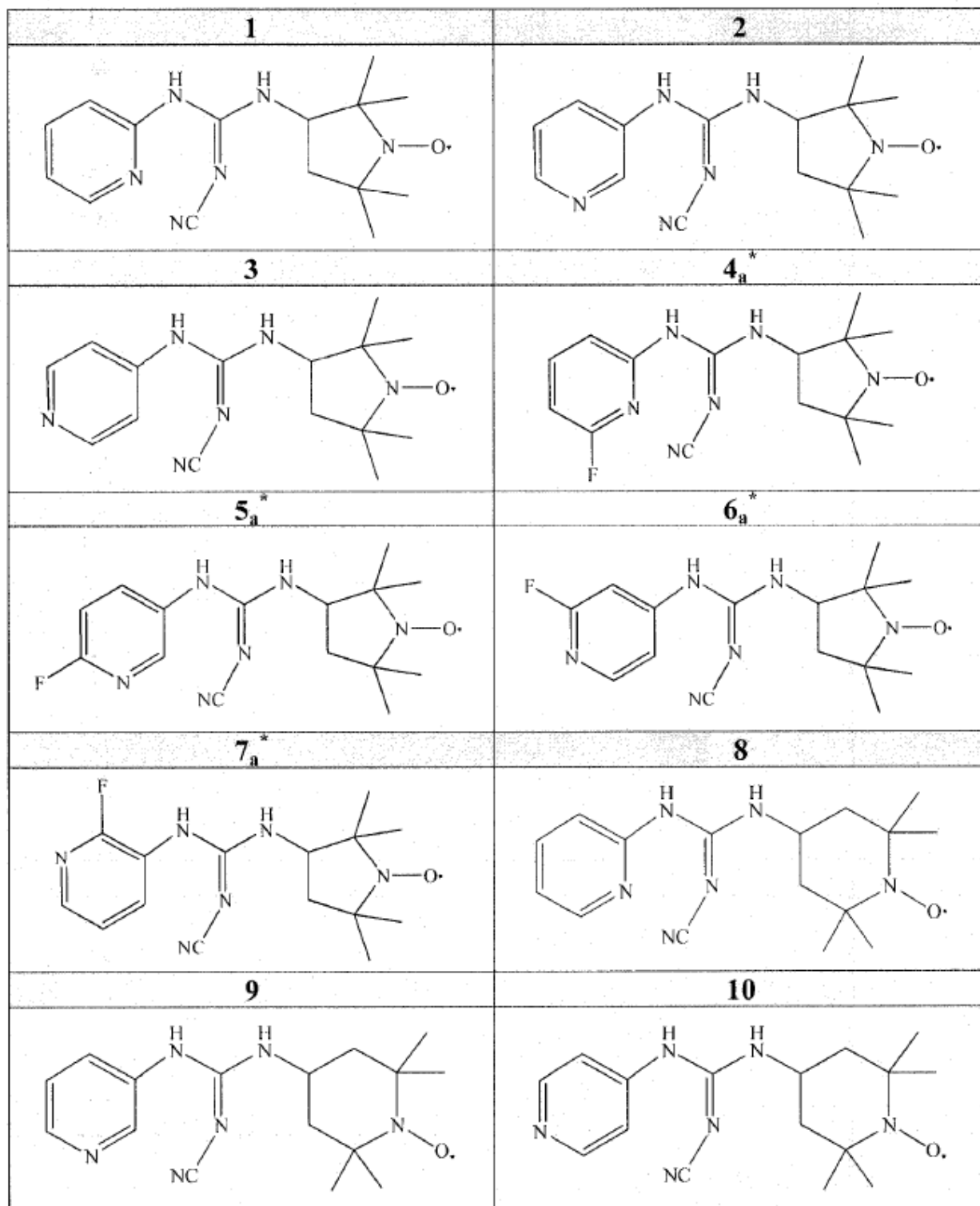
20 En realizaciones específicas adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en donde n es 1; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3-(piridin-2-il)guanidina (compuesto 8); 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)guanidina (compuesto 9); o 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)guanidina (compuesto 10).

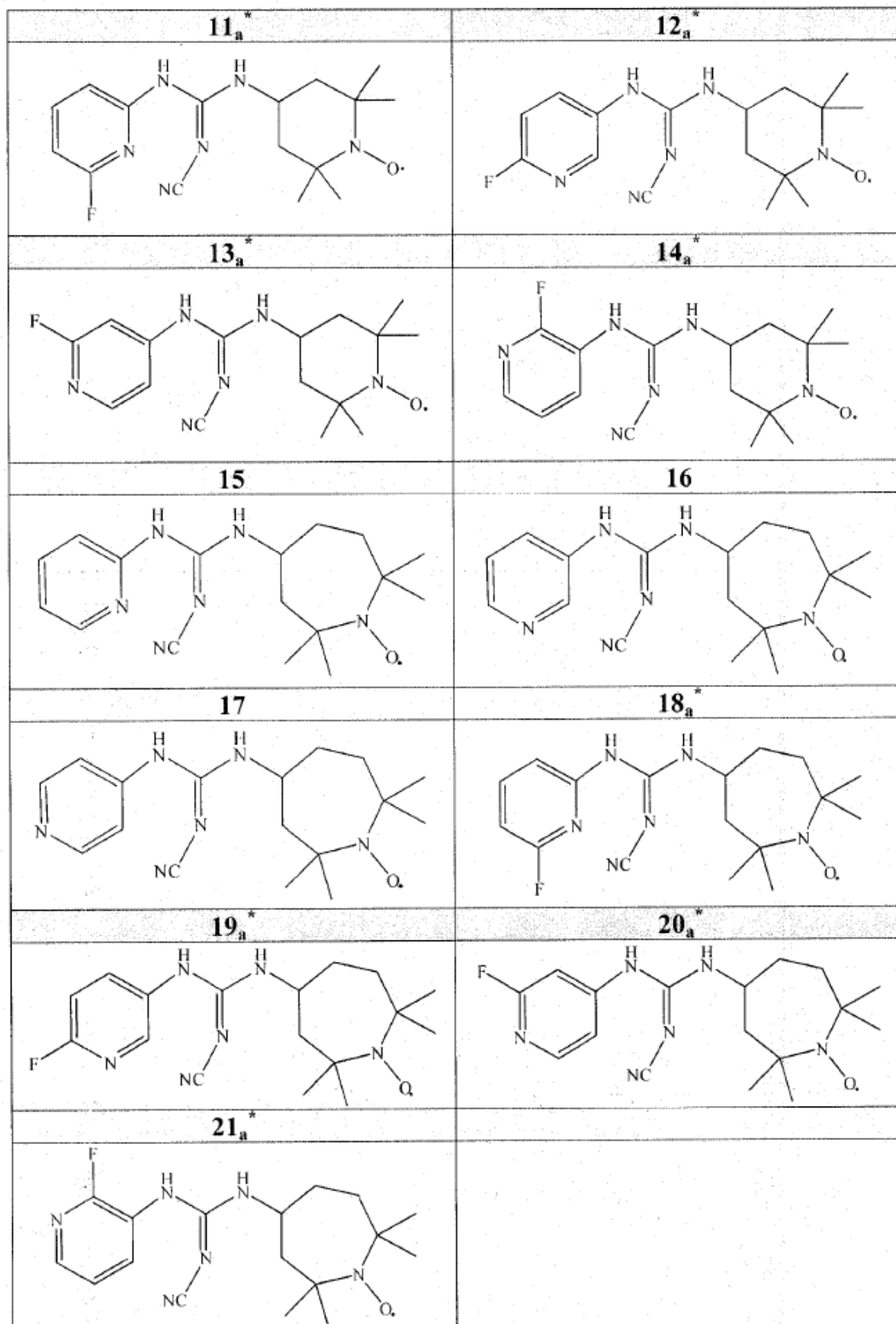
25 En aún otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en donde n es 1; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 11<sub>a</sub>-11<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 12<sub>a</sub>-12<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 13<sub>a</sub>-13<sub>c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 14<sub>a</sub>-14<sub>c</sub>, respectivamente).

40 En todavía otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en donde n es 2; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)-3-(piridin-2-il)guanidina (compuesto 15); 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)-3-(piridin-3-il)guanidina (compuesto 16); o 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)-3-(piridin-4-il) guanidina (compuesto 17).

45

Tabla 5: Compuestos 1-21 identificados aquí derivados de nitróxido multifuncionales





\* El compuesto en el que el átomo F se reemplaza por Cl o Br tiene el mismo número con la configuración "b" o "c", respectivamente.

En realizaciones todavía específicas adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N; X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 2; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 18<sub>a</sub>-18<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil azepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 19<sub>a</sub>-19<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il) guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil azepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-4-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 20<sub>a</sub>-20<sub>c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(6-fluoropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(6-cloropiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(6-bromopiridin-5-il)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil azepan-4-il)guanidina (compuestos 21<sub>a</sub>-21<sub>c</sub>, respectivamente).

En ciertas realizaciones particulares, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; A se une a cualquier posición del anillo fenilo; R<sub>1</sub> está ausente o tiene 1 a 5 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> cada uno es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), preferiblemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), más preferiblemente metilo; R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN. En ciertas realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> es un único sustituyente ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo fenilo, es decir, un halógeno unido al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto al grupo A. En otras realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno independientemente ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo fenilo, es decir, dos halógenos ligados al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto uno al otro. Dichos compuestos específicos descritos en la especificación se identifican aquí mediante los números arábigos 22-39 en negrilla (cada uno de los compuestos 23-25, 33-35 y 37-39 tiene tres configuraciones identificadas a-c), en donde sus estructuras químicas completas se representan en la Tabla 5 en lo sucesivo.

En una realización específica, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X está ausente; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metilo, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-fenilguanidina (compuesto 22).

En otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X está ausente; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, 2-ciano-1-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(2-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina (compuestos 23<sub>a</sub>-23<sub>c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, 2-ciano-1-(3-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(3-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 24<sub>a</sub>-24<sub>c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, 2-ciano-1-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, o 2-ciano-1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 25<sub>a</sub>-25<sub>c</sub>, respectivamente).

En realizaciones específicas adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X está ausente; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A. En dichas realizaciones particulares, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es Cl, ligado al anillo fenilo en las posiciones orto y orto, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2,6-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil pirrolidin-3-il)guanidina (compuesto 26); orto y meta, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2,5-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina o 2-ciano-1-(2,3-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil pirrolidin-3-il)guanidina (compuestos 27 y 28, respectivamente); orto y para, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil pirrolidin-3-il)guanidina (compuesto 29); meta y meta, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina (compuesto 30); o meta y para, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(3,4-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina (compuesto 31), con respecto a A.

En otra realización específica, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metilo, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3-fenil guanidina (compuesto 32).

En aún otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il) guanidina, 2-ciano-1-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(2-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil piperidin-4-il)guanidina (compuestos 33<sub>a-c</sub>,

respectivamente); 2-ciano-1-(3-fluoro fenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(3-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(3-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 34<sub>a-c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(4-bromo fenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina (compuestos 35<sub>a-c</sub>, respectivamente).

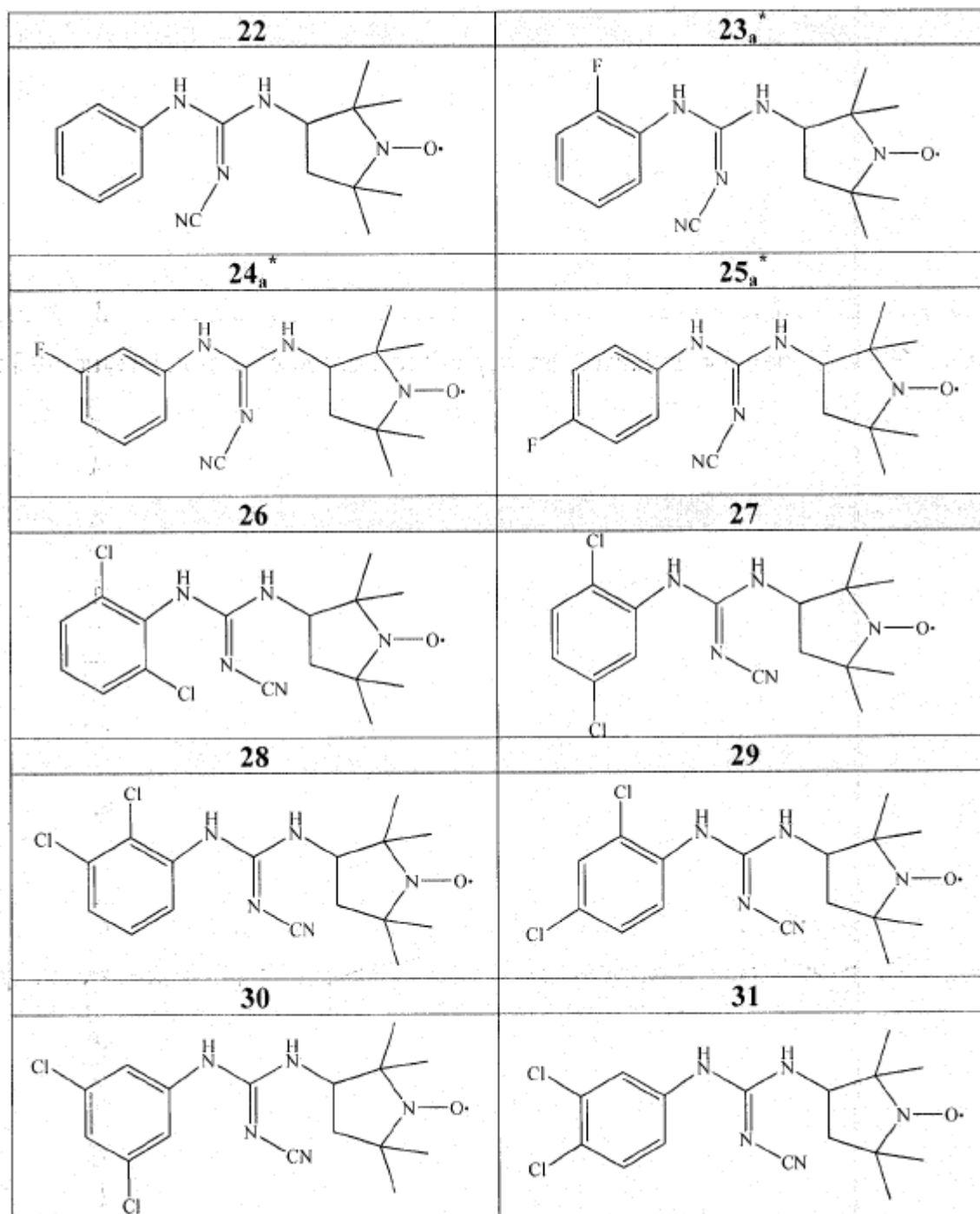
En todavía otras realizaciones específicas, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$ , en donde n es 1; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A.

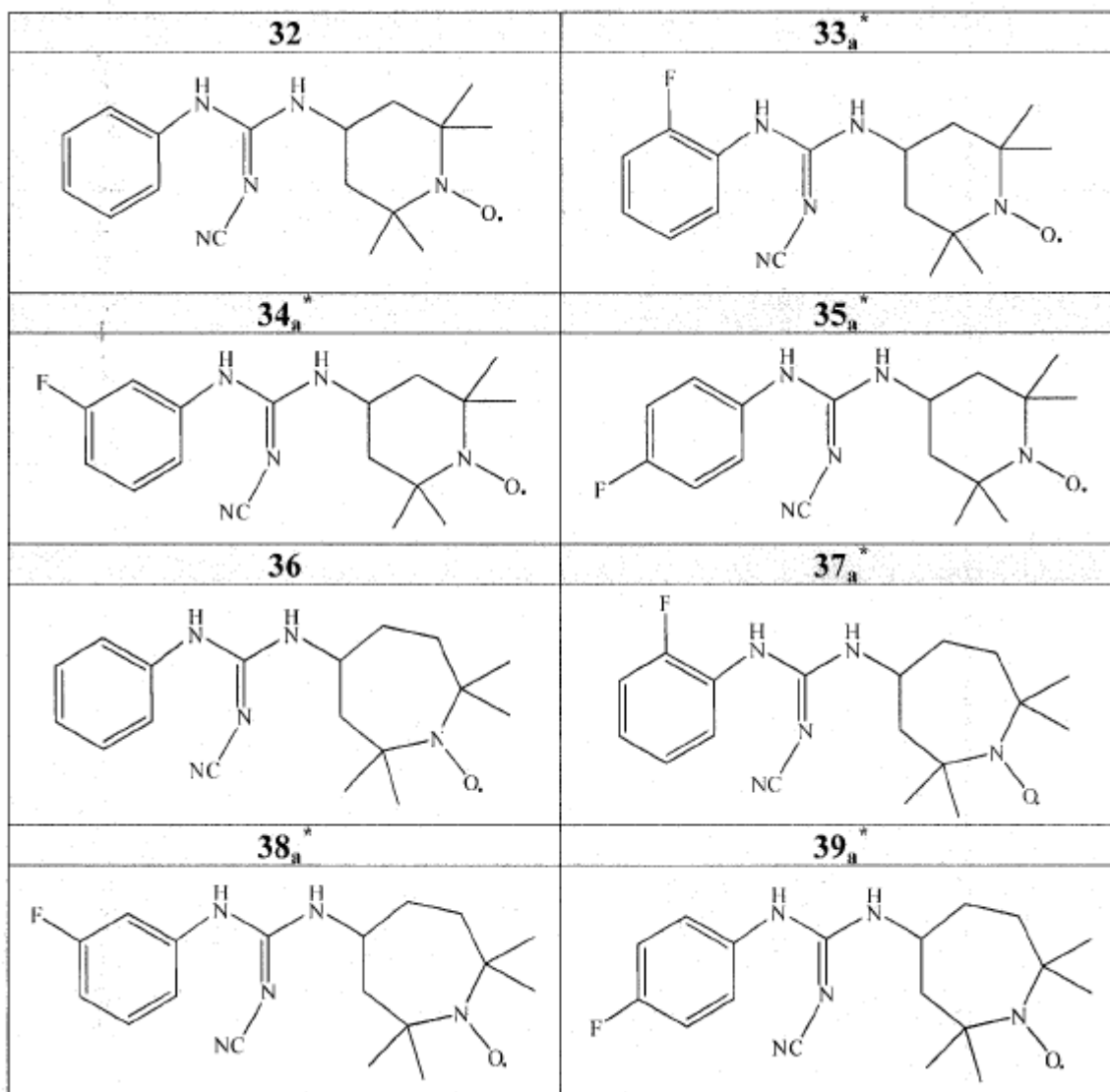
En una realización específica adicional, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$ , en donde n es 2; R, está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metilo, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)-3-fenilguanidina (compuesto 36).

En todavía realizaciones específicas adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$ , en donde n es 2; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A, es decir, el radical oxi de 2-ciano-1-(2-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(2-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 37<sub>a-c</sub>, respectivamente); 2-ciano-1-(3-fluoro fenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(3-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(3-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 38<sub>a-c</sub>, respectivamente); o 2-ciano-1-(4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, 2-ciano-1-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina, o 2-ciano-1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,7,7-tetrametilazepan-4-il)guanidina (compuestos 39<sub>a-c</sub>, respectivamente).

En realizaciones todavía específicas adicionales, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es CH; X es  $-(CR_2R_2)_n$ , en donde n es 1; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A.

Tabla 6: Compuestos 22-39 identificados aquí derivados de nitróxido multifuncionales





\* El compuesto en el que el átomo F se reemplaza por Cl o Br tiene el mismo número con la configuración "b" o "c", respectivamente.

- 5 En ciertas realizaciones particulares, el derivado de nitróxido multifuncional de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde Y es N( $\rightarrow$ O); A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo piridina; está ausente o tiene 1 a 4 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> cada uno es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), preferiblemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), más preferiblemente metilo; R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN. En ciertas realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> es un único sustituyente
- 10 ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo de óxido piridina, es decir, un halógeno unido al anillo de óxido piridina en la posición orto, meta o para con respecto al grupo A. En otras realizaciones más particulares, R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno independientemente ligado a cualquiera de los átomos de carbono disponibles del anillo de óxido piridina, es decir, dos halógenos ligados al anillo de óxido piridina en la posición orto, meta o para con respecto uno al otro.
- 15 Los diversos derivados de nitróxido multifuncionales de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con cualquier tecnología o procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, como se describe en la sección de Ejemplos adelante.
- 20 Los derivados de nitróxido multifuncionales de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir como enantiómeros, es decir, isómeros ópticos (R, S, o racemato, en donde un determinado enantiómero puede tener una pureza óptica de 90%, 95%, 99% o más) y como diastereoisómeros. Específicamente, aquellos centros quirales pueden estar, por ejemplo, en cada uno de los átomos de carbono del radical de oxo de la unidad estructural 1-hidroxipirrolidin-3-ilo, 1-hidroxipiperidin-4-ilo, o 1-hidroxiazepan-4-ilo; así como en uno o ambos de
- 25 los grupos -NH de la unidad guanidino. Se debe entender que la presente invención abarca todos dichos enantiómeros, isómeros ópticos y mezclas de los mismos, así como sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Las formas ópticamente activas de los derivados de nitróxido multifuncionales de la invención se pueden preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización; mediante síntesis quirál; mediante extracción con disolventes quirales; o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quirál. Un ejemplo no limitante de un método para obtener materiales ópticamente activos es el transporte a través de membranas quirales, es decir, una técnica mediante la cual un racemato se coloca en contacto con una barrera de membrana fina, el diferencial de concentración o de presión hace que el transporte preferencial a través de la barrera de membrana, y la separación se produce como resultado de la naturaleza quirál no racémica de la membrana que permite que sólo pase a través un enantiómero del racemato. También se puede utilizar, la cromatografía quirál, que incluye cromatografía de lecho móvil simulado. Una amplia variedad de fases estacionarias quirales están disponibles comercialmente.

Como se indicó anteriormente, se encontró que la administración del compuesto 2 es muy benéfica en tratamiento, prevención y/o manejo de diversas enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con estrés oxidativo o disfunción endotelial.

Como se muestra en el Ejemplo 11, el compuesto 2 reduce significativamente ambos mieloperoxidasa de miocardio (MPO) e infarto de tejido en un modelo de rata de lesión por isquemia y reperfusión miocárdica (MIRI). En particular, mientras que la necrosis de miocito severa inducida de MIRI, edema y infiltración de neutrófilo (centro) en comparación con un control simulado, la administración del compuesto 2 antes de reperfusión atenúa significativa y prácticamente todas las características histológicas de la lesión. Adicionalmente, en un sistema de anillo ex vivo vascular de rata precontratado con norepinefrina, se encontró que el compuesto 2 era un vasodilatador ex vivo menos potente en comparación con pinacidilo, que tiene ED<sub>50</sub> que es un log mayor que el de pinacidilo, indicador de una pérdida de activación de canal K<sup>+</sup>-ATP de sarcolema.

El Ejemplo 12 muestra que el compuesto 2 es adicionalmente protector en un modelo de murino de lesión por isquemia y reperfusión renal. Más particularmente, la adición del compuesto 2 a ratones CD sometidos a sujeción bilateral de los pedículos renales, antes de reperfusión, atenúa profundamente las elevaciones en nitrógeno de urea en sangre en plasma y creatinina, así como también en mieloperoxidasa renal, un marcador de infiltración de neutrófilo; y como se revelan mediante estudios histológicos, siempre cerca de una protección total contra necrosis tubular renal grave.

Adicionalmente a sus propiedades terapéuticas en el modelo de lesión por isquemia y reperfusión, se ha encontrado adicionalmente que el compuesto 2 es eficaz como terapia de rescate en un modelo de murino de lesión aguda por inhalación de cloro como se demuestra en el Ejemplo 13. Como se muestra particularmente, el compuesto 2 administrado a ratones Balb/c 15 min después de una exposición continua a cloro reduce de forma notable la elevación en infiltración de leucocitos polimorfos nucleares (PMN) como se refleja en el nivel de mieloperoxidasa de miocardio (MPO) y daño pulmonar histológico. Como se muestra adicionalmente, el compuesto 2 atenúa la lesión de pulmón en una forma dependiente de dosis, como se ejemplifica por clasificaciones histológicas mejoradas.

El Ejemplo 14 muestra que el compuesto 2 no exhibe ningún efecto significativo sobre niveles de glucosa en sangre en comparación con grupo de vehículo con solución salina.

En otro aspecto, la presente invención de esta manera proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica de la invención comprende un derivado de nitróxido multifuncional seleccionado de los compuestos 1-39, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo.

Se pueden proporcionar los derivados de nitróxido multifuncionales y composiciones de la presente invención en una variedad de formulaciones, por ejemplo, en una forma farmacéuticamente aceptable y/o en una sal o solvato, por ejemplo, hidrato, forma, así como también en una variedad de dosificaciones.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica de un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como, sin limitarse a, la sal mesilato; sal de maleato, sal de fumarato, sal de tartrato, sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, sal de esilato; sal de p-toluenosulfonato, sal de benzoato, sal de acetato, sal de fosfato, sal de sulfato, sal de citrato, sal de carbonato, y sal de succinato. Las sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) o un catión orgánico derivado de una amina de la fórmula R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>, en donde cada uno de los Rs se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>, preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, y similares, fenilo, o heteroarilo tal como piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, y similares, o dos de los Rs junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, tal como pirrolidina, piperidina y morfolina. Adicionalmente, cuando los derivados de nitróxido multifuncionales de la invención llevan una unidad estructural de ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas tales como sales de metales

alcalinos, por ejemplo sales de, litio, sodio o de potasio, y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio.

5 Adicionalmente las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un lípido catiónico o una mezcla de lípidos catiónicos. Los lípidos catiónicos a menudo se mezclan con lípidos neutros antes de uso como agentes de suministro. Los lípidos neutros incluyen, pero no se limitan a, lecitinas; fosfatidiletanolamina; diacil fosfatidiletanolaminas tales como dioleoil fosfatidiletanolamina, fosfatidiletanolamina dipalmitoil, fosfatidiletanolamina palmitoiloleoil y diestearoil fosfatidiletanolamina; fosfatidilcolina; fosfatidilcolinas de diacilo tales como dioleoil fosfatidilcolina, dipalmitoil fosfatidilcolina, fosfatidilcolina palmitoiloleoil y diestearoil fosfatidilcolina; fosfatidilglicerol; diacil fosfatidilgliceroles tales como dioleoil fosfatidilglicerol, dipalmitoil fosfatidilglicerol y diestearoil fosfatidilglicerol; fosfatidilserina; diacil fosfatidilserinas tales como dioleoil- o fosfatidilserina dipalmitoil; y difosfatidilgliceroles; ésteres de ácidos grasos; ésteres de glicerol; esfingolípidos; cardiolipina; cerebrosidos; ceramidas; y sus mezclas. Los lípidos neutros también incluyen colesterol y otros  $3\beta$  hidroxí-esteres.

15 Ejemplos de compuestos de lípidos catiónicos incluyen, sin limitarse a, Lipofectin® (Life Technologies, Burlington, Ontario) (formulación 1:1 (p/pw) del lípido catiónico N- [1-(2,3-dioleiloxi) propil] -N,N N-trimetilamonio y dioleoilfosfatidiletanolamina); formulación de Lipofectamina™ (Life Technologies, Burlington, Ontario) (3:1 (p/p) lípido policatiónico 2,3-dioleiloxi-N- [2 (espermina-carboxamido) etil] -N, N-dimetil-1-propanamin-iumtrifluoroacetato y dioleoilfosfatidiletanolamina), Lipofectamina Plus (Life Technologies, Burlington, Ontario) (Lipofectamina Plus y reactivo), Lipofectamina 2000 (Life Technologies, Burlington, Ontario) (lípidos catiónicos), Effectene (Qiagen, Mississauga, Ontario) (formulación lipídica sin liposoma), Metafectene (Biontix, Munich, Alemania) (lípidos policatiónicos), UE-fectinas (Promega Biosciences, San Luis Obispo, California) (números de lípidos catiónicos etanólicos 1 a 12:  $C_{52}H_{106}N_6O_4 \cdot 4CF_3CO_2H$ ,  $C_{88}H_{178}N_8O_4S_2 \cdot 4CF_3CO_2H$ ,  $C_{40}H_{84}NO_3P \cdot CF_3CO_2H$ ,  $C_{50}H_{103}N_7O_3 \cdot 4CF_3CO_2H$ ,  $C_{55}H_{116}N_8O_2 \cdot 6CF_3CO_2H$ ,  $C_{49}H_{102}N_6O_3 \cdot 4CF_3CO_2H$ ,  $C_{44}H_{89}N_5O_3 \cdot 2CF_3CO_2H$ ,  $C_{100}H_{206}N_{12}O_4S_2 \cdot 8CF_3CO_2H$ ,  $C_{162}H_{330}N_{22}O_9 \cdot 13CF_3CO_2H$ ,  $C_{43}H_{88}N_4O_2 \cdot 2CF_3CO_2H$ ,  $C_{43}H_{88}N_4O_3 \cdot 2CF_3CO_2H$ ,  $C_{41}H_{78}NO_8P$ ); Cytofectene (Bio-Rad, Hercules, Calif.) (mezcla de un lípido catiónico y un lípido neutro), GenePORTER® (Gene Therapy Systems, San Diego, Calif.) (formulación de un lípido neutro (Dope) y un lípido catiónico) y FuGENE 6 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, Ind.) (reactivo no liposómico a base de lípidos de múltiples componentes).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, al hacer reaccionar la forma de base libre del agente activo, es decir, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención, con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente tal como agua que se elimina en vacío o mediante secado por congelamiento, o por intercambio de anión/catión en una resina de intercambio iónico adecuada.

35 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como nanopartículas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed., 1995.

40 Las composiciones se pueden preparar, por ejemplo, uniforme e íntimamente llevando el agente activo, por ejemplo, el derivado de nitróxido multifuncional de la invención, en asociación con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto en la formulación deseada. Las composiciones pueden estar en forma sólida, semisólida o líquida, y pueden incluir además cargas farmacéuticamente aceptables, portadores, diluyentes o adyuvantes, y otros ingredientes inertes y excipientes. Las composiciones se pueden formular para cualquier ruta de administración adecuada, por ejemplo, oral, nasogástrica, nasointérica, orogástrica, parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial o inyección subcutánea, o implante), por administración de sonda nasogástrica, bucal, nasal, sublingual o tópica, así como por inhalación. La dosis dependerá del estado del paciente, y se determinará según se considere apropiado por el médico.

50 La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden comprender además uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

55 Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos utilizando técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Patentes de Estadounidenses Nos. 4,256,108, 4,166,452 y 4,265,874

60 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación de control. La composición farmacéutica de la invención también puede estar en forma de emulsión de aceite-en-agua.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en la forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión, humectación o suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o solvente. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear incluyen, sin limitación agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, comprimidos, tales como comprimidos de matriz, en los que la liberación de un agente activo soluble se controla al tener el activo difuso a través de un gel formado después de inflamación de un polímero hidrófilo puesto en contacto con líquido disolvente (in vitro) o fluido gastrointestinal (in vivo). Se han descrito muchos polímeros capaces de formar dicho gel, por ejemplo, derivados de celulosa, en particular éteres de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroximetil celulosa, metilcelulosa o hidroxipropil metil celulosa, y entre los diferentes grados comerciales de estos éteres son aquellos que muestran bastante alta viscosidad.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el agente activo formulado para liberación controlada en forma de dosificación microencapsulada, en la que pequeñas gotitas de agente activo están rodeadas por un recubrimiento o una membrana para formar partículas en el rango de unos pocos micrómetros a unos pocos milímetros, o en la matriz de liberación controlada.

20 Otra formulación contemplada es sistemas de depósito, a base de polímeros biodegradables, en donde cuando el polímero se degrada, se libera lentamente el agente activo. La clase más común de polímeros biodegradables son los poliésteres hidrolíticamente lábiles preparados a partir de ácido láctico, ácido glicólico, o combinaciones de estas dos moléculas. Los polímeros preparados a partir de estos monómeros individuales incluyen poli (D,L-lactida) (PLA), poli (glicólido) (PGA), y el copolímero de poli (D,L-lactida-co-glicólido) (PLG).

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, cuando se formulan para inhalación, se pueden administrar utilizando cualquier dispositivo adecuado conocido en la técnica, tales como inhaladores de dosis medidas, nebulizadores líquidos, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, aerosolizadores electrohidrodinámicos, y similares.

30 Los derivados de nitróxido multifuncionales y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratar, prevenir y/o manejar enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con altos niveles de especies de oxígeno (ROS), es decir, estrés oxidativo o disfunción endotelial.

35 En una realización, dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es una enfermedad, trastorno o afección asociada con lesión por isquemia y reperfusión. Ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen sepsis, choque séptico, apoplejía, formación de cataratas, glaucoma, atrofia geográfica, la degeneración macular, angina de pecho, choque hemorrágico, choque circulatorio inducido por superantígeno, lesión por reperfusión renal, nefropatía inducida por agente de contraste, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria del neonato, lesión por isquemia y reperfusión, por ejemplo, después de trasplante, complicaciones de bioterapia IL-2, infarto de miocardio, complicaciones de cirugía de bypass cardiopulmonar, lesión por reperfusión de extremidades, disfunción eréctil relacionada con post-prostatectomía, complicaciones de reperfusión relacionadas con cirugía vascular que incluye endarterectomía carotídea, reparación de aneurisma aórtico, embolectomía arterial periférica y trombectomía, lesión por aplastamiento, síndrome compartimental, conservación de órganos, traumatismo craneal y lesión de médula espinal.

40 En otra realización, dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es una enfermedad neurodegenerativa, tal como, sin limitarse a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica.

45 En una realización adicional, dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es una enfermedad inflamatoria o inmunitaria. En ciertas realizaciones particulares, dichas enfermedades inflamatorias o inmunitarias se selecciona de sepsis, uveítis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, articulaciones inflamadas, eczema, afecciones inflamatorias de la piel, afecciones inflamatorias de los ojos, conjuntivitis, necrosis de tejido que resulta de inflamación, rechazo de tejidos después de cirugía de trasplante, enfermedad del injerto contra huésped, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, inflamación de las vías respiratorias, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, lesión pulmonar inducida por el tabaco, fibrosis pulmonar, pancreatitis, cardiomiopatía que incluye cardiomiopatía inducida por quimioterapia, complicaciones de bioterapia IL-2, diabetes, complicaciones de diabetes que incluyen retinopatía diabética, neuropatía periférica, degeneración macular aguda, úlceras de la piel, enfermedad renal, neumonía, mucositis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, inhalación de humo, o lesión por quemadura cutánea. En otras realizaciones particulares, dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del pulmón provocada por inhalación de agentes tóxicos o irritantes como cloro, fosgeno, y humo.

65

En otra realización, dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es el cáncer o una afección asociada con quimioterapia o tratamiento de radiación del cáncer.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona de este modo un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial.

10 Se describe aquí un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial, dicho método comprende administrar a un individuo en necesidad una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de nitróxido multifuncional de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

15 La invención ahora se ilustrará por los siguientes Ejemplos no limitantes.

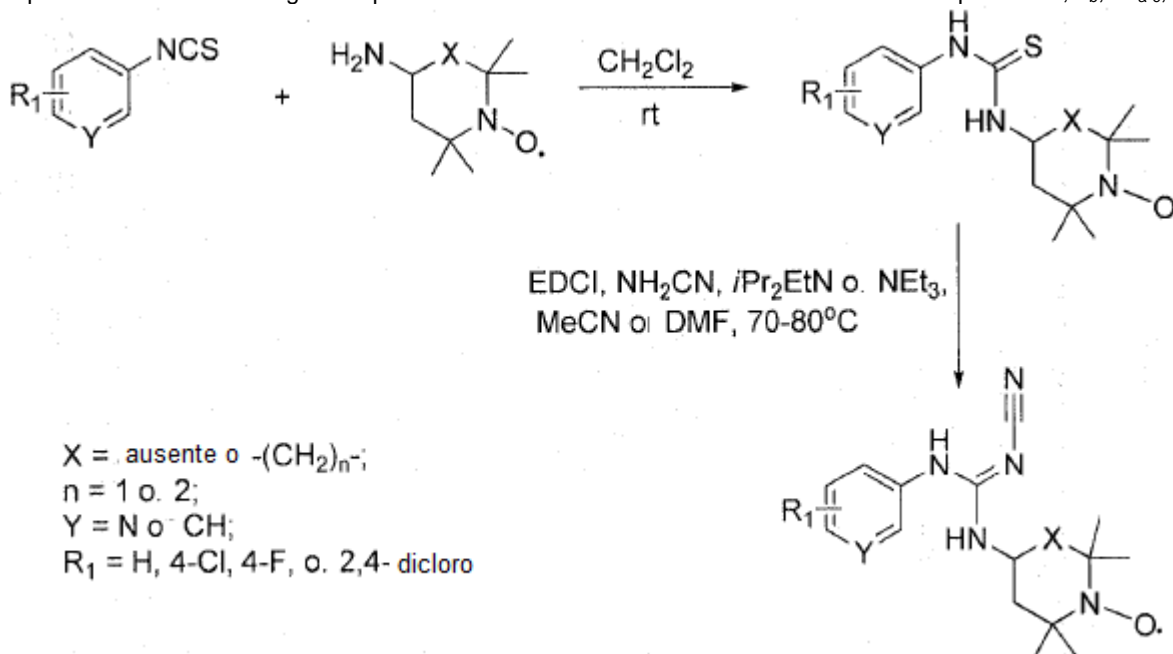
## EJEMPLOS

### Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 2

20 Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de 3-isotiocianatopiridina (1.735 g) y 3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-nitróxido (2.0 g) en cloruro de metileno (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. La cromatografía de capa fina (TLC) muestra algo del material de partida que no reacciona. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentra sobre un rotavapor. El residuo, 1-(piridin-3-il)-3-(2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-nitróxido-3-il)tiourea (3.730 g) obtenido se utiliza para reacción adicional.

30 Una mezcla de 1-(piridin-3-il)-3-(2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-nitróxido-3-il)tiourea (3.6 g), cianamida (5.125 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2.805 g) y trietilamina (4.928 g) en acetonitrilo (50 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y la mezcla luego se somete a reflujo a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre rotavapor y se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando metanol-cloruro de metileno (5- 10%) para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)guanidina, 2 (3.050 g). MS (CI+) m/z 301 .17 (M+ I, 302.18).

Esquema 1: Procedimiento general para la síntesis de derivados de nitróxido tal como compuestos 2, 5<sub>b</sub>, 25<sub>a-c</sub>, 29 y 35<sub>a-c</sub>



35

### Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 3

40 La síntesis del radical oxi de 2-ciano-1-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)guanidina, 3, inicia con la preparación de tiourea a partir de la reacción de 4-isotiocianatopiridina y 3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-nitróxido. La 1-(piridin-4-il)-3-(2,2,5,5-tetra metilpirrolidin-nitróxido-3-il)tiourea obtenida luego se hace reaccionar con cianamida,

EDCI y diisopropiletilamina en DMF, bajo las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1, para producir el producto de cianoguanidina deseado.

#### Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 5b

5

Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (1.580 g, 0.01 mol) y isotiocianato de 6-cloro-3-piridilo (1.706 g, 0.01 mol) en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio. El residuo obtenido después de concentración se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando metanol-cloruro de metileno al metanol para proporcionar el (3-[[6-cloropiridin-3-il]carbamotioil]amino)-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo como un aceite de color amarillo (3.130 g).

10

Una mezcla de (3-[[6-cloropiridin-3-il]carbamotioil]amino)-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (2.825 g, 0.0086 mol), cianamida (3.612 g, 0.086 mol), EDCI (2.465 g, 0.0129 mol) y trietilamina (4.81 ml, 0.034 mol) en acetonitrilo (40 ml) se comete a reflujo a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 5% metanol-cloruro de metileno para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 5<sub>b</sub>, como sólido de color amarillo pálido (1.8 g). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 335.14 (M+1, 336.2).

15

#### Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 25<sub>a</sub>

20

Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (0.532 g, 0.0033 mol) e isotiocianato de 4-fluorofenilo (0.408 ml, 0.0033 mol) en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio, y el residuo obtenido después de concentración se suspende en hexano. El líquido se elimina y el sólido se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-fluorofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo.

25

El {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-fluorofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.385 g, 0.033 mol), EDCI (0.945 gm, 0.0049 mol) y trietilamina (1.850ml, 0.012 mol) en acetonitrilo (25 ml), y se agita a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano la 40-50% para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, 25<sub>a</sub> (0.355 gm). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 3 18.17 (M+1, 3 19.34),

30

35

#### Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 25<sub>b</sub>

Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (0.500 g, 0.0031 mol) y 4-clorofenil isotiocianato (0.538 g, 0.0031 mol) en cloruro de metileno (25 ml) se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio, y el residuo obtenido después de concentración se suspende en hexano. El líquido se elimina y el sólido se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-clorofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo.

40

El {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-clorofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.3 g, 0.03 1 mol), EDCI (0.710 g, 0.0037 mol) y trietilamina (1.250 g, 0.012 mol) en acetonitrilo (30 ml), y se agita a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 40% acetato de etilo-hexano para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)guanidina, 25<sub>b</sub> (0.175 g). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 334.13 (M+1, 335.25).

45

50

#### Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 25<sub>c</sub>

Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (0.450 mg, 0.0028 mol) e isotiocianato de 4-bromofenilo (0.615 g, 0.0028 mol) en cloruro de metileno (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio, y el residuo obtenido después de concentración se suspende en hexano. El líquido se elimina y el sólido se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-bromofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo.

55

60

El {2,2,5,5-tetrametil-3-[(4-bromofenil-1-ilcarbamotioil]amino]pirrolidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (0.028 mol), EDCI (0.0042 mol) y trietilamina (0.011 mol) en acetonitrilo (25 ml), y se agita a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 40-100% acetato de etilo-hexano para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 25<sub>c</sub> (0.280 gm). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 378. 10 (M+1, 379.22).

65

## Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 29

- 5 Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (3-amino-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-1-il)oxidanilo (0.500 g, 0.0031 mol) y 2,4-diclorofenil isotiocianato (0.0034 mol) en cloruro de metileno (25 ml) se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio, y el residuo obtenido después de concentración se suspende en hexano. El líquido se elimina y el sólido se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,5,5-tetrametil-3-[(2,4-diclorofenil-1-ilcarbamotioil) amino]pirrolidin-1-il} oxidanilo como un sólido de color amarillo.
- 10 El {2,2,5,5-tetrametil-3-[(2,4-diclorofenil-1-ilcarbamotioil)amino] pirrolidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.3 g, 0.031 mol), EDCI (0.710 g, 0.0037 mol) y trietilamina (1.250 g, 0.012 mol) en acetonitrilo (30 ml) y se agita a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 5% de metanol-cloruro de metileno para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) guanidina, 29 (0.705 gm). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 368.06 (M+1, 379.23).

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto 35<sub>a</sub>

- 20 Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanil (0.500 g, 0.0029 mol) y isotiocianato de 4-fluorofenilo (0.0029 mol) en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio. El residuo obtenido después de concentración se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-fluorofenil-1-ilcarbamotioil)amino] piperidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo pálido.
- 25 El {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-fluorofenil-1-ilcarbamotioil)amino] piperidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.220 g, 0.029 mol), EDCI (0.840 g, 0.0043 mol) y trietilamina (1.620 ml, 0.011 mol) en acetonitrilo (20 ml) y se agita a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 10% metanol-cloruro de metileno para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-fluorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil piperidin-4-il) guanidina, 35<sub>a</sub> (0.248 g). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 332.19 (M+1, 333.4).

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 35<sub>b</sub>

- 35 Como se representa en general en el Esquema 1, una mezcla de (4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo (0.500 g, 0.0029 mol) y isotiocianato de 4-clorofenilo (0.490 g, 0.0029 mol) en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio. El residuo obtenido después de concentración se seca bajo vacío para proporcionar el {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-clorofenil-1-ilcarbamotioil)amino] piperidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo pálido.
- 40 El {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-clorofenil-1-ilcarbamotioil)amino] piperidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.220 g, 0.029 mol), EDCI (0.840 g, 0.0043 mol) y trietilamina (1.620 ml, 0.011 mol) en acetonitrilo (20 ml) y se agita a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando cloruro de metanol-metileno al 10% para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetra metilpiperidin-4-il) guanidina, 35<sub>b</sub> (0.415 g). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 348.1 (M+ 1, 339.30).

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto 35<sub>c</sub>

- 50 Como se representa en general en el Esquema 3, una mezcla de (4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo (0.600 g, 0.0035 mol) y isotiocianato de 4-bromofenilo (0.0035 mol) en cloruro de metileno (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra sobre evaporador rotatorio y se suspende en acetato de etilo y hexano (10 ml cada uno). El sólido se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar él {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-bromofenil-1-ilcarbamotioil)amino]piperidin-1-il}oxidanilo como un sólido de color amarillo pálido.
- 55 El {2,2,6,6-tetrametil-3-[(4-bromofenil-1-ilcarbamotioil)amino] piperidin-1-il}oxidanilo obtenido se combina con cianamida (1.470 g, 0.035 mol), EDCI (1.0 g, 0.0052 mol) y trietilamina (2.00 ml, 0.014 mol) en acetonitrilo (20 ml) y se agita a 75°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua (25 ml cada uno). El orgánico se recolecta y se concentra sobre evaporador rotatorio. El producto crudo luego se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando 50-100% acetato de etilo-hexano para proporcionar el radical oxi de 2-ciano-1-(4-bromofenil)-3-(1 -hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)guanidina, 35<sub>c</sub> (0.240 g). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 392.24 (M+1, 393.26).

Ejemplo 11. El compuesto 2 reduce el tamaño del infarto y daño del miocardio en un modelo de rata de lesión por isquemia y reperusión miocárdica (MIRI)

65

Ratas Wistar macho adultas (250-300 g), anestesiadas con tiopental sódico y ventiladas mecánicamente [fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) = 30%; ventilación intermitente obligatoria (IMV) = 70 bpm, volumen corriente (TV) = 8-10 ml/kg], se sometieron a colocación de una ligadura alrededor de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) aproximadamente 1-2 mm por debajo de su origen. Se indujo isquemia al apretar los hilos de la sutura coronaria y se mantuvo durante 20 min. Se obtuvo reperfusión durante 2 horas mediante la reapertura del pecho y corte de la ligadura alrededor de la arteria coronaria. Las ratas se asignaron al azar a los siguientes grupos (n = 10 por grupo experimental): (i) grupo de vehículo + MIRI: las ratas se sometieron a oclusión de la arteria coronaria (20 min) seguida por reperfusión (2 horas); (ii) grupo MIRI + compuesto 2: las ratas se sometieron a los procedimientos quirúrgicos descritos anteriormente y se trataron con el compuesto 2 en bolo IV de 1 mg/kg seguido de una infusión IV continua de 2 mg/kg/h; y (iii) grupo simulado + vehículo: las ratas se sometieron a procedimientos quirúrgicos idénticos, a excepción de oclusión de la arteria coronaria, y se mantuvieron con anestesia durante la duración del experimento. Al final del periodo de reperfusión de 2 horas, la LAD se re-ocluyó, y se inyectó 1 ml de colorante azul Evans (2% peso/vol) al animal a través de la vena yugular. El área en riesgo (AAR), es decir, el miocardio no perfundido y por lo tanto no teñido, se separó del tejido no isquémico (azul) y se expresó como un porcentaje del ventrículo izquierdo. El tejido del teñido AAR con p-nitroazul de tetrazolio se separó del tejido infartado y se pesó, y el tamaño del infarto se expresó como un porcentaje de la AAR. El compuesto 2 no produjo hipotensión sistémica en ratas sometidas a MIRI, como se muestra en la Figura 1. Esto fue significativo debido a que la hipotensión sistémica se podría comprometer gravemente y exacerbar la isquemia coronaria regional.

Como se muestra en las Figuras 2A-2B, el compuesto 2 redujo significativamente tanto la mieloperoxidasa de miocardio (MPO) (2A) como el el infarto de tejido (2B).

Como se muestra adicionalmente en las Figuras 3A-3C, mientras que MIRI indujo necrosis de miocitos severa, edema e infiltración de neutrófilos (3A) en comparación con un control simulado (3B), la administración del compuesto 2 antes de reperfusión atenúa significativa y prácticamente todas las características histológicas de la lesión (3C).

En un sistema de anillo vascular de rata ex vivo precontratado con norepinefrina (1  $\mu$ M), se encontró que el compuesto 2 (100  $\mu$ M) era un vasodilatador ex vivo menos potente en comparación con el pinacidilo, que tiene  $ED_{50}$  que es uno log mayor que el de pinacidilo, indicador de una pérdida en la activación de canal de  $K^+$ -ATP del sarcolema.

Ejemplo 12. El compuesto 2 es protector en un modelo murino de lesión por isquemia y reperfusión renal

Ratones macho CD anestesiados se sometieron a fijación bilateral de los pedículos renales durante 30 minutos, seguido de 6 horas de reperfusión. Como se muestra en las Figuras 4A-4C, la adición del compuesto 2 antes de reperfusión atenúa significativamente las elevaciones de nitrógeno ureico de sangre en plasma (BUN) y creatinina (4A y 4B, respectivamente), y en mieloperoxidasa renal (MPO), un marcador de la infiltración de neutrófilos (4C) ( $p < 0.01$  vs control de vehículo). Los estudios histológicos (no mostrados) revelaron que el compuesto 2 proporciona protección casi total contra necrosis tubular renal grave.

Ejemplo 13. El compuesto 2 es efectivo como terapia de rescate en un modelo murino de lesión aguda por inhalación de cloro

Ratones Balb/c macho (25 g; n = 6 por grupo experimental) se expusieron en una cámara ambiental cerrada a 400 ppm de  $Cl_2$  en aire durante 30 min. 15 minutos después de la conclusión de exposición a  $Cl_2$ , los ratones se iniciaron en un régimen q de 12h del compuesto 2 (30 mg/kg/dosis IP en 0.5 ml de dextrosa al 5% en agua [D5W]). A las 24 h, los ratones fueron sacrificados y se tomó tejido pulmonar para efectuar exámenes de infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) (como se refleja en el nivel de MPO) e histología, por un patólogo cegado a la asignación de grupo experimental. Como se muestra en las Figuras 5A-5B, la terapia de compuesto 2 reduce la elevación en MPO (5A) y daño pulmonar histológico (5B) en 52% ( $p < 0.0001$ ) y 43% ( $p < 0.001$ ), respectivamente, con respecto a placebo (D5W).

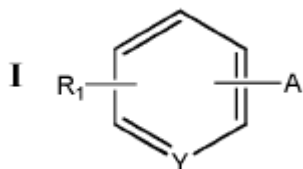
Se realizaron evaluaciones de dosis-respuesta como se describió anteriormente con pequeñas modificaciones. El compuesto 2 se formuló en solución salina y se dio en 0.25 ml de volumen a las 2 y 6 h después de la exposición a  $Cl_2$  por IP. Como se encuentra, el compuesto 2 atenúa la lesión pulmonar de una manera dependiente de dosis, que varía desde 3 mg hasta 80 mg por dosis (o 6 mg a 160 mg por día), como se ejemplifica por las clasificaciones histológicas mejoradas que se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 14. El compuesto 2 no afecta el nivel de glucosa en sangre

Con el fin de probar el efecto del compuesto 2 sobre los niveles de glucosa en sangre, se le dio 0.25 ml de fármaco formulado en solución salina mediante bolo IP a ratones macho Balb/c que pesan aproximadamente 25 g (n = 5). Los ratones se mantuvieron en ayunas 4 horas antes del experimento y se mantuvieron durante el periodo de estudio rápido. En los puntos de tiempo indicados, se recogieron 20  $\mu$ l de muestras de sangre de la vena de la cola bajo anestesia con éter y se midieron los niveles de glucosa utilizando un glucómetro. Como se muestra en la Figura 7, el compuesto 2 no mostró ningún efecto significativo sobre los niveles de glucosa en sangre en comparación con el grupo de vehículo de solución salina.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general I:



5

en donde Y es N, CH o N( $\rightarrow$ O),

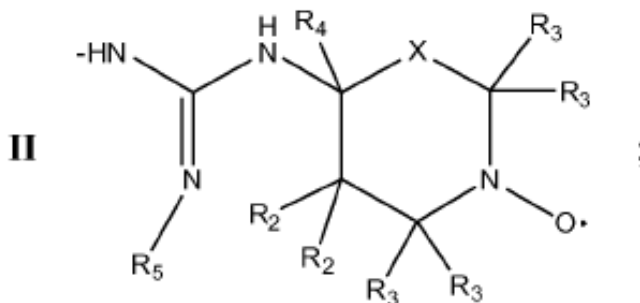
o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

10

en donde

A es una unidad estructural de la fórmula general II ligada a través de su grupo -NH terminal a cualquier átomo de carbono del anillo piridina, fenilo, u óxido de piridina:

15



X está ausente o es  $-(CR_2R_2)_n$ ;

20  $R_1$  está ausente o tiene 1 a 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>, en donde dicho -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub> se puede sustituir opcionalmente con -OH, -OR<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -COR<sub>3</sub>, -COOR<sub>3</sub>, -OCOOR<sub>3</sub>, -OCON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>3</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -S(=O)R<sub>3</sub>, o dos grupos  $R_1$  adyacentes y los átomos de carbono a los cuales se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 6 a 10 miembros; siempre que cuando Y sea N( $\rightarrow$ O), entonces el número máximo de grupos  $R_1$  es 4;

30  $R_2$  cada uno se selecciona independientemente de H, halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -COOR<sub>7</sub>, -OCOOR<sub>7</sub>, -OCON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>7</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>7</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>7</sub>; o dos grupos  $R_2$  y el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros;

35  $R_3$  cada uno se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>);

$R_4$  se selecciona de H, -COOR<sub>7</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>7</sub>, -CN, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o -CON(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

$R_5$  se selecciona de H, -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NH<sub>2</sub>;

40  $R_6$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), o -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>;

45  $R_7$  cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 12 miembros, o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cada uno de los cuales diferente de H se puede sustituir opcionalmente con -OR<sub>6</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>6</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>; y

n es un entero de 1 o 2.

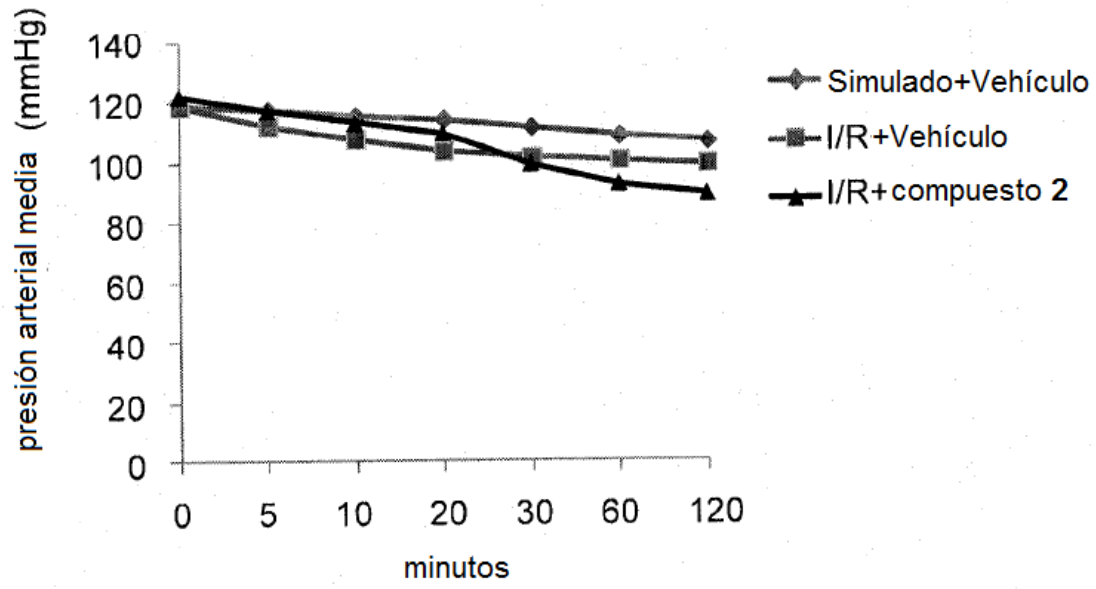


2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde (i) Y es N, y A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo piridina; (ii) Y es CH, y A se une a cualquier posición del anillo fenilo; o (iii) Y es N( $\rightarrow$ O), y A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo 1-oxipiridina.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde
- (i) R<sub>1</sub> está ausente, o 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OCOOR<sub>6</sub>, -OCON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-COOR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, o -S(=O)R<sub>6</sub>, en donde R<sub>6</sub> cada uno es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-NH<sub>2</sub>, preferiblemente H; o
- 10 (ii) dos grupos R<sub>1</sub> adyacentes y los átomos de carbono a los cuales se adhieren forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 6 a 10 miembros.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde (i) R<sub>2</sub> es H; o (ii) R<sub>3</sub> es cada uno independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o (iii) R<sub>4</sub> es H; o R<sub>5</sub> es -CN.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sub>3</sub> son idénticos.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es N; A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo piridina; R<sub>1</sub> está ausente o tiene 1 a 4 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde:
- 25 (i) X está ausente; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina (aquí los compuestos 1-3 identificados respectivamente);
- (ii) X está ausente; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina (aquí compuestos 4<sub>a-c</sub>-7<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
- 30 (iii) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina (aquí compuestos 8-10 identificados respectivamente);
- (iv) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina (aquí compuestos 11<sub>a-c</sub>-14<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
- 35 (v) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 2; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3 o 4 del anillo piridina (aquí compuestos 15-17 identificados respectivamente); o
- 40 (vi) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 2; R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, unido en la posición 6 del anillo piridina; R<sub>3</sub> es metilo; y A se une a la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo piridina (aquí compuestos 18<sub>a-c</sub>-21<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es CH; A se une a cualquier posición del anillo fenilo; R<sub>1</sub> está ausente o tiene 1 a 5 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde:
- 50 (i) X está ausente; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metil (aquí compuesto 22 identificado);
- (ii) X está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A (aquí compuestos 23<sub>a-c</sub>-25<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
- 55 (iii) X está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A;
- (iv) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metilo (aquí compuesto 32 identificado);
- 60 (v) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A (aquí compuestos 33<sub>a-c</sub>-35<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
- (vi) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 1; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A; o
- 65 (vii) X es -(CR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es 2; R<sub>1</sub> está ausente; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es metilo (aquí compuesto 36 identificado);

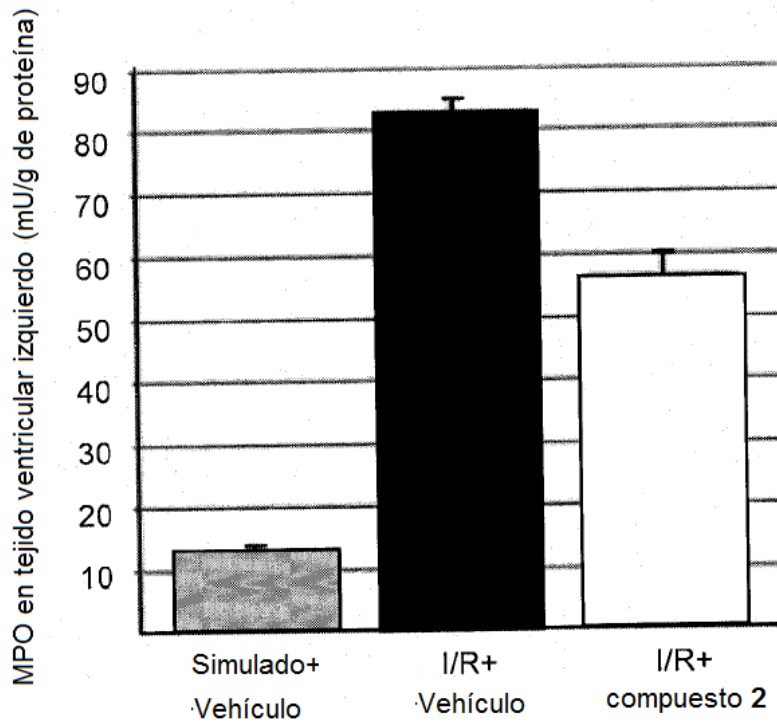
- (viii) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 2; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> es F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A (aquí compuestos 37<sub>a-c</sub>-39<sub>a-c</sub> identificados respectivamente);
- 5 (ix) X es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 2; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es independientemente F, Cl o Br, ligado al anillo fenilo en la posición orto, meta o para con respecto a A.
- 10 10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde X está ausente; R<sub>3</sub> es metilo; y R<sub>1</sub> representa 2 sustituyentes cada uno es Cl, ligado al anillo fenilo en las posiciones orto y orto, orto y meta, orto y para, meta y meta, o meta y para con respecto a A (aquí compuestos 26-31 identificados respectivamente).
- 15 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es N( $\rightarrow$ O); A se une a la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo piridina; R<sub>1</sub> está ausente o tiene 1 a 4 sustituyentes cada uno es independientemente halógeno; X está ausente o es  $-(CR_2R_2)_n$  en donde n es 1 o 2; R<sub>2</sub> es H; R<sub>3</sub> cada uno es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>4</sub> es H; y R<sub>5</sub> es -CN.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, oral, nasal, parenteral o tópica, o para administración mediante inhalación.
- 30 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la composición es para administración oral y se formula como un comprimido, cápsula, solución acuosa u oleosa, suspensión o emulsión; o la composición se formula para administración tópica como una crema, pomada, gel, solución o suspensión acuosa u oleosa, ungüento, parche, yeso, lubricante o supositorio.
- 35 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde dicho portador comprende un polímero biodegradable.
- 40 16. La composición farmacéutica de una cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es (i) una enfermedad, trastorno o afección asociada con lesión por isquemia y reperfusión; (ii) una enfermedad neurodegenerativa; (iii) una enfermedad inflamatoria o inmunitaria; o (iv) una afección asociada con quimioterapia o tratamiento de radiación contra el cáncer.
- 45 17. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 16, en donde
- 50 (i) dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con lesión por isquemia y reperfusión se selecciona de sepsis, choque séptico, apoplejía, formación de cataratas, glaucoma, atrofia geográfica, la degeneración macular, angina, choque hemorrágico, choque circulatorio inducido por superantígeno, lesión por reperfusión renal, nefropatía inducida por agente de contraste, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria del neonato, lesión por isquemia y reperfusión de pulmón, complicaciones de bioterapia IL-2, infarto de miocardio, complicaciones de cirugía de bypass cardiopulmonar, lesión por reperfusión de extremidades, disfunción eréctil relacionada con post-prostatectomía, complicaciones de reperfusión relacionadas con cirugía vascular que incluye endarterectomía carotídea, reparación de aneurisma aórtico, embolectomía arterial periférica y trombectomía, lesión por aplastamiento, síndrome compartimental, conservación de órganos, traumatismo craneal y lesión de médula espinal;
- 55 (ii) dicha enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, o esclerosis lateral amiotrófica;
- 60 (iii) dicha enfermedad inflamatoria o inmunitaria se selecciona de sepsis, uveítis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, articulaciones inflamadas, eczema, afecciones inflamatorias de la piel, afecciones inflamatorias de los ojos, conjuntivitis, necrosis de tejido que resulta de inflamación, rechazo de tejidos después de cirugía de trasplante, enfermedad del injerto contra huésped, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, inflamación de las vías respiratorias, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, lesión pulmonar inducida por tabaco, fibrosis pulmonar, pancreatitis, cardiomiopatía que incluye cardiomiopatía inducida por quimioterapia, complicaciones de bioterapia IL-2, diabetes, complicaciones de diabetes que incluyen retinopatía diabética, neuropatía periférica, degeneración macular aguda, úlceras de la piel, enfermedad renal, neumonía, mucositis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, inhalación de humo, o lesión por quemadura cutánea; o
- 65 (iv) dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del pulmón provocada por inhalación de agentes tóxicos o irritantes como cloro, fosgeno, o humo.

- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial es (i) una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés lesión por isquemia y reperfusión; (ii) una enfermedad neurodegenerativa; (iii) una enfermedad inflamatoria o inmunitaria; o (iv) una afección asociada con quimioterapia o tratamiento de radiación contra el cáncer.

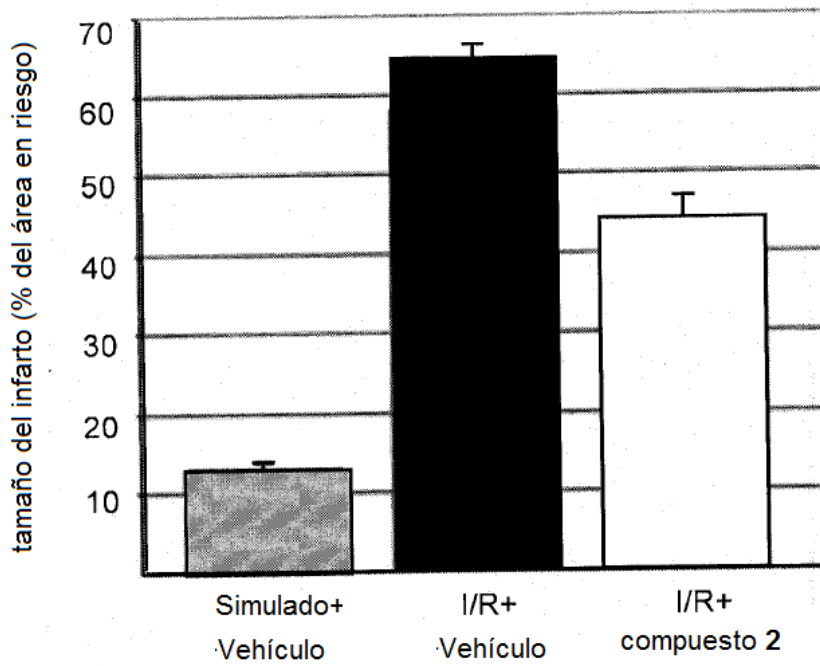
**Fig. 1**



**Fig. 2A**



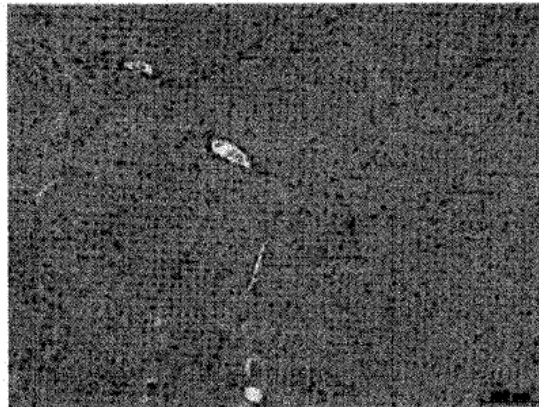
**Fig. 2B**



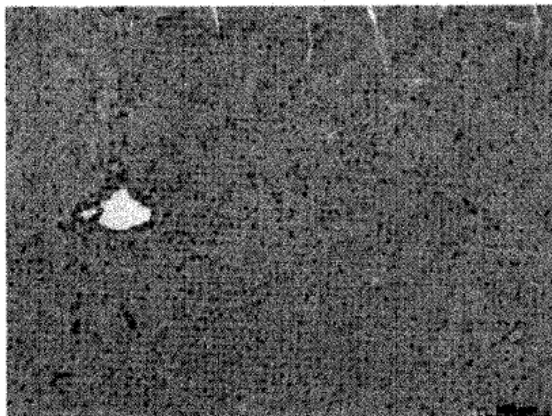
**Fig. 3A**



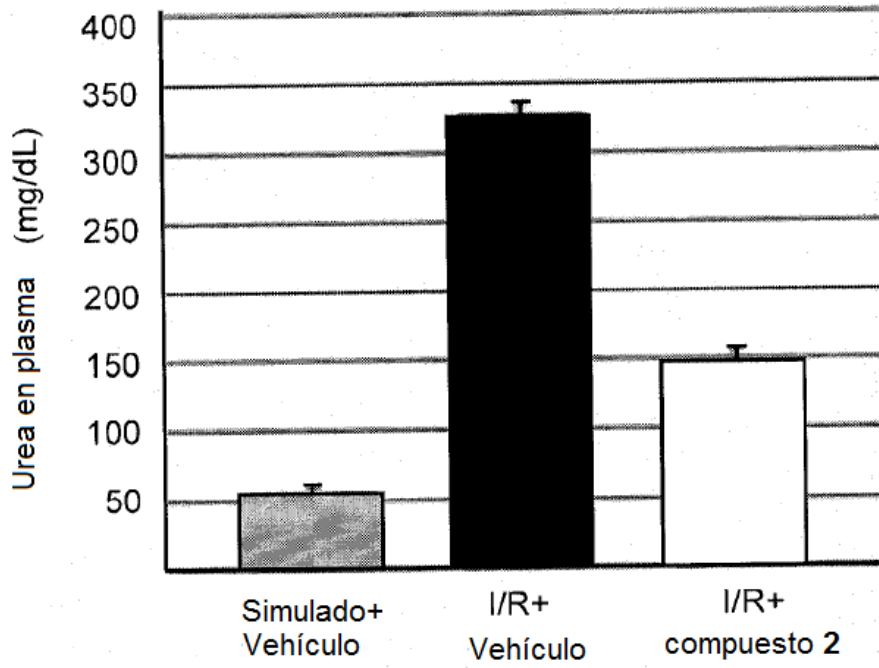
**Fig. 3B**



**Fig. 3C**



**Fig. 4A**



**Fig. 4B**

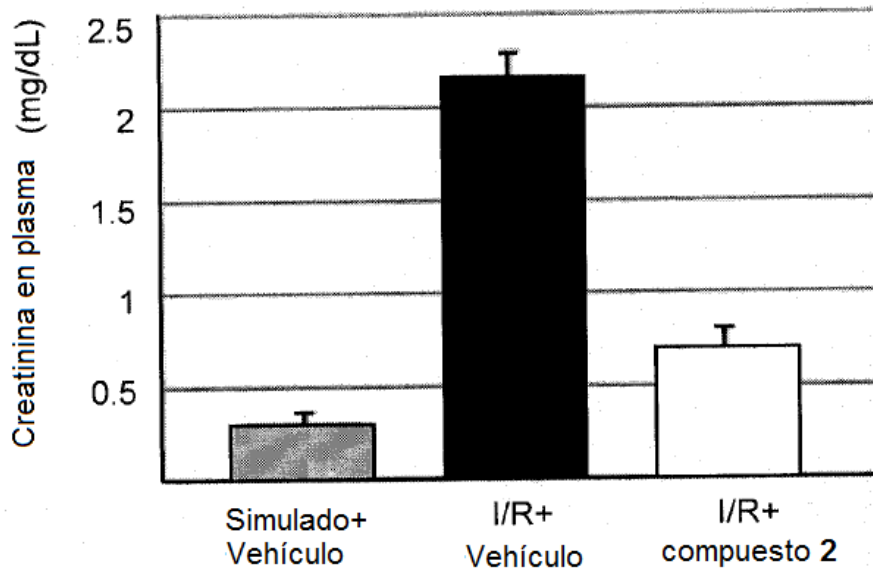
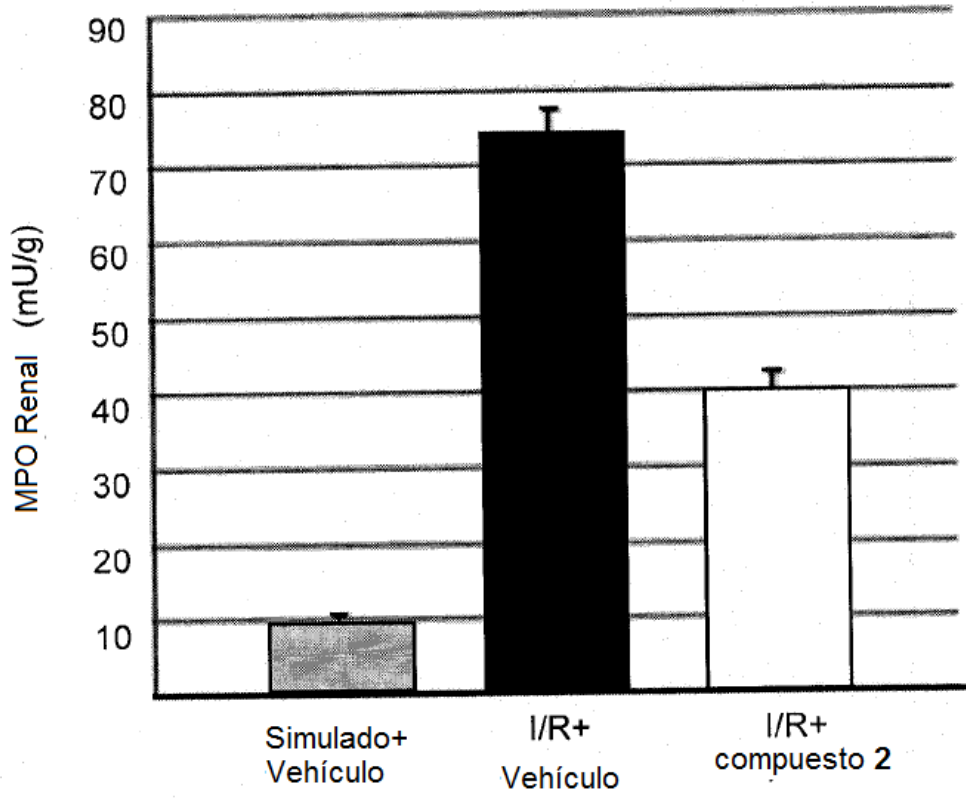
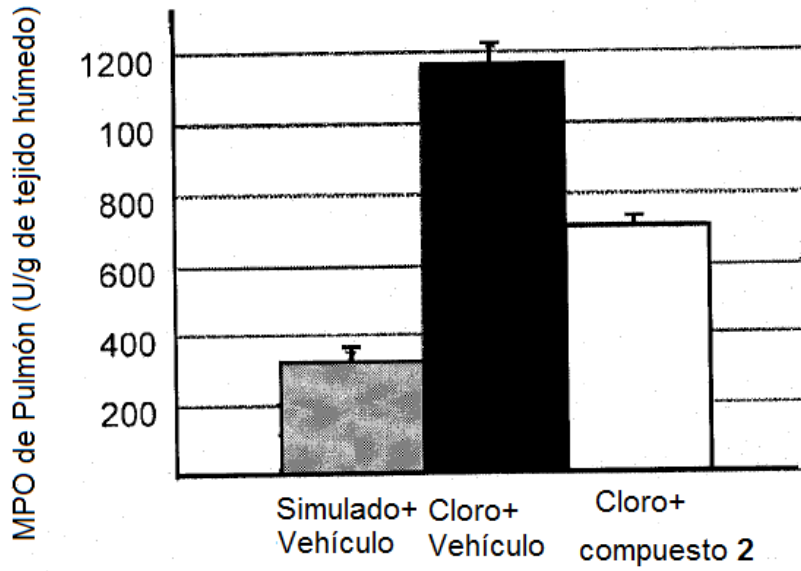


Fig. 4C

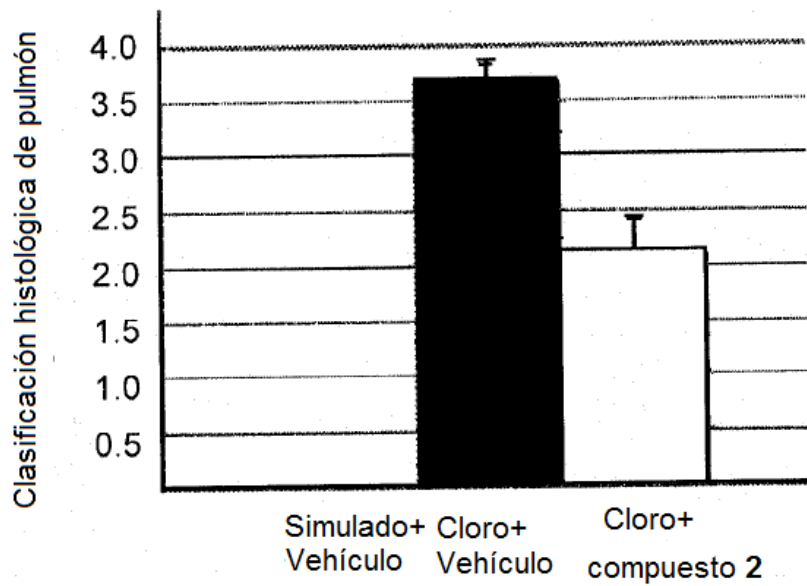




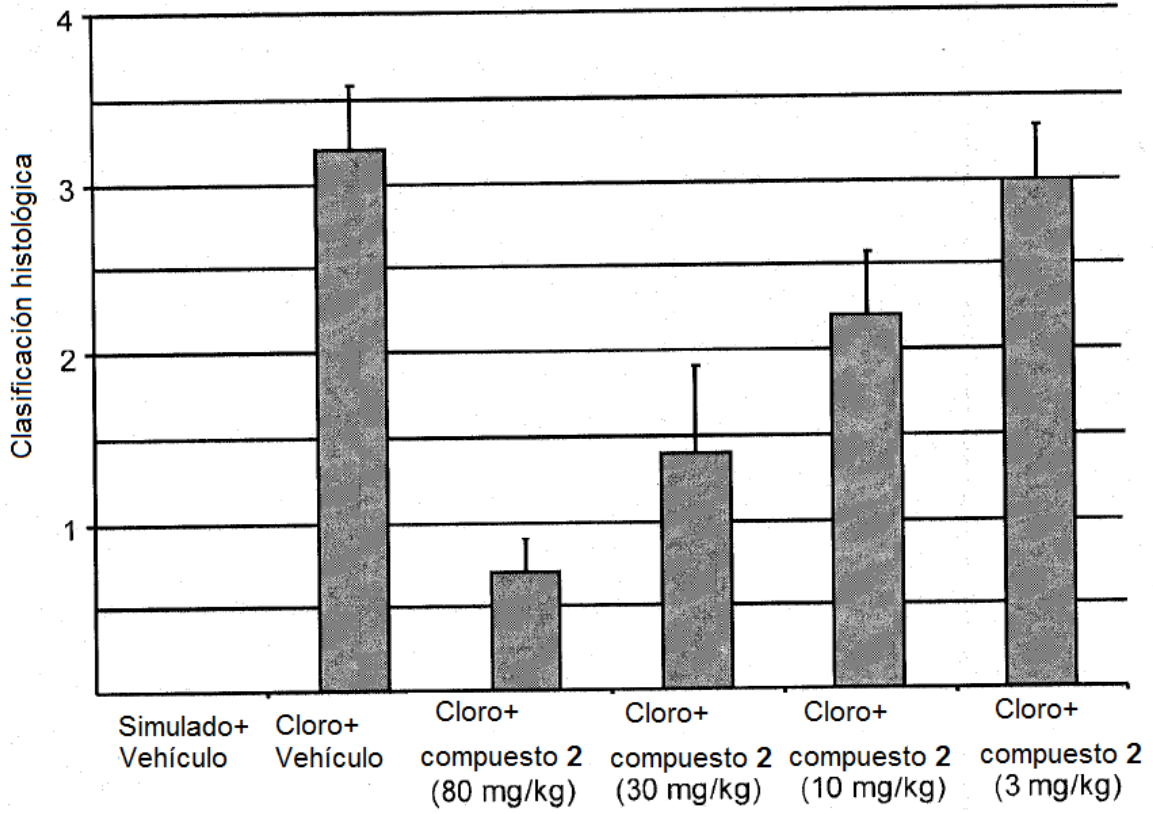
**Fig. 5A**



**Fig. 5B**



**Fig. 6**



**Fig. 7**

