

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 192**

51 Int. Cl.:

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 309/14 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2009** **PCT/US2009/043203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009** **WO09137717**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009** **E 09743703 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016** **EP 2278975**

54 Título: **Nuevos compuestos nitrosos como donadores de nitroxilo y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

07.05.2008 US 51287

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2017

73 Titular/es:

CARDIOXYL PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
Exchange East, Suite 212 1450 Raleigh Road
Chapel Hill, NC 27517, US

72 Inventor/es:

FROST, LISA, MARIE;
COURTNEY, STEPHEN, MARTIN;
BROOKFIELD, FREDERICK, ARTHUR y
KALISH, VINCENT, J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 601 192 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

Nuevos compuestos nitrosos como donadores de nitroxilo y métodos de uso de los mismos

5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.º 61/051.287 presentada el 7 de mayo de 2008, las descripciones de la cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 DECLARACIÓN CON RESPECTO AL PATROCINADO FEDERAL

INVESTIGACIÓN O DESARROLLO

15 No aplicable.

Antecedentes de la invención

Insuficiencia Cardíaca

20 La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) es una afección que amenaza la vida, generalmente progresiva en la cual, la contractilidad miocárdica se deprime de manera que el corazón es incapaz de bombear adecuadamente la sangre que regresa a él, también denominado una descompensación. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, fatiga, debilidad, hinchazón de las piernas e intolerancia al ejercicio. En la examinación física, los pacientes con
25 insuficiencia cardíaca a menudo tienen frecuencias cardíacas y respiratorias elevadas (una indicación de fluido en los pulmones), edema, distensión de la vena yugular, y/o corazones agrandados. La causa más común de CHF es aterosclerosis, que provoca un bloqueo en las arterias coronarias que proporcionan flujo sanguíneo al músculo cardíaco. Finalmente, tales bloqueos pueden causar infarto de miocardio con posterior disminución de la función
30 cardíaca e insuficiencia cardíaca resultante. Otras causas de CHF incluyen enfermedad cardíaca valvular, hipertensión, infecciones virales del corazón, consumo de alcohol y diabetes. Algunos casos de CHF ocurren sin etiología clara y se llaman idiopáticos. Los efectos de CHF en un sujeto que experimenta la afección pueden ser fatales.

35 Existen varios tipos de CHF. Dos tipos de CHF se identifican de acuerdo con con la fase del ciclo de bombeo cardíaco que se afecta más. La insuficiencia cardíaca sistólica ocurre cuando se reduce la capacidad del corazón para contraerse. El corazón no puede bombear con suficiente fuerza para empujar una cantidad de sangre en la circulación que da lugar a una fracción de eyección ventricular izquierda reducida. La congestión pulmonar es un síntoma típico de insuficiencia cardíaca sistólica. La insuficiencia cardíaca diastólica se refiere a la incapacidad del
40 corazón para relajarse entre contracciones y permite que bastante sangre entre a los ventrículos. Se requieren mayores presiones de llenado para mantener el gasto cardíaco, pero la contractilidad medida por la fracción de eyección ventricular izquierda es normalmente normal. La hinchazón (edema) en el abdomen y piernas es un síntoma típico de insuficiencia cardíaca diastólica. A menudo, un individuo que experimenta insuficiencia cardíaca tendrá algún grado tanto de insuficiencia cardíaca sistólica como insuficiencia cardíaca diastólica.

45 La CHF también se clasifica de acuerdo con su gravedad. La New York Heart Association clasifica la CHF en cuatro clases: la Clase I implica síntomas no obvios, sin limitaciones en la actividad física; la Clase II implica algunos síntomas durante o después de la actividad normal, con limitaciones en actividad física media; la Clase III implica síntomas con menos que la actividad ordinaria, con moderada a significantes limitaciones de actividad física; y la Clase IV implica síntomas significantes en reposo, con limitaciones graves a totales de la actividad física.
50 Normalmente, un individuo progresa a través de las clases ya que vive con la afección.

Aunque la CHF se considera en general como una afección crónica, progresiva, puede desarrollarse también súbitamente. Este tipo de CHF se llama CHF aguda, y es una emergencia médica. La CHF aguda puede provocarse por lesión aguda que afecta tanto al rendimiento miocárdico, tal como infarto miocárdico, o integridad valvular/de la
55 cámara, tal como regurgitación mitral o ruptura septal ventricular, lo cual da lugar a un riesgo agudo en la presión diastólica y ventricular izquierda que resulta en edema pulmonar y disnea.

Los agentes de tratamiento comunes para CHF incluyen vasodilatadores (fármacos que dilatan los vasos sanguíneos), inótrópos positivos (fármacos que incrementan la capacidad del corazón para contraerse) y diuréticos (fármacos para reducir el fluido). Adicionalmente, los *beta*-agonistas (fármacos que antagonizan los receptores *beta*-adrenérgicos) se han convertido en agentes convencionales para el tratamiento de insuficiencia cardíaca media a moderada. *Lowes et al. Clin. Cardiol*, 23:1111-6 (2000).

Los agentes inotrópicos positivos incluyen agonistas *beta*-adrenérgicos, tales como dopamina, dobutamina, dopexamina e isoproterenol. Sin embargo, el uso de un *beta*-agonista tiene complicaciones potenciales, tales como
65 arritmogénesis y demanda aumentada de oxígeno por el corazón. Adicionalmente, la mejora de la vida corta inicial

de la contractilidad miocárdica proporcionado por estos fármacos se sigue por una tasa de mortalidad acelerada dando como resultado ampliamente una frecuencia mayor de muerte súbita. Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT, Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

5 Los *beta*-antagonistas antagonizan la función del receptor *beta*-adrenérgico. Aunque inicialmente se contraindicaban en insuficiencia cardíaca, se ha encontrado que proporcionan una reducción marcada en la mortalidad y morbilidad en ensayos clínicos. Bouzamondo et al., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15:95-109 (2001). Por consiguiente, han llegado a tener una terapia establecida para insuficiencia cardíaca. Sin embargo, aún sujetos que mejoran bajo terapia *beta*-antagonista pueden posteriormente descompensarse y requerir tratamiento agudo con un agente inotrópico positivo. Desafortunadamente, como su nombre lo sugiere, los *beta*-antagonistas bloquean el mecanismo de acción de los *beta*-agonistas inotrópicos positivos que se usan en centros de atención de emergencia. Bristow et al., *J. Card. Fail.*, 7: 8-12 (2001).

15 Los vasodilatadores, tales como nitroglicerina, se han usado durante un periodo prolongado de tiempo para tratar insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la causa del efecto terapéutico de la nitroglicerina no se conoció hasta más tarde en el último siglo cuando se descubrió que la molécula de óxido nítrico (NO) era responsable de los efectos beneficiosos de la nitroglicerina. En algunos sujetos que experimentan insuficiencia cardíaca, se administra un donador de óxido nítrico en combinación con un agente inotrópico positivo para causar tanto vasodilatación como aumentar la contractilidad miocárdica. Sin embargo, esta administración combinada puede deteriorar la efectividad de agentes de tratamiento inotrópico positivos. Por ejemplo, Hart et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281:146-54 (2001), informó que la administración del nitroprusiato de sodio donador de óxido nítrico, en combinación con el inotrópico positivo, dobutamina agonista *beta*-adrenérgico, deteriora el efecto inotrópico positivo de dobutamina. Hare et al., *Circulation*, 92:2198-203 (1995), también describe el efecto inhibidor de óxido nítrico en la efectividad de dobutamina.

30 Como se describe en la Patente de EE.UU. N.º 6.936.639, los compuestos que donan nitroxilo (HNO) en condiciones fisiológicas tienen efectos tanto inotrópicos como lusotrópicos positivos y ofrecen ventajas significativas sobre los tratamientos existentes para insuficiencias cardíacas. Debido a su acción positiva inotrópica/lusotrópica concomitante y efectos de descarga, los donadores de nitroxilo se informaron como útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares caracterizadas por alta carga resistiva y escaso rendimiento de contracción. En particular, se informaron compuestos donantes de nitroxilo como útiles en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, que incluye insuficiencia cardíaca en individuos que reciben terapia *beta*-antagonista.

35 *Isquemia*

La isquemia es una afección caracterizada por una interrupción o un suministro inadecuado de sangre al tejido, lo cual causa privación de oxígeno en el tejido afectado. La isquemia miocárdica es una afección causada por un bloqueo o constricción de una o más de las arterias coronarias, tal como puede ocurrir con la oclusión o ruptura de la placa aterosclerótica. El bloqueo o constricción causa privación de oxígeno del tejido no perfundido, lo cual causa daño al tejido. Además, después de la reperusión con reoxigenación posterior del tejido, cuando la sangre es capaz de fluir nuevamente o la demanda de oxígeno del tejido disminuye, la lesión adicional puede causarse por estrés oxidativo.

45 La lesión por isquemia/reperusión se refiere al daño del tejido causado por privación de oxígeno después de la reoxigenación. Los efectos de lesión por isquemia/reperusión en un sujeto que experimenta la afección pueden ser fatales, particularmente cuando la lesión ocurre en un órgano crítico tal como el corazón o cerebro.

En consecuencia, los compuestos y las composiciones eficaces previniendo o protegiendo contra la lesión por isquemia/reperusión serían productos farmacéuticos útiles. Los compuestos tales como nitroglicerina se han usado durante un periodo prolongado de tiempo para ayudar a controlar el tono vascular y proteger contra la lesión por isquemia/reperusión miocárdica. Se descubrió que la molécula de óxido nítrico es responsable de los efectos beneficiosos de nitroglicerina. Este descubrimiento promovió el interés en usos médicos para óxido nítrico e investigaciones en especies relacionadas tales como nitroxilo. Como se informó en la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º de Serie 10/463.084 (Publicación de EE.UU. N.º 2004/0038947), la administración de un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas, previo a la isquemia, puede atenuar la lesión por isquemia/reperusión a tejidos, por ejemplo, tejidos miocárdicos. Este efecto beneficioso se informó como un resultado sorprendente dado que el nitroxilo se informó previamente que aumenta la lesión por isquemia/reperusión (Véase, Ma et al., "Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxil on Postischemic Myocardial Injury," *Proc. Nat'l Acad. Sci.*, 96(25): 14617- 14622 (1999), que informó que la administración de la sal de Angeli (un donador nitroxilo en condiciones fisiológicas) a conejos anestesiados durante la isquemia y 5 minutos previo a la reperusión, incrementa la lesión por isquemia/reperusión miocárdica y Takahira et al., "Dexamethasone Attenuates Neutrophil Infiltration in the Rat Kidney in Ischemia/Reperfusion Injury: The Possible Role of Nitroxil," *Free Radical Biology & Medicine*, 31(6):809-815 (2001), que informa que la administración de la sal Angeli durante la isquemia y 5 minutos después de la reperusión de tejido renal de rata, contribuye a la infiltración de neutrófilo en el tejido, lo cual se cree media la lesión por isquemia/reperusión miocárdica). En particular, administración pre-isquémica de la sal Angeli e

isopropilamina/NO se ha informado que previene o reduce la lesión por isquemia/reperfusión.

Cáncer

- 5 Uno de los retos en el desarrollo de fármacos anti-cancerígenos es descubrir compuestos que sean selectivamente tóxicos a células tumorales sobre células normales. Se ha encontrado que los tejidos tumorales tienen un microambiente ácido con un pH de 6,0 a 7,0, mientras el medio extra e intracelular de las células normales tiene un pH de 7,4. La sal de Angeli se ha informado que muestra fuerte citotoxicidad contra las células cancerígenas en soluciones débilmente ácidas, mientras que no se observó toxicidad a pH 7,4 (Stoyanovsky, D.A. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 210-217; y documento WO 03/020221). En un modelo de xenoinjerto subcutáneo de feocromocitoma, la sal de Angeli se descubrió que inhibía el crecimiento tumoral a una dosis que no era tóxica en ratones desnudos. Los derivados nitroxilo que no se conocen por liberar HNO, tales como ruboxilo, un análogo nitroxilo de daunorubicina, se han mostrado ser activos contra la metástasis hepática a partir de carcinoma colorrectal (Sirovich, I. et al Tumor Biol. 1999; 20:270-276).
- 10
- 15 Norris A. J. et al (Intl. J. Cancer 2008, 122, 1905-1910) informó que la sal de Angeli inhibe la proliferación de células de cáncer de mama cultivadas y reduce la masa tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón. Norris A. J. et al, propone que el HNO liberado de la sal de Angeli bloquea la glucólisis en células de cáncer inhibiendo la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), dando como resultado niveles reducidos de actividad y proteína HIF-1a (factor inducible por hipoxia), producción inferior de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), angiogénesis de tumor reducida y un aumento en células apoptóticas.
- 20

Donadores de Nitroxilo

- 25 Debido a su reactividad inherente, el HNO debe generarse *in situ* a partir de compuestos donadores. Hasta la fecha, la vasta mayoría de estudios del efecto biológico de HNO han usado el donador a-oxihiponitrito sódico ("sal de Angeli" o "AS"). Sin embargo, la estabilidad química de la SA la ha hecho inadecuada para desarrollarse como un agente terapéutico. La sal de Angeli también libera nitrito, el cual posee su propio perfil biológico. La N-hidroxibencensulfonamida ("ácido de Piloty" o "PA"), se ha mostrado previamente ser un donador nitroxilo solamente a pH alto (>9) (Bonner, F.T.; Ko, Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514-2519). En condiciones fisiológicas, la PA ha mostrado ser un donador de óxido nítrico a través de una trayectoria oxidativa (Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. Biochem. J. 1995, 312, 333-339). La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/109175 describe derivados de N-hidroxilsulfonamida que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas.
- 30
- 35 Los compuestos aciloxi nitrosos se han informado que proporcionan nitroxilo *in situ* cuando reaccionan con nucleófilos (Sha, X. et al J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9687-9692). Aunque Rehse y Herpel (Arch. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 104-110) mostraron que los compuestos aciloxi nitrosos inhiben la agregación de plaquetas y formación de trombos (indicativo de liberación de NO), generaron solamente cantidades menores (<1 %) de NO y HNO en condiciones neutrales. La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2007/120839 describe conjugados de compuestos aciloxi nitrosos con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como donadores de nitroxilo para tratar insuficiencia cardíaca congestiva.
- 40

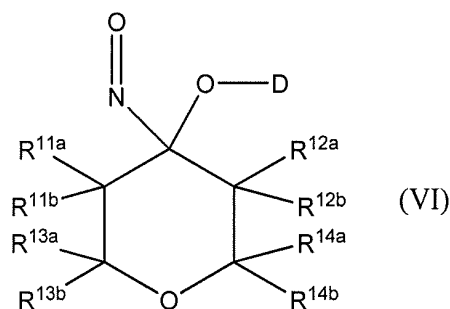
Necesidad Médica Significativa

- 45 Debido a esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia/reperfusión y cáncer, existe un gran interés y necesidad de compuestos alternativos o adicionales que tratan o previenen el comienzo o la gravedad de estos y afecciones o enfermedades relacionadas. En particular, existe una necesidad médica significativa para terapias alternativas o adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que son sensibles a terapia de nitroxilo. Los nuevos compuestos que donan nitroxilo bajo condiciones fisiológicas y métodos para usar compuestos que donan nitroxilo bajo condiciones fisiológicas pueden de este modo, encontrar uso como terapias para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o desarrollo de enfermedades o condiciones sensibles a terapia de nitroxilo, que incluyen enfermedad cardíaca, lesión por isquemia/reperfusión y cáncer. Preferentemente, los agentes terapéuticos pueden mejorar la calidad de vida y/o prolongar el tiempo de supervivencia para pacientes con la enfermedad o afección.
- 50
- 55

Breve resumen de la invención

- La invención proporciona compuestos donadores de nitroxilo y composiciones que son útiles en el tratamiento y/o la prevención del comienzo y/o el desarrollo de enfermedades o afecciones que son sensibles a la terapia de nitroxilo, tales como insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia/reperfusión y cáncer.
- 60

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es un derivado nitroso de fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que cada R^{11a} , R^{11b} , R^{12a} , R^{12b} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} y R^{14b} es H; y en la que D se selecciona de

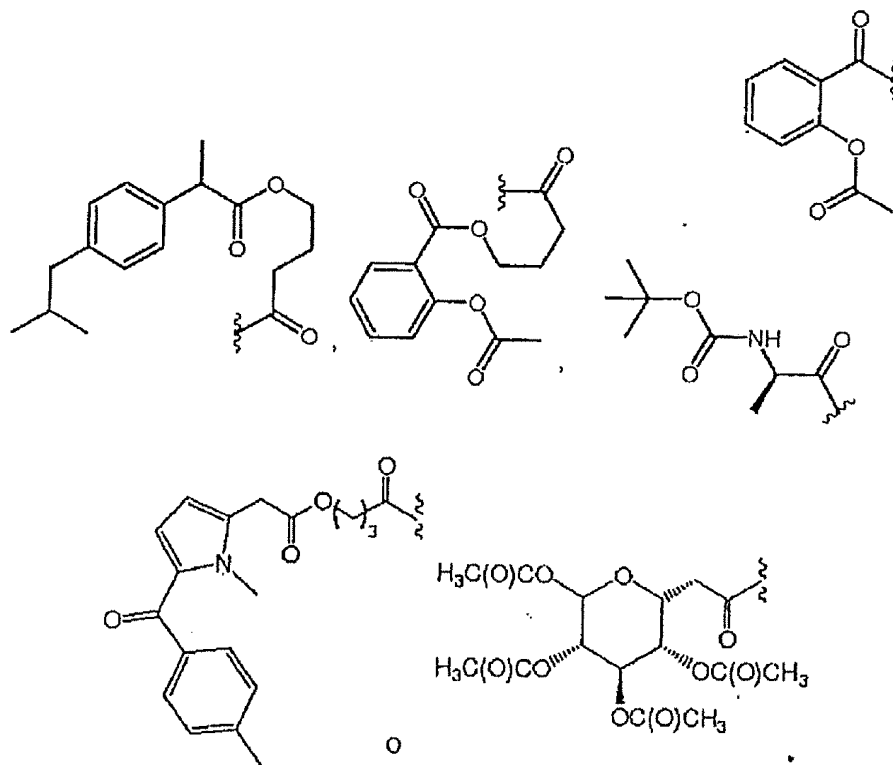
(i) el grupo que consiste en alquil $C_1-C_8-C(O)-$, perhaloalquil- $C(O)-$, alquenilo- $C(O)-$, alquenal $C_2-C_{10}-C(O)-$, alquínico $C_2-C_{10}-C(O)-$, aril $C_6-C_{14}-C(O)-$, heteroaril- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros, heterocíclico- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros y $-P(O)(Oalquilo\ C_1-C_8)_2$;

en el que cada alquilo, alquenilo y alquínico está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, oxo, arilo C_6-C_{14} , alcoxi C_1-C_8 , alcoxycarbonilo C_1-C_8 , acilo, aciloxi, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxil-alquilo C_1-C_8 , tiol, tioalquilo C_1-C_8 , heterocíclico con un anillo de 5 o 6 miembros y $-OS(O)_2$ -alquilo C_1-C_8 y

en el que cada arilo, heteroarilo y heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, oxo, arilo C_6-C_{14} , alcoxi C_1-C_8 , alquilo C_1-C_8 , acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxil-alquilo C_1-C_8 , tiol, heterocíclico con un anillo de 5 o 6 miembros y $-OS(O)_2$ -alquilo C_1-C_8

(ii) alquil $C_1-C_4-C(O)-$ donde la sustitución es uno o más sustituyentes seleccionados de aciloxi, $CH_3OCH_2CH_2C(O)O-$, $(acetil-OCH_2)_2CHN(acetil)-$, $(acetilOCH_2)_2CHN(Me)-$, $tBuOC(O)NH-$, $PhCH_2OC(O)NH-$ y alcoxycarbonilo C_1-C_8 ; y

(iii) un resto de fórmula



La invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo, tal como tratar un individuo quien tiene insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia/reperfusión o cáncer, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (VI).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral, por ejemplo soluciones inyectables estériles acuosas o no acuosas. En una variación, la composición farmacéutica es ácida, por ejemplo una composición acuosa que tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.

La invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo que comprende administrar a un individuo que tiene una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención se refiere a métodos para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de nitroxilo que comprende administrar un compuesto de la invención en una dosis adecuada. En una realización, la afección es insuficiencia cardíaca. En otra realización, la afección es lesión por isquemia/reperfusión. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad cancerosa que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal del farmacéuticamente aceptable mismo. En otra realización, la enfermedad cancerosa es un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer de próstata o un cáncer colorrectal.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique claramente de otro modo, los siguientes términos como se usan en el presente documento, tienen los significados indicados a continuación.

El uso de los términos "un", "uno" y similares se refieren a uno o más.

"Alquilo", salvo que se indique lo contrario, se entiende una estructura de hidrocarburo saturado lineal que tiene 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 12 átomos de carbono y más preferentemente 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo" también se entiende una estructura de hidrocarburo cíclico o ramificado que tiene 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente 3 a 12 átomos de carbono y más preferentemente 3 a 8 átomos de carbono. Para cualquier uso del término "alquilo," a menos que se indique claramente de otro modo, pretende abarcar todas las variaciones de grupos alquilo descritos en el presente documento, como se mide por el número de átomos de carbono, lo mismo como si cada uno y cada grupo alquilo fuera explícita e individualmente listado para cada uso del término. Cuando el grupo alquilo es cíclico, también puede denominarse un grupo cicloalquilo y tiene por ejemplo, 3 a 20 átomos de carbono anulares, preferentemente 3 a 12 átomos de carbono anulares y más preferentemente 3 a 8 átomos de carbono anulares. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen tal número de carbonos se destinan a abarcarse; de este modo, por ejemplo, "butilo" se entiende que incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *t*-butilo; "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *t*-butilo, *n*-heptilo, octilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, norbornilo y similares. Alquilo también se usa aquí para denotar un residuo alquilo como parte de un grupo funcional más grande y cuando se usa así, se toma junto con otros átomos para formar otro grupo funcional. Por ejemplo, la referencia a -C(O)O-alquilo se entiende un grupo funcional éster, en el que la porción alquilo del resto puede ser un grupo alquilo, y proporcionado por medio de ejemplo solamente, el grupo funcional -C(O)OCH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂ y similares. Otro ejemplo de un grupo alquilo como parte de una estructura más grande incluye el resto -NHC(O)-alquilo-C(O)OH, el cual por ejemplo, puede ser -NHC(O)CH₂CH₂C(O)OH cuando alquilo es -CH₂CH₂-.

"Alquenilo" se entiende que se refiere a un grupo de 2 o más átomos de carbono, tal como 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos uno y preferentemente de uno a dos dobles enlaces. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen -C=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃ y -CH₂CH=CH-CH=CH₂.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo preferentemente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente 3 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace, tal como el resto -C≡CH.

"Alquilo sustituido", salvo que se indique de otra manera, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo alquilo sustituido con un grupo tal como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alcocarbonilo, acilo, aciloxi, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo, y similares, es un alquilo sustituido. El sustituyente puede estar además sustituido, por ejemplo, por halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido, aralquilo sustituido, y similares. Del mismo modo, "alquenilo sustituido" y "alquinilo sustituido" salvo que se indique de otra manera, se refieren a grupos alquenilo o alquinilo que tienen 1 a 5 sustituyentes.

"Arilo" se entiende un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cuyos radicales son grupos arilo incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano y tetralina.

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene al menos un heteroátomo anular seleccionado de O, N o S. Un grupo heteroarilo es preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de O, N o S; un sistema de anillo aromático de 9 o 10 miembros bicíclico (significa que el sistema de anillo tiene 9 o 10 átomos anulares) que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de O, N o S; o un sistema de anillo aromático de 13 o 14 miembros tricíclico (significa que el sistema de anillo tiene 13 o 14 átomos anulares) que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de O, N, o S. Los ejemplos de grupos cuyos radicales son grupos heteroarilo incluyen por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirranona, tiazol, furano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

"Arilo sustituido", salvo que se indique de otra manera, se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo sustituido con 1 a 5 grupos tales como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo, y similares es un arilo sustituido. Del mismo modo, "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que tienen 1 a 5 sustituyentes.

"Aralquilo" se refiere a un residuo en el cual un resto arilo está unido a la estructura parental a través de un resto alquilo. Los restos "aralquenilo" y "aralquinilo" se refieren a restos arilo unidos a la estructura parental a través de un resto alquenilo o alquinilo, respectivamente. Los ejemplos incluyen bencilo (-CH₂-Ph), fenetilo (-CH₂CH₂Ph), fenilvinilo (-CH=CH-Ph), fenilalilo y similares.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo que tiene al menos un heteroátomo anular seleccionado de O, N o S. Los ejemplos de heterociclos cuyos radicales son grupos heterociclilo incluyen tetrahidropirano, morfolina, pirrolidina, piperidina, tiazolidina, dioxano, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona y similares. Un ejemplo específico de un resto heterociclilo es tetrahidropiranol.

"Heterociclilo sustituido" o "heterocíclico sustituido", salvo que se indique de otra manera, se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 5 grupos tales como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo y similares es un heterociclilo sustituido. Un ejemplo particular de un heterociclilo sustituido es *N*-metilpiperazinilo.

"Acilo" se refiere a e incluye los grupos -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)alquilo sustituido, -C(O)alquenilo, -C(O)alquenilo sustituido, -C(O)alquinilo, -C(O)alquinilo sustituido, -C(O)cicloalquilo, -C(O)-cicloalquilo sustituido, -C(O)arilo, -C(O)arilo sustituido, -C(O)heteroarilo, -C(O)heteroarilo sustituido, -C(O)heterocíclico, y -C(O)heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que cada H del hidrocarburo se reemplaza por halo. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, CF₂Cl y -CF₂CF₃ y similares.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que se conecta a la estructura parental a través de un átomo de oxígeno (-O-alquilo). Cuando un grupo cicloalquilo se conecta a la estructura parental a través de un átomo de oxígeno, el grupo también puede denominarse un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Un "perhaloalcoxi" se entiende un grupo perhaloalquilo unido a la estructura parental a través de un oxígeno, tal como el resto -O-CF₃.

"Arioxi" se refiere a un grupo arilo que se conecta a la estructura parental a través de un átomo de oxígeno (-O-arilo), el cual a modo de ejemplo incluye los restos fenoxi, naftoxi y similares. "Arioxi sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno (-O-arilo sustituido).

Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente" o "sustituido" significa, salvo que se indique de otra manera, que un radical hidrógeno en un compuesto o grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido) se reemplaza con cualquier grupo deseado que no afecte adversamente de manera sustancial la estabilidad del compuesto. En una realización, los sustituyentes deseados son aquellos los cuales no afectan adversamente la actividad de un compuesto. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (los cuales pueden ser el mismo o diferente), cada uno reemplazando un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno (F, Cl, Br o I), hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcocarbonilamino, acilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, oxo (=O), tioxo (=S), o imino (=N-alquilo), formilo, carbamoilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, mercaptoalcoxi, arilo, heteroarilo, ciclilo,

heterociclilo, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, en los que alquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo, tioxo o imino. En otras realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tales como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido) pueden estar en cualquier átomo de tal grupo (tal como en un átomo de carbono de la cadena de carbono primaria de un grupo alquilo sustituido o en un sustituyente ya presente en un grupo alquilo sustituido) o en cualquier átomo de, en el que cualquier grupo que puede ser sustituido (tales como, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, ciclilo, heterocicloalquilo, y heterociclilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (los cuales pueden ser el mismo o diferente), cada uno reemplazando un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a alquilo, alqueno, alquino, ciclilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo, carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, o alcoxicarbonilamino; alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilamino-arilo sustituido; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamoilo, tioureido, tiocianato, sulfamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, o mercaptoalcoxi.

"Geminal" se refiere a la relación entre dos restos que están unidos al mismo átomo. Por ejemplo, en el resto $-CH_2-CR'R''$, R' y R'' son geminales y R' puede denominarse un grupo R geminal a R'' . Como un ejemplo ilustrativo, cuando R' se toma junto con un grupo R geminal, por ejemplo, R'' en el resto $CR'R''$ para formar un resto carbonilo, el resto es $C=O$.

"Vecinal" se refiere a la relación entre dos restos que están unidos a átomos adyacentes. Por ejemplo, en el resto $-CHR'-CHR''$, R' y R'' son vecinales y R' puede denominarse un grupo R vecinal a R'' . Como un ejemplo ilustrativo, cuando R' se toma junto con un grupo R vecinal, por ejemplo, R'' en el resto $-CHR'-CHR''$ para formar un enlace, el resto es $-CH=CH-$.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en el presente documento, en el cual las sales pueden derivarse de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares; cuando la molécula contiene una funcionalidad de ácido, las sales pueden derivar de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, y p-toluensulfonato. En consecuencia, puede prepararse una sal a partir de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que tienen un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido p-toluensulfónico. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que tienen un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxil-sustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alquilamina inferior), tal como mono-, bis-, o tris(2-hidroxietil)amina, o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alquilo inferior-*N*-(hidroxialquilo inferior)-amina, tal como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina, o *N*-metil-*D*-glucamina; y amino ácidos tales como arginina, lisina y similares.

A menos que se indique claramente de otro modo, "un individuo" como se usa en el presente documento, se entiende que es un mamífero, que incluye pero no se limita a un humano. Por ejemplo, un individuo puede tener o es sospechoso de que tiene una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo, incluyendo insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia/reperfusión y cáncer.

El término "cantidad eficaz" se entiende que tal cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual en combinación con sus parámetros de eficiencia y toxicidad, así como basándose en el conocimiento del especialista practicante, debe ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede ser en una o más dosis.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", es una aproximación para obtener un resultado beneficioso o deseado, que incluye resultados clínicos. Para fines de la presente invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen pero no se limitan a inhibir y/o suprimir el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo o reducir la gravedad de tal enfermedad o afección, tal como reducir el número y/o la gravedad de síntomas asociados a la enfermedad o afección, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad o afección, reducir la dosis de otras medicaciones requeridas para tratar la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otra medicación en un individuo que está tomando para la enfermedad o afección y prolongar la supervivencia de individuos que tienen la enfermedad o afección. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad o afección cardiovascular, la cual incluye, pero no se limita a, obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, alta presión sanguínea, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitos, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, que incluye pero no se limita a insuficiencia cardíaca congestiva tal como insuficiencia cardíaca congestiva aguda e insuficiencia cardíaca descompensada aguda. Los síntomas relacionados que pueden aliviarse por los métodos del presente documento incluyen acortamiento de la respiración, fatiga, tobillos o piernas hinchadas, angina, pérdida del apetito, ganancia o pérdida de peso, asociados a enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. La enfermedad o afección puede implicar lesión por isquemia/reperfusión. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad o afección cancerosa, la cual incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, de próstata, pancreático o colorrectal.

Como se usa en el presente documento, "prevenir" se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o afección en un individuo quien no tiene, pero está en riesgo de desarrollar un trastorno o afección.

Un individuo "en riesgo" puede o puede no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o puede no haber mostrado una enfermedad o afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más factores denominados de riesgo, los cuales son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y se conocen en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una probabilidad mayor de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factor o factores de riesgo. Por ejemplo, un individuo con un historial familiar de enfermedad cardíaca, hipertensión no controlada (alta presión sanguínea), inactividad física, obesidad (más del 20 % sobre un peso corporal ideal) o diabetes no controlada, pueden estar en riesgo para enfermedades cardíacas.

"Nitroxilo" se refiere a la especie HNO.

Como se usa en el presente documento, un compuesto es un "donador de nitroxilo" si dona nitroxilo en condiciones fisiológicas. Preferentemente, el donador nitroxilo es capaz de donar una cantidad eficaz de nitroxilo *in vivo* y tiene un perfil de seguridad que indica que el compuesto podría tolerarse por un individuo en la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico. Un experto en la materia podrá ser capaz de determinar la seguridad para administrar compuestos particulares y dosificaciones a sujetos vivos. Un experto en la materia también podrá determinar si un compuesto es un donador de nitroxilo evaluando si libera HNO en condiciones fisiológicas. Los compuestos se ensayan fácilmente para la donación de nitroxilo con experimentos de rutina. Aunque es impráctico medir directamente si el nitroxilo se dona, se aceptan varias pruebas para determinar si un compuesto dona nitroxilo. Por ejemplo, el compuesto de interés puede colocarse en solución, por ejemplo en agua, en un recipiente sellado. Después que ha transcurrido suficiente tiempo para disociación, tal como desde varios minutos hasta varias horas, el gas del espacio libre se extrae y se analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gases y/o espectroscopia de masas. Si se forma el gas N₂O (lo cual ocurre por dimerización de HNO, véase Smith, P. A. S. y Hein, G. E. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5731-5740; y Kohout, F.C. y Lampe, F.W. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 5795-5796), el ensayo es positivo para donación de nitroxilo y el compuesto es un donador de nitroxilo. El nivel de capacidad donante de nitroxilo puede expresarse como un porcentaje de un máximo teórico del compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo", se entiende que es un compuesto que dona el 40 % o más o el 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En una variación, los compuestos para usar en el presente documento donan el 60 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para usar en el presente documento donan el 70 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para usar en el presente documento donan el 80 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para usar en el presente documento donan el 90 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Todavía en otra variación, los compuestos para usar en el presente documento donan entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Todavía en otra variación, los compuestos para usar en el presente documento donan entre aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Todavía en otra variación, los compuestos para uso en el presente documento donan entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos que donan menos del 40 % o menos del 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo son todavía donadores de nitroxilo y pueden usarse en la invención descrita en el presente documento. Un compuesto que dona menos del 50 % de la cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en los métodos descritos en el presente documento y puede requerir niveles de dosificación superiores comparados con compuestos que donan un

nivel significativo de nitroxilo. Alternativamente, la formación de HNO a partir de los compuestos de la invención puede evaluarse por la capacidad de los compuestos para nitrosilar reductivamente grupos heme férricos proporcionando los complejos nitrosilo ferrosos relativamente estables como se juzga por espectroscopías de ultravioleta/visible (UV/Vis) y Resonancia Paramagnética del Electrón (EPR) (Sha, X. et al J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9687-9692). La donación de nitroxilo también puede detectarse exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina (Mb^{3+}). El nitroxilo reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo Mb^{2+} -NO, el cual puede detectarse por cambios en el espectro ultravioleta/visible o por Resonancia Paramagnética del Electrón (EPR). El complejo Mb^{2+} -NO tiene una señal EPR centrada alrededor de un valor g de aproximadamente 2. El óxido nítrico, por otro lado, reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo Mb^{3+} -NO que es silente a EPR. Por consiguiente, si el compuesto candidato reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo detectable por métodos comunes tales como ultravioleta/visible o EPR, entonces el ensayo es positivo para donación de nitroxilo. Los ensayos para donación de nitroxilo pueden realizarse a pH fisiológicamente relevante.

Un "inótrofo positivo" como se usa en el presente documento es un agente que causa un aumento en la función contráctil miocárdica. Tal agente incluye un agonista del receptor *beta*-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de fosfodiesterasa y sensibilizadores de calcio. Los agonistas del receptor *beta*-adrenérgico incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina, e isoproterenol. También se proponen análogos y derivados de tales compuestos. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. No. 4.663.351 describe un profármaco de dobutamina que puede administrarse oralmente. Un experto en la materia podrá ser capaz de determinar si un compuesto es capaz de causar efectos inotrópicos positivos y también compuestos *beta*-agonistas adicionales. En realizaciones particulares, el agonista del receptor *beta* es selectivo para el receptor *beta*-1. Sin embargo, en otras realizaciones, el *beta*-agonista es selectivo para el receptor *beta*-2, o no es selectivo para cualquier receptor particular.

Por enfermedades o afecciones que son "sensibles a terapia de nitroxilo" se entiende cualquier enfermedad o afección en la cual la administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la enfermedad o afección, como se definen estos términos en el presente documento. Una enfermedad o afección cuyos síntomas se suprimen o disminuyen después de la administración del donador de nitroxilo es una enfermedad o afección sensible a terapia de nitroxilo. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones que son sensibles a terapia de nitroxilo incluyen obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, alta presión sanguínea, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, que incluye pero no se limita a insuficiencia cardíaca congestiva tal como insuficiencia cardíaca congestiva aguda e insuficiencia cardíaca descompensada aguda. Otras enfermedades o afecciones cardiovasculares también se proponen, como son enfermedades o condiciones que implican lesión por isquemia/reperfusión. El cáncer es otro ejemplo de enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo.

Compuestos Donadores de Nitroxilo

Los compuestos descritos en el presente documento son una nueva clase de donadores de nitroxilo que liberan HNO en condiciones fisiológicas.

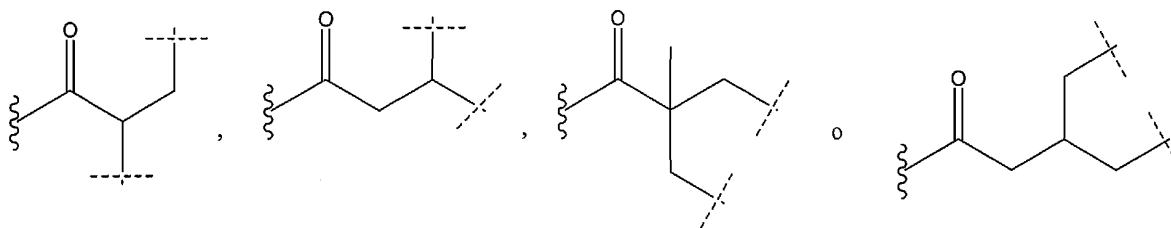
Preferentemente, un compuesto de la presente invención libera cantidades eficaces de HNO a una velocidad controlada en condiciones fisiológicas. Por ejemplo, la tasa de liberación de HNO a partir de un compuesto aciloxi nitroso de la presente invención puede modularse variando la naturaleza del grupo aciloxi y la estructura que lleva el resto nitroso.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto en el que D se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1 - C_8 -C(O)-, alquil C_1 - C_8 -C(O)- sustituido, perhaloalquilo-C(O)-, alquenil C_2 - C_{10} -C(O)-, alquenil C_2 - C_{10} -C(O)- sustituido, alquinil C_2 - C_{10} -C(O)-, alquinil C_2 - C_{10} -C(O)- sustituido, aril C_6 - C_{14} -C(O)-, aril C_6 - C_{14} -C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros sustituido y -P(O)(Oalquil C_1 - C_8)₂; o una sal o solvato de los mismos.

En una realización, D se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1 - C_8 -C(O)-, alquil C_1 - C_8 -C(O)- sustituido, perhaloalquilo-C(O)-, alquenil C_2 - C_{10} -C(O)-, alquenil C_2 - C_{10} -C(O)- sustituido, alquinil C_2 - C_{10} -C(O)-, alquinil C_2 - C_{10} -C(O)- sustituido, aril C_6 - C_{14} -C(O)-, aril C_6 - C_{14} -C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros sustituido y heterocíclico-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros

En una realización, la invención abarca un compuesto donde D es alquilo C_1 - C_4 -C(O)- no sustituido, perhaloalquil-C(O)-, aril C_6 - C_{14} -C(O)- sustituido, aralquil-C(O)- sustituido o alcil C_1 - C_4 -C(O)- sustituido donde la sustitución es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alcoxi C_1 - C_8 , aciloxi, aciloxi sustituido [por ejemplo, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O$ -], acilamino, acilamino sustituido, alquilamino sustituido, dialquilamino, alquilamino N-acilsustituido, [por ejemplo $(AcOCH_2)_2CHN(Ac)$ -], alquilamino N-alquilsustituido [por ejemplo $(AcOCH_2)_2CHN(Me)$ -], alcocarbonilamino [por ejemplo, t -BuOC(O)NH-], alcocarbonilamino sustituido [por ejemplo, $PhCH_2OC(O)NH$ -], alcocarbonilo C_1 - C_8 , heterocíclico con un anillo de 5 o 6 miembros y heterocíclico

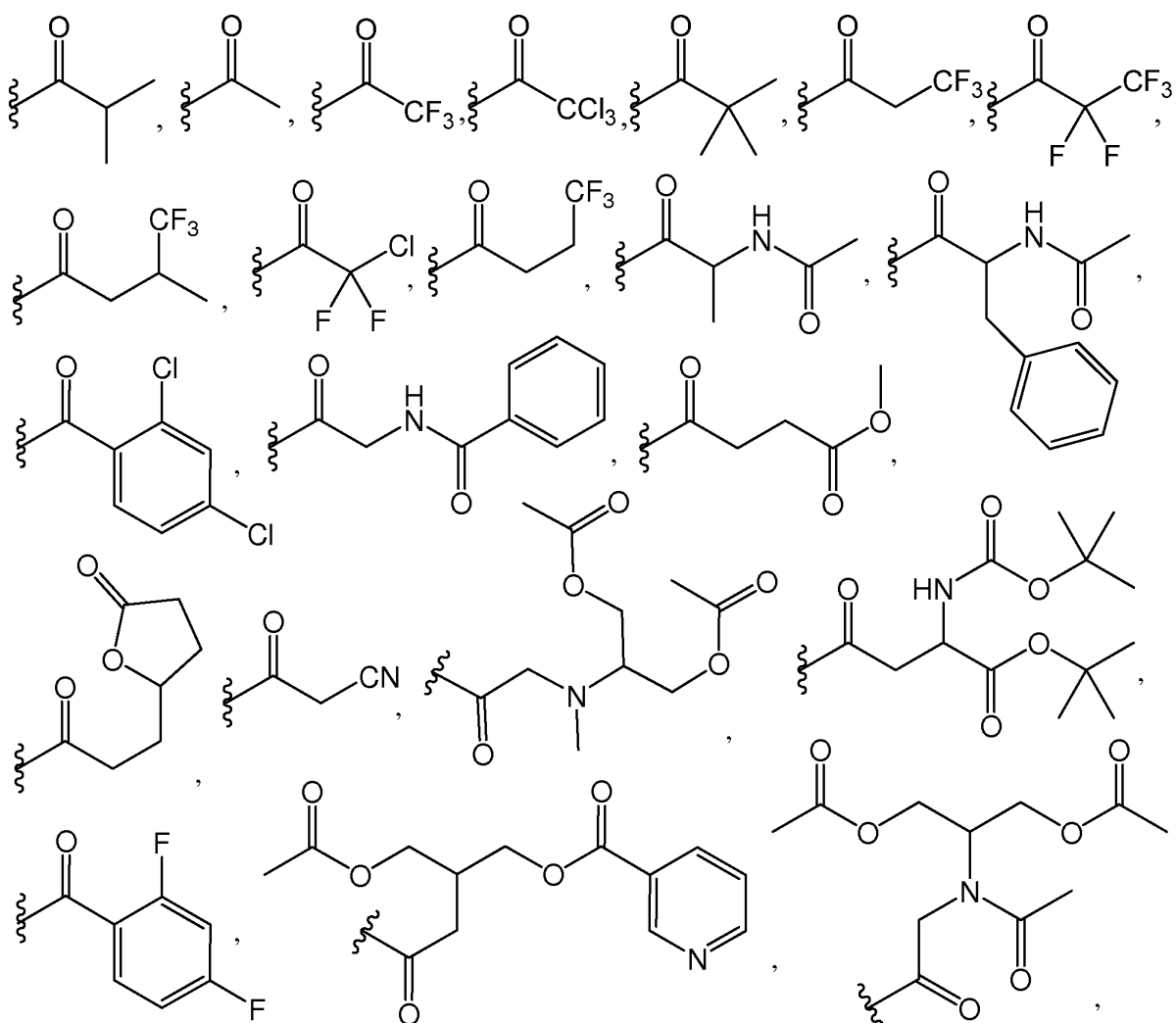
sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros. En una variación, D es un alquil C₁-C₄-C(O)- di-sustituido donde el alquil C₁-C₄-C(O)- es de fórmula

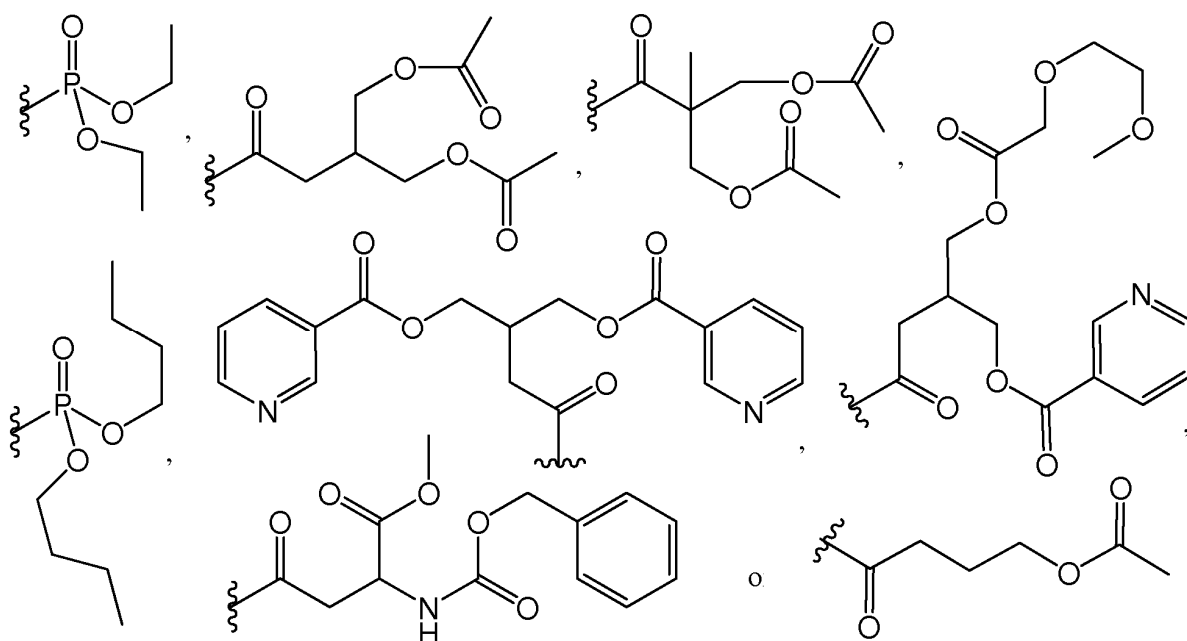


5

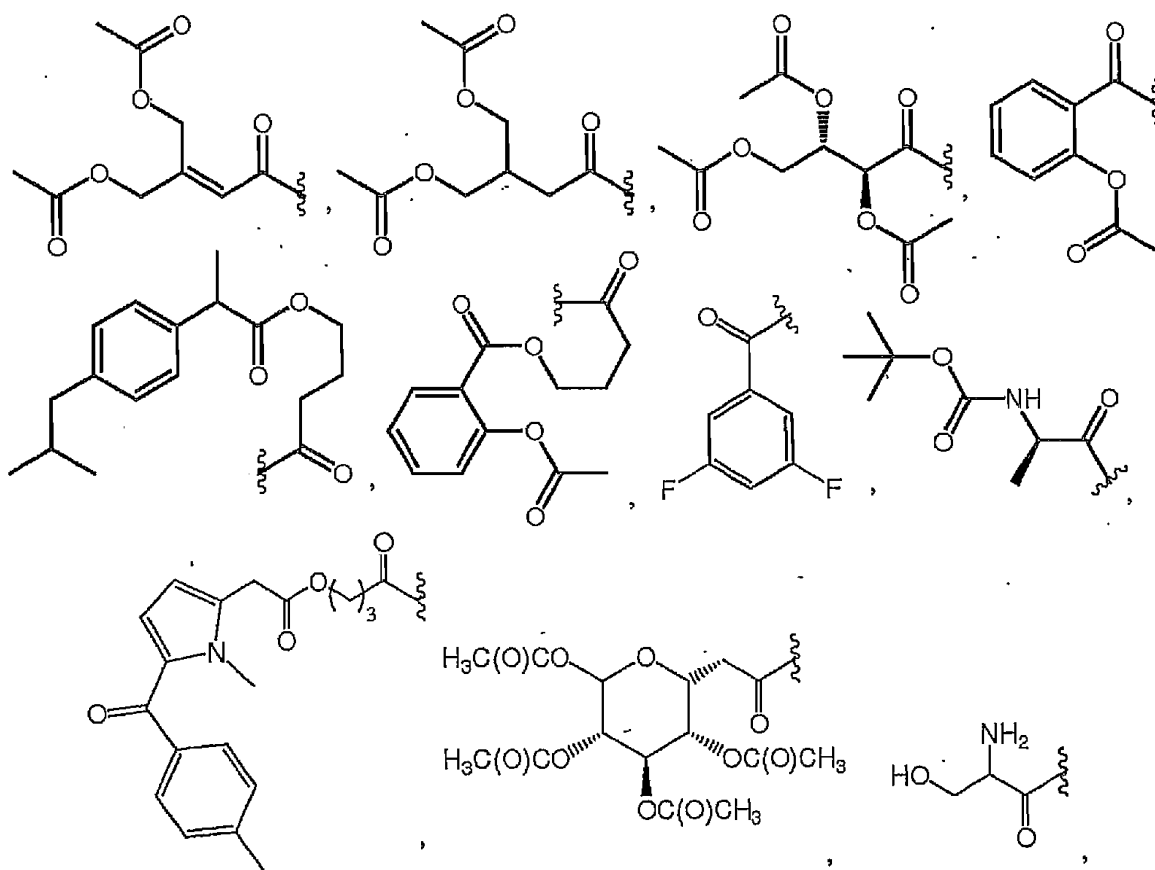
En una realización, la invención abarca un compuesto donde D es un alquil C₁-C₈-C(O)-.

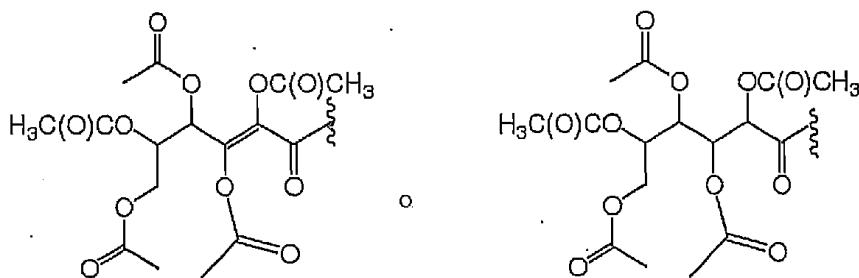
En una realización, la invención abarca un compuesto de fórmula (I), donde D es un resto de fórmula:





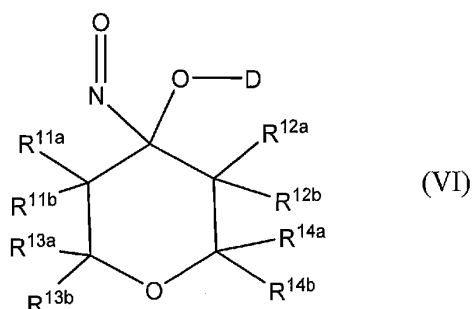
En otra realización, D es un resto de fórmula:





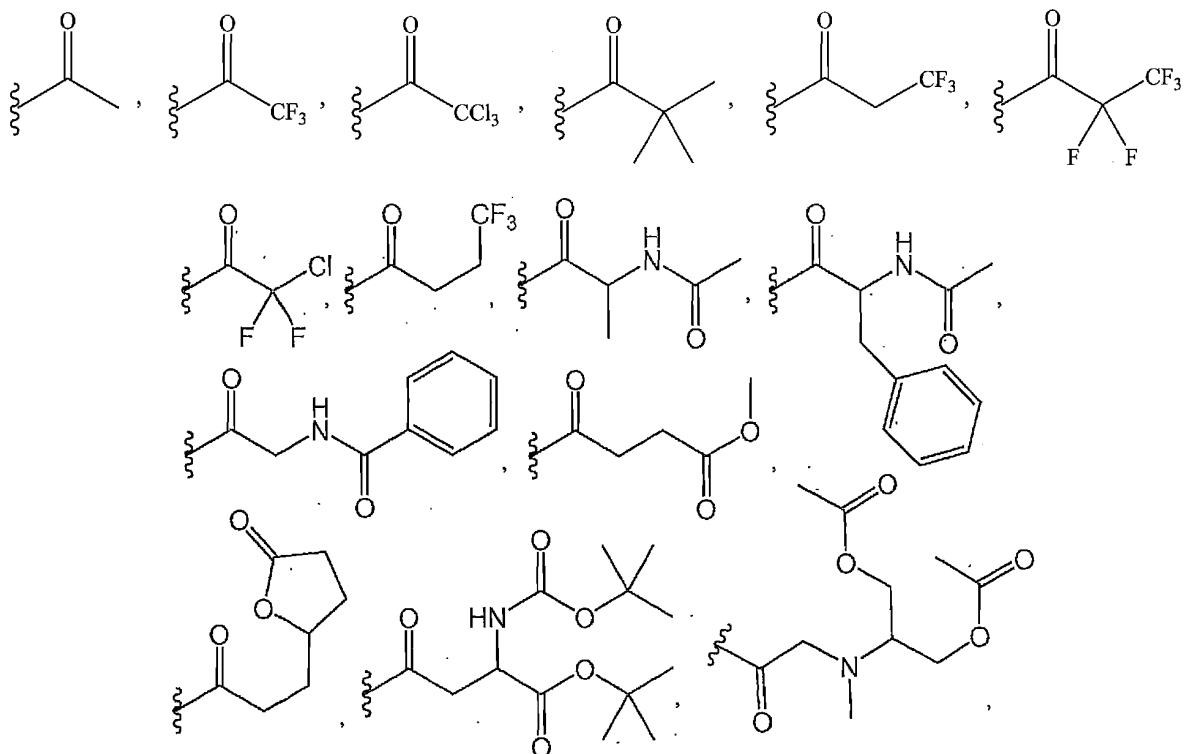
En una realización, la invención abarca un compuesto donde D es $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$. En otra realización, D es $\text{P(O)(Oalquilo C}_1\text{-C}_8)_2$. En otra realización, D se selecciona de $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$ y $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

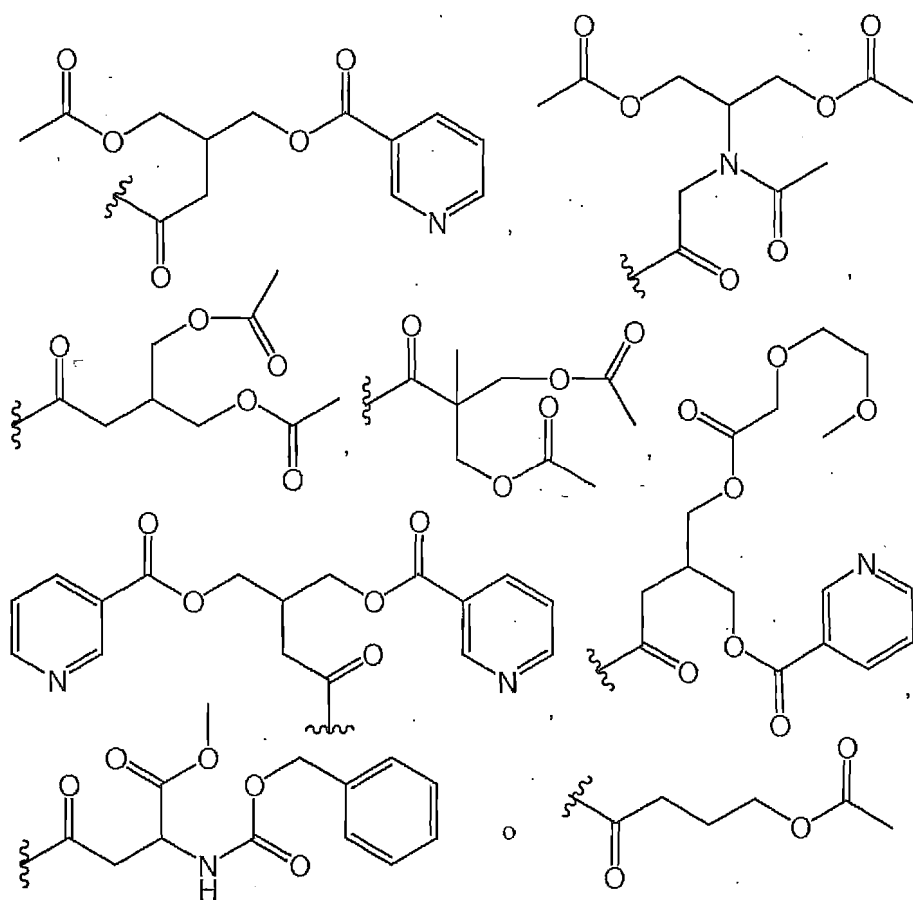
En una realización, la invención abarca un compuesto que es un derivado nitroso de fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



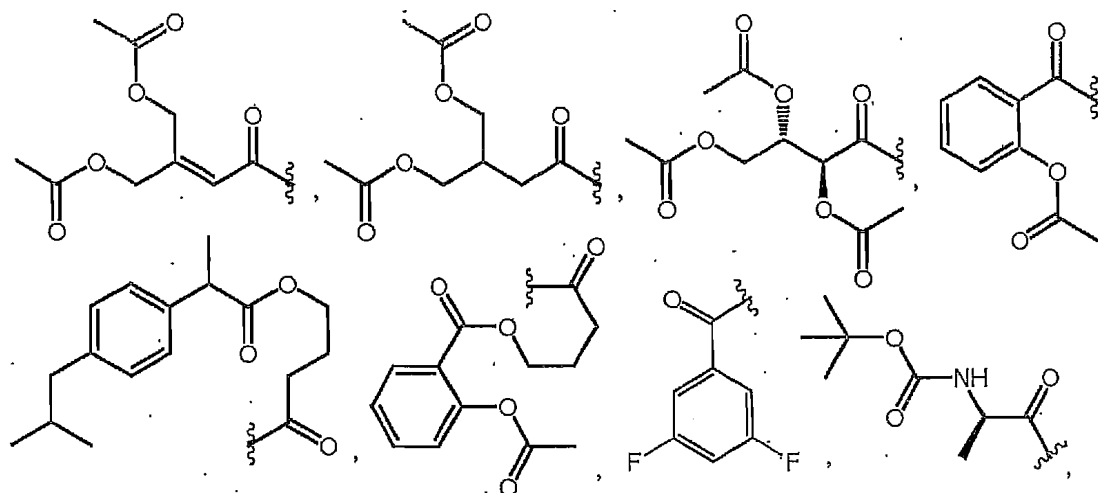
donde D se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁-C₈-C(O)-, alquil C₁-C₈-C(O)- sustituido, perhaloalquil-C(O)-, alquenil C₂-C₁₀-C(O)-, alquenil C₂-C₁₀-C(O)- sustituido, alquiniil C₂-C₁₀-C(O)-, alquiniil C₂-C₁₀-C(O)-sustituido, aril C₆-C₁₄-C(O)-, aril C₆-C₁₄-C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros, heteroaril-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros sustituido, heterocíclico-C(O)- con un anillo de 5 o 6 miembros y -P(O)(Oalquilo C₁-C₈)₂; y cada R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a} y R^{14b} es independientemente H.

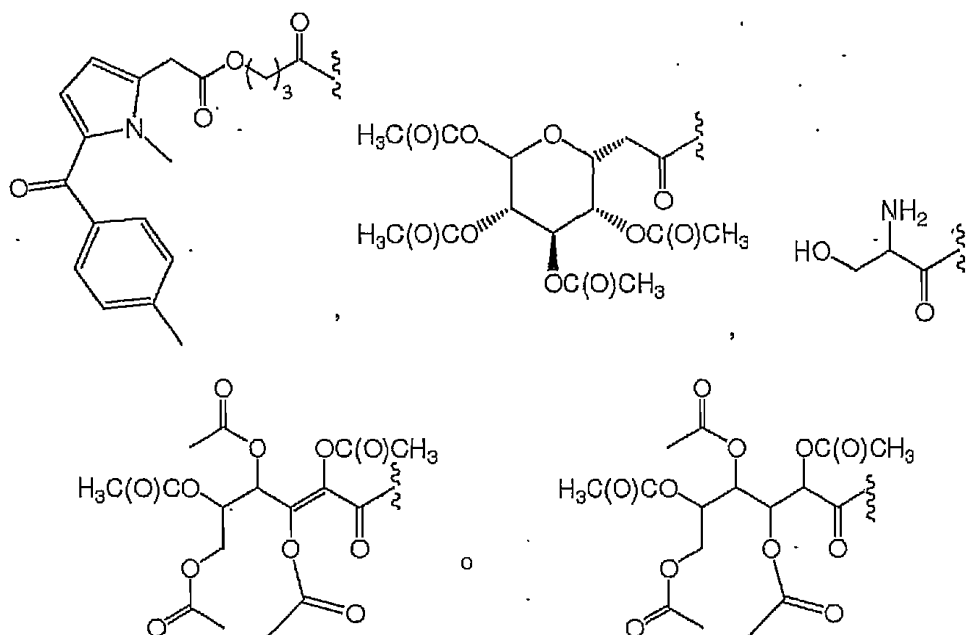
En una realización, el compuesto es de fórmula (VI), donde D es un resto de fórmula:



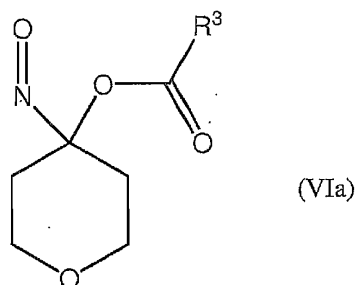


En otra realización, el compuesto es de fórmula (VI), donde D es un resto de fórmula:





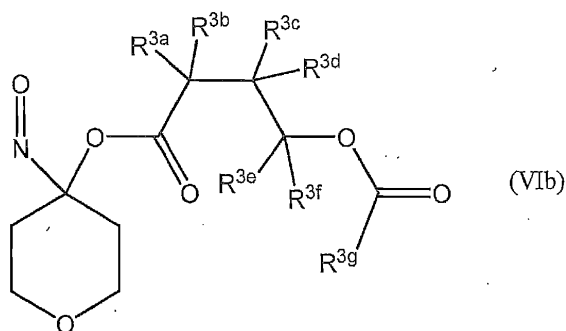
5 En una variación, el compuesto es de fórmula (VI), que tiene una estructura de fórmula (VIa):



10 donde R³ es alquilo C₁-C₈ no sustituido o sustituido, perhaloalquilo, alqueno C₂-C₁₀ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₁₀ no sustituido o sustituido, arilo C₆-C₁₄ no sustituido o sustituido, heteroarilo con un anillo de 5 o 6 miembros o heterociclilo con un anillo de 5 o 6 miembros no sustituidos o sustituidos.

15 En una variación, el compuesto es de fórmula (VIa) donde R³ es un alquilo C₁-C₈ no sustituido o sustituido o un alquilo C₁-C₈ sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, oxo, arilo C₆-C₁₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈, acilo, aciloxi, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo C₁-C₈, tiol, tioalquilo C₁-C₈, heterociclilo con un anillo de 5 o 6 miembros y -OS(O)₂-alquilo C₁-C₈. En una variación específica, el compuesto es de fórmula (VIa) donde R³ es un alquilo C₁-C₈ sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo, carboxilo, carboxilalquilo, alcoxycarbonilo y heterociclilo.

20 En una realización específica, el compuesto es de fórmula (VIb):



25 donde cada R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e} y R^{3f} es independientemente H, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, aciloxi, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o

no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o se toma junto con un R^{3a-f} geminal y el carbono al cual están unidos para formar un carbonilo; y R^{3g} es H, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona;

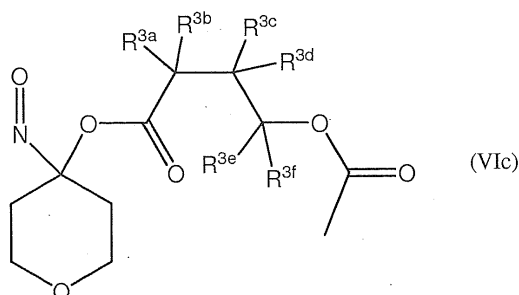
o una sal o solvato del mismo.

En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido o aciloxi. En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, o aciloxi. En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es independientemente H, aciloxi (por ejemplo, acetoxi) o alquilo sustituido con un grupo aciloxi (por ejemplo, acetoximetilo o nicotinoiloximetilo). En algunas variaciones, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H. En algunas variaciones, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H. En algunas variaciones particulares, uno o dos de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es independientemente aciloxi o alquilo sustituido con un grupo aciloxi y cada uno de los restantes R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H. En una variación particular, cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H.

En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es H alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo). En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es un alquilo sustituido con alcoxi o alcoxi sustituido (por ejemplo, 2-metoxietoximetilo), o un alquilo sustituido con arilo o arilo sustituido (por ejemplo, 1-(4-isobutifenil)etilo). En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridilo). En algunas variaciones específicas, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es alquilo no sustituido, uno o dos de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es aciloxi y cada uno de los restantes R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H. En una variación particular, el compuesto es de la fórmula (VIb) en donde R^{3g} es alquilo no sustituido, R^{3c} es aciloxi y cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H. En otra variación particular, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} es alquilo no sustituido y cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es H.

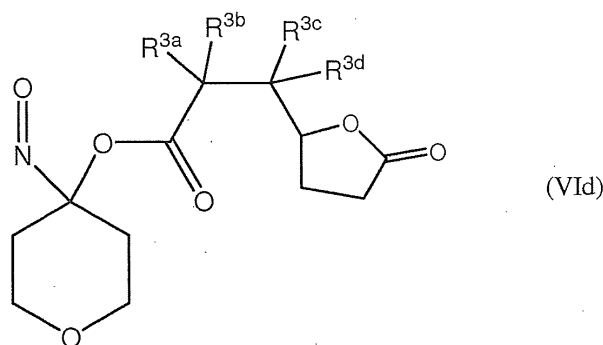
En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona. En una variación tal, R^{3g} se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona de cinco miembros (por ejemplo, 5-oxotetrahidrofuran-2-ilo). En otra variación tal, R^{3g} se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar una porción lactona y la otra de R^{3e} y R^{3f} es H. En una variación particular, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona y cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y la otra de R^{3e} y R^{3f} es H. En una variación más particular, el compuesto es de fórmula (VIb) donde R^{3g} se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona de cinco miembros y cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y la otra de R^{3e} y R^{3f} es H.

En una variación particular, se proporcionan compuestos de fórmula (VIc):



donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} son como se definen para la fórmula (VIb) o cualquier variación de la misma. En una variación de la fórmula (VIc), R^{3e} y R^{3f} son ambos H y R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} son como se definen para la fórmula (VIb). En una variación adicional de la fórmula (VIc), R^{3e} y R^{3f} son ambos H y R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} son independientemente seleccionados de H o un alquilo C_1 - C_8 sustituido. En un aspecto de la fórmula (VIc), R^{3e} y R^{3f} son ambos H, R^{3d} es -alquilo-OMe y R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} son como se definen para la fórmula (VIb). En una variación tal, R^{3d} es $-(CH_2)_n$ -OMe donde n es un número entero de 1 a 5.

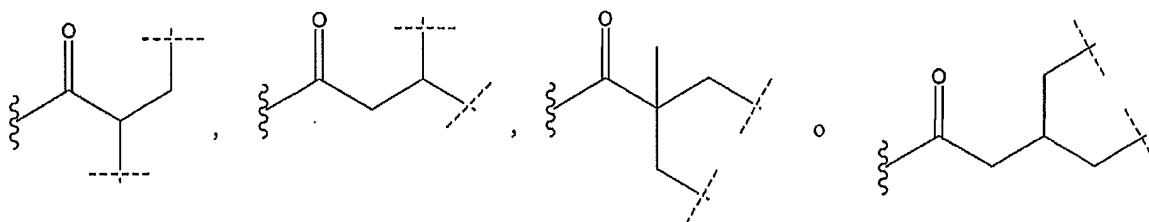
En otra variación particular, se proporcionan compuestos de fórmula (VIId):



donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son como se definen para la fórmula (VIb) o cualquier variación de la misma.

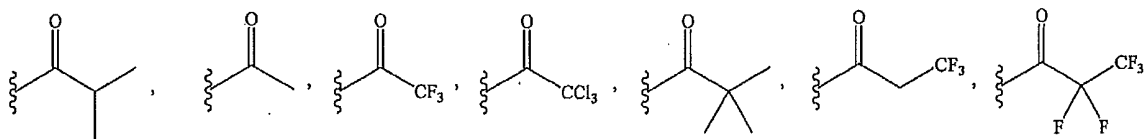
- 5 En una realización, la invención abarca un compuesto de fórmula (VI) donde D se selecciona del grupo que consiste en alquil $C_1-C_8-C(O)-$, alquil $C_1-C_8-C(O)-$ sustituido, perhaloalquilo- $C(O)-$, alquenal $C_2-C_{10}-C(O)-$, alquenal $C_2-C_{10}-C(O)-$ sustituido, alquenal $C_2-C_{10}-C(O)-$, alquenal $C_2-C_{10}-C(O)-$ sustituido, aril $C_6-C_{14}-C(O)-$, aril $C_6-C_{14}-C(O)-$ sustituido, heteroarilo- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros, heteroaril $C(O)-$ sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros, heterociclil- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros. En otra realización, la invención abarca un compuesto de fórmula
- 10 (VI) donde D es $P(O)(Oalquil\ C_1-C_8)_2$. En una realización, el compuesto es de fórmula (VI) donde D se selecciona de $P(O)(OCH_2CH_3)_2$ y $P(O)(OCH_2CH_2CH_2CH_3)_2$.

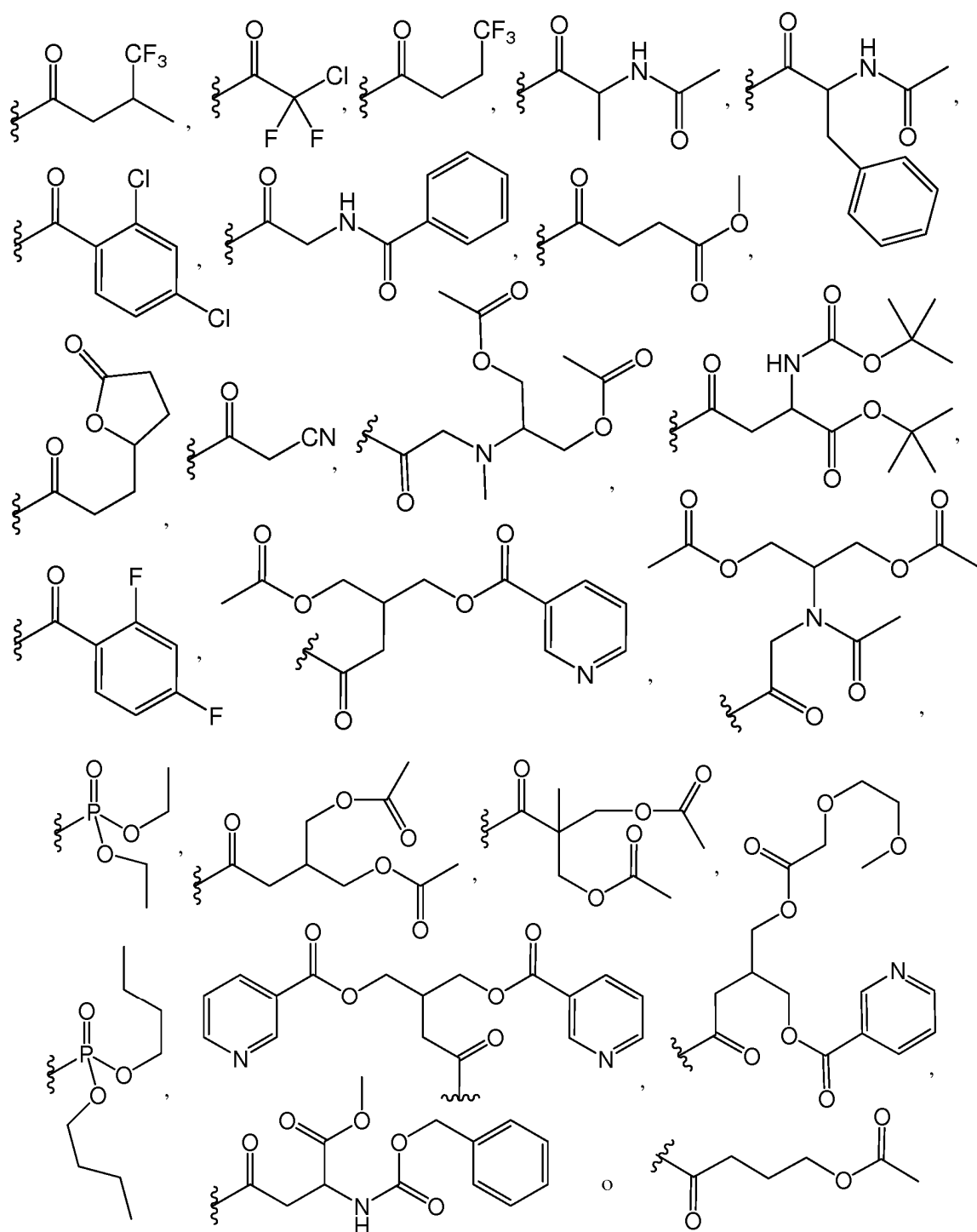
- En una realización, la invención abarca un compuesto de fórmula (VI) donde D es alquil $C_1-C_4-C(O)-$ no sustituido, perhaloalquilo- $C(O)-$, aril $C_6-C_{14}-C(O)-$ sustituido, aralquil- $C(O)-$ sustituido, o alquil $C_1-C_4-C(O)-$ sustituido, donde la
- 15 sustitución es en 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alcoxi C_1-C_8 , aciloxi, aciloxi sustituido [por ejemplo, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O-$], acilamino, acilamino sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, N-acil-alquilamino sustituido [por ejemplo, $(AcOCH_2)_2CHN(Ac)-$], N-alquil-alquilamino sustituido [por ejemplo, $(AcOCH_2)_2CHN(Me)-$], alcóxicarbonilamino [por ejemplo, $t-BuOC(O)NH-$], alcóxicarbonilamino sustituido [por ejemplo, $PhCH_2OC(O)NH-$], alcóxicarbonilo C_1-C_8 , heterociclilo con un anillo de 5
- 20 o 6 miembros y heterociclilo sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros. En una variación, D es un alquil $C_1-C_4-C(O)-$ disustituido en donde el alquil $C_1-C_4-C(O)-$ es de fórmula



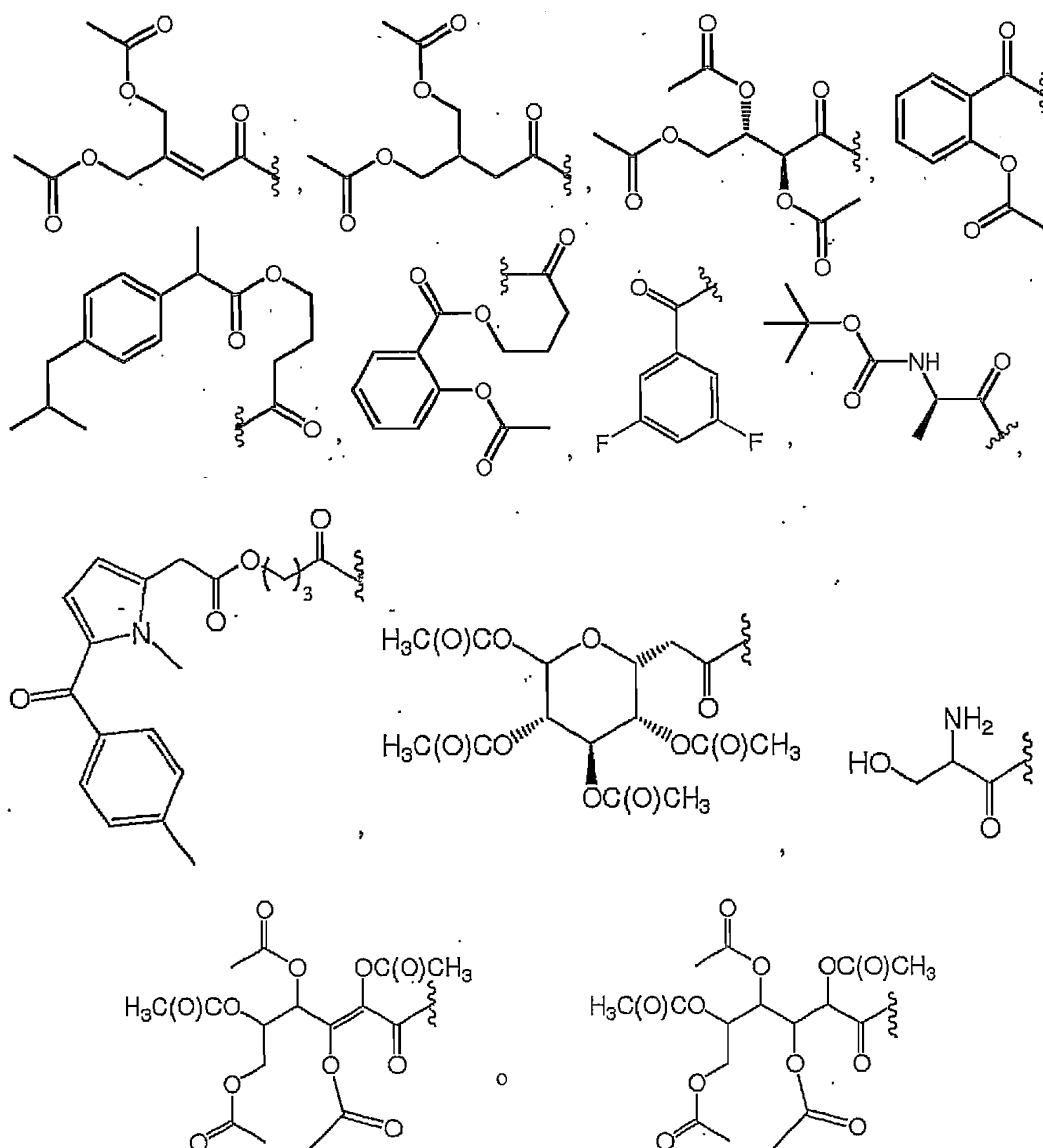
En otra realización, la invención abarca un compuesto de fórmula (VI), donde D es un resto de fórmula:

25





5 En otra realización, el compuesto es de fórmula (VI) donde D es un resto de fórmula:



5

Los compuestos de fórmula (VI) tienen solubilidad mejorada en agua, estabilidad química y capacidad para liberar HNO *in vivo*. Los sistemas de anillo que incluyen un heteroátomo en el sistema de anillo cíclico resultan en propiedades de solubilidad acuosa mejoradas. La solubilidad acuosa de los compuestos descritos en el presente documento puede medirse usando métodos conocidos en el arte.

10

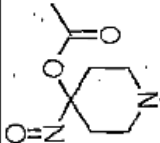
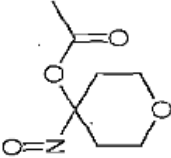
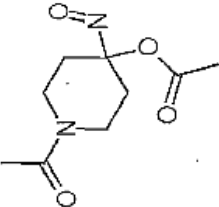
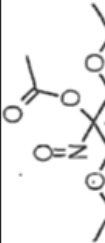
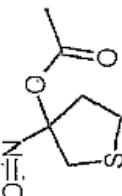
Para cualquiera de los compuestos de fórmula (VI) u otros compuestos para usar en los métodos descritos en el presente documento, la mención o descripción del compuesto parental pretende e incluye todas las sales y solvatos de los mismos, donde sea aplicable. Como tal, todas las sales, tales como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) de un compuesto se abarcan por la invención y las mismas se describen en el presente documento como si cada una y cada sal o solvatos fueran específica e individualmente listados.

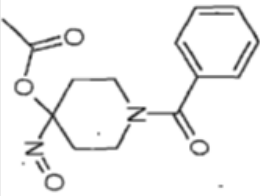
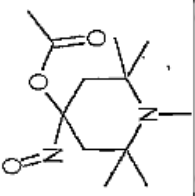
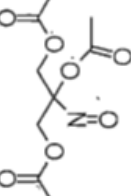
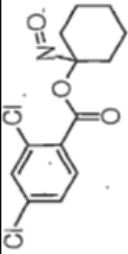
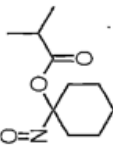
15

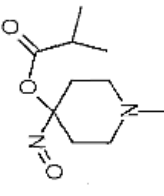
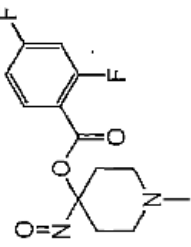
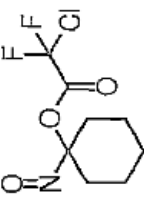
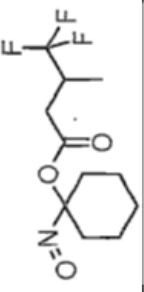
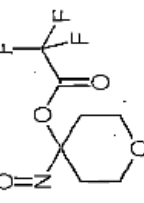
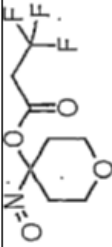
Los compuestos representativos detallados en el presente documento y para usar en los métodos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos listados en la Tabla 1.

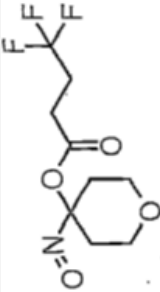
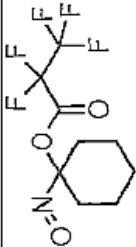
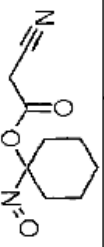
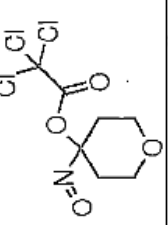
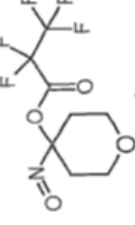
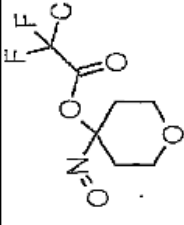
20

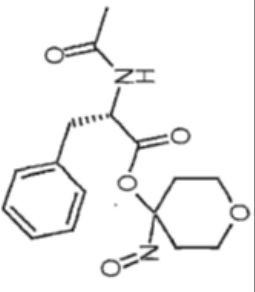
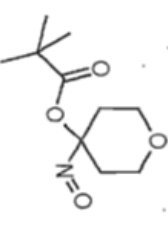
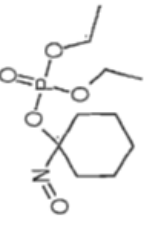
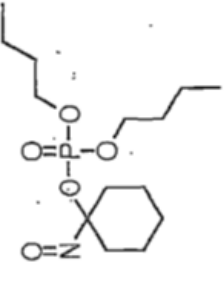
Tabla 1. Compuestos representativos (* = compuestos de ejemplo de referencia)

N.º de compuesto	Nombre (Ejemplo)	Estructura
1*	Acetato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 3)	
2	Acetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 2)	
3*	Acetato de 1-acetil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 4)	
4*	Acetato de 1,3-dietoxi-2-nitrosopropan-2-ilo (Ejemplo 5)	
5*	Acetato de 3-nitrosotetrahidrotiofen-3-ilo (Ejemplo 6)	

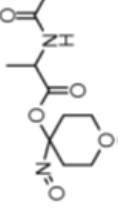
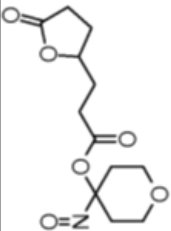
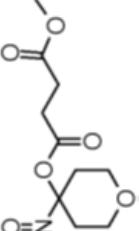
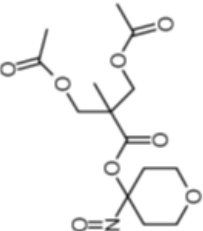
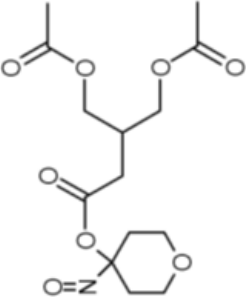
6*	Acetato de 1-benzoil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 7)	
7*	Acetato de 1,2,2,6,6-pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 8)	
8*	Triacetato de 2-nitrosopropan-1,2,3-trilo (Ejemplo 9)	
9*	2,4-Diclorobenzoato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 11)	
10*	Isobutirato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 12)	

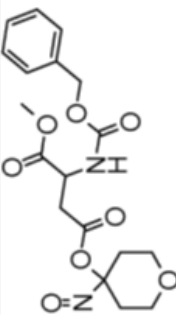
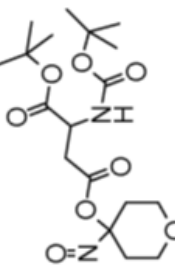
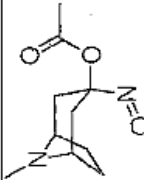
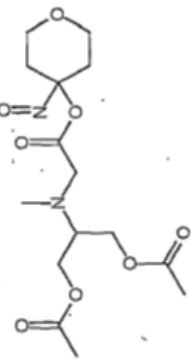
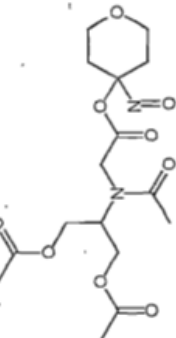
11*	Isobutirato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 13)	
12*	2,4-Difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 14A)	
13*	2-Cloro-2,2-difluoroacetato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 15)	
14*	4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 16)	
15	2,2,2-Trifluoroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 17)	
16	3,3,3-Trifluoropropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 18)	

17	4,4,4-trifluorobutanoato de 4-nitrosotetrahydro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 19)	
18*	2,2,3,3,3-Pentafluoropropanoato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 20)	
19*	2-Cianoacetato de 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 21)	
20	2,2,2-Tricloroacetato de 4-nitrosotetrahydro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 22)	
21	2,2,3,3,3-Pentafluoropropanoato de 4-nitrosotetrahydro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 23)	
22	2-Cloro-2,2-difluoroacetato de 4-nitrosotetrahydro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 24)	

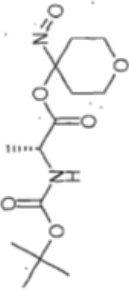
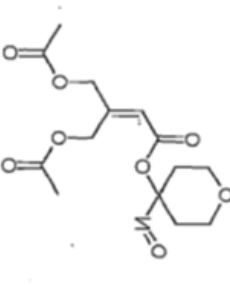
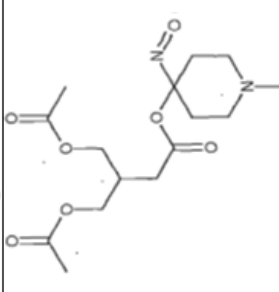
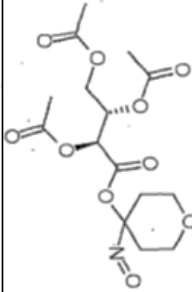
23	2-Acetamido-3-fenilpropanoato de (S)-4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 25)	
24	Pivalato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 26)	
25*	Fosfato de dietil 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 27)	
26*	Fosfato de dibutil 1-nitrosociclohexilo (Ejemplo 28)	

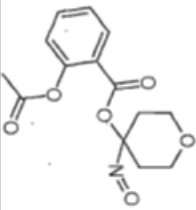
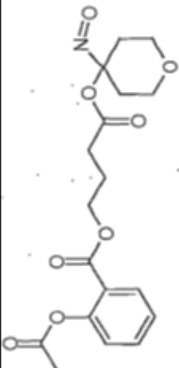
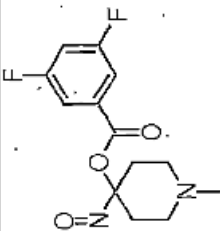
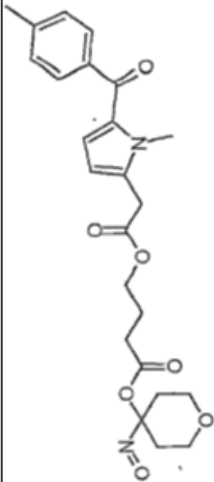
27*	Fosfato de dibutil 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 29)	
28*	Pivalato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 30)	
29*	Pivalato de 1,2,6,6-pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 31)	
30*	2,2,2-Trifluoroacetato de 1-benzoil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 32)	
31	2-Benzamidoacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 33)	

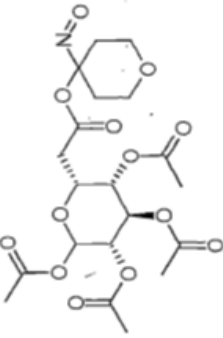
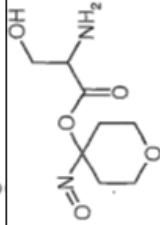
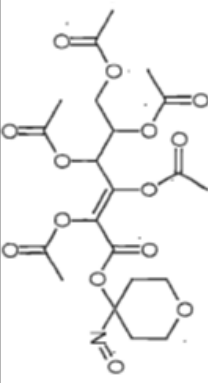
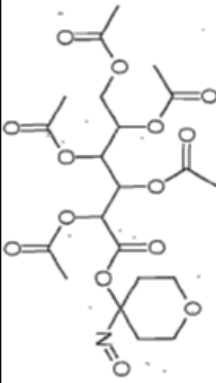
32	2-Acetamidopropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 34)	
33	3-(5-Oxotetrahidrofuran-2-il)propanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 35)	
34	Succinato de metil 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 36)	
35	Diacetato de 2-metil-2-((4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)carbonil)propan-1,3-diilo (Ejemplo 37)	
36	4-Acetoxi-3-(acetoximetil)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 38)	

37	N-[(benciloxi)carbonil] aspartato de 1-metil 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo) (Ejemplo 39)	
38	N-(terc-butoxicarbonil) aspartato de 1-terc-butil 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo) (Ejemplo 40)	
39*	Acetato de 8-metil-3-nitroso-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (Ejemplo 10)	
40	Diacetato de 2-(metil(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)amino)propan-1,3-diilo (Ejemplo 49)	
41	Diacetato de 2-(N-(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)acetamido)propan-1,3-diilo (Ejemplo 50)	

42	Nicotinato de 2-(acetoximetil)-4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-oxobutilo (Ejemplo 51)	
43	Dinicotinato de 2-(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)propan-1,3-diilo (Ejemplo 51)	
44	4-Acetoxibutanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 41)	
45	Nicotinato de 2-((2-(2-metoxietoxi)acetoxi)metil)-4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-oxobutilo (Ejemplo 51)	
46	4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil]oxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 47)	

47	(2R)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Ejemplo 48)	
48	4-(Acetiloxi)-3-[[[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 42)	
49*	4-(Acetiloxi)-3-[[[(acetiloxi)metil]butanoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 43)	
50	(2S,3S)-2,3,4-tris(acetiloxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 44)	

51	2-(Acetiloxi)benzoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Ejemplo 45)	
52	2-(Acetiloxi)benzoato de 4-[(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-4-oxobutilo (Ejemplo 46)	
53*	3,5-Difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo (Ejemplo 14B)	
54	4-Nitrosooxan-4-il-4-[(2-{1-metil-5-[(4-metilfenil)carbonil]-1H-pirrol-2-il}acetil)oxi]butanoato (Ejemplo 51)	

55	2-[(2R,3S,4R,5S)-3,4,5,6-Tetraquis(acetiloxi)oxan-2-il]acetato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Ejemplo 51)	
56	2-Amino-3-hidroxipropanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Ejemplo 51)	
57	(2E)-2,3,4,5,6-Pentaquis(acetiloxi)hex-2-enoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Ejemplo 51)	
58	2,3,4,5,6-Pentaquis(acetiloxi)hexanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Ejemplo 51)	

Compuestos para Usar en los Métodos

Los métodos descritos pueden emplear un compuesto donador nitroxilo descrito en el presente documento. Los métodos pueden emplear cualquier compuesto detallado en el presente documento, tales como los compuestos descritos en el Breve Sumario de la Invención y en otras partes. Además, la invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier compuesto detallado en el presente documento.

Los métodos descritos para tratar lesión de isquemia/reperfusión o cáncer pueden emplear un compuesto donador de nitroxilo de fórmula (VI).

Para todos los compuestos descritos en el presente documento, donde sea aplicable debido a la presencia de un estereocentro, los compuestos pretenden abarcar todos los estereoisómeros posibles del compuesto representado o descrito. Las composiciones que comprenden un compuesto con al menos un estereocentro también se abarcan por la invención, e incluyen mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómero único o mezclas diastereoméricas. Todas tales formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento, los mismos que si cada una y todas las formas isoméricas se listaran específica o individualmente. Los compuestos en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación de enlace se restringe alrededor de esa unión particular, por ejemplo, restricción que resulta de la presencia de un anillo o doble enlace. Por lo tanto, todos los isómeros cis/trans y E/Z también se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en estos casos, la invención expresamente incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aunque únicamente una forma tautomérica única puede representarse.

En una variación, la invención proporciona una composición de compuesto sustancialmente puro. "Sustancialmente puro" se entiende una preparación del compuesto que contiene no más del 25 % de impurezas (por ejemplo, % en peso), cuya impureza puede ser otro compuesto completo o una forma diferente del compuesto (por ejemplo, una sal o isómero diferentes). El porcentaje de pureza puede evaluarse por métodos conocidos en la técnica. En una variación, una preparación del compuesto sustancialmente puro se proporciona donde la preparación contiene no más del 15 % de impureza. En otra variación, una preparación del compuesto sustancialmente puro se proporciona donde la preparación contiene no más del 10 % de impureza. En otra variación, una preparación del compuesto sustancialmente puro se proporciona en donde la preparación contiene no más del 5 % de impureza. En otra variación, una preparación del compuesto sustancialmente puro se proporciona en donde la preparación contiene no más del 3 % de impureza. En otra variación, una preparación del compuesto sustancialmente puro se proporciona en donde la preparación contiene no más del 1 % de impureza.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se proporcionan en formas purificadas y aisladas, por ejemplo después de la cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, recristalización u otras técnicas de purificación. Donde se denotan estereoisómeros particulares de compuestos de esta invención, los estereoisómeros preferentemente están sustancialmente libres de otros estereoisómeros.

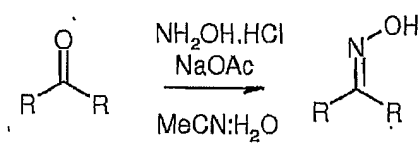
Métodos generales de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por un número de procesos como se describen generalmente a continuación y más específicamente en los Ejemplos en lo sucesivo en el presente documento.

Se usan en el presente documento las siguientes abreviaturas: diclorometano (DCM); y dimetilsulfóxido (DMSO).

A menos que específicamente se describan, los materiales de partida para las reacciones están disponibles en el mercado o bien pueden prepararse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich. Otros pueden prepararse por procedimientos descritos en los textos de referencia convencionales tales como March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.).

Se muestra un método para sintetizar un intermedio oxima usado en la síntesis de compuestos de la invención en el Método General 1.

Método General 1

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina en acetonitrilo:agua (2:1 v/v) a temperatura ambiente se añadió acetato de sodio y una cetona con agitación. Después de aproximadamente 3 horas o al término de la reacción que puede valorarse por métodos conocidos, los disolventes se retiraron al vacío y la reacción se inactivó con solución de carbonato de potasio. Los orgánicos se extrajeron en DCM, se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar la oxima sin necesidad de purificación adicional.

Método General 1A

A una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (1,1 equiv.) en acetonitrilo:agua (2:1 v/v) a temperatura ambiente se añae acetato de sodio (1,1 equiv.) y una cetona (1 equiv.). El progreso de la reacción se monitoriza por TLC y LC-EM y en terminación los disolventes se retiraron al vacío y la reacción se inactivó con solución de carbonato de potasio. Los orgánicos se extrajeron en DCM, se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar la oxima sin necesidad de purificación adicional.

Se describió un método para sintetizar un compuesto de la invención a partir de un intermedio oxima en los Métodos Generales 2-4.

Método General 2

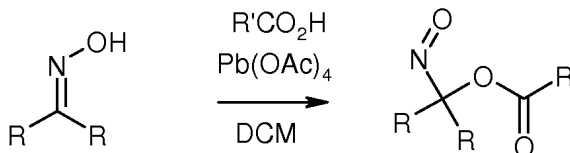


Una solución de una oxima de en DCM se añade gota a gota a una solución de tetraacetato de plomo en DCM a 0 °C. Un color azul aparece gradualmente al añadir la solución de oxima. Cuando la adición se completó (aproximadamente 1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante unas 2-3 horas adicionales o hasta la terminación de la reacción. La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto acetoxi-1-nitroso que puede purificarse, por ejemplo, por cromatografía en columna en gel de sílice con pentano/éter (dependiendo de la naturaleza de la oxima) como el eluyente para proporcionar el producto como un aceite azul.

Método General 2A

A una solución de tetraacetato de plomo (1 equiv.) en DCM (5 vol) a 0 °C se añadió una solución de la oxima (1 equiv.) en DCM (5 vol) gota a gota. Un color azul apareció gradualmente al añadir la solución de oxima. Cuando la adición se completó (aproximadamente 1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante unas 2-3 horas adicionales o hasta la terminación de la reacción (monitorizada por TLC y HPLC). La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto acetoxi-1-nitroso el cual se purificó, por cromatografía en columna de sílice usando mezclas del disolvente apropiado como el eluyente para proporcionar el producto.

Método General 3



Una solución de una oxima de en DCM se añadió gota a gota a una solución de tetraacetato de plomo y un ácido en DCM a 0 °C. Un color azul apareció gradualmente al añadir la solución de oxima. Cuando la adición se completó (aproximadamente 1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante unas 2-3 horas adicionales o hasta la terminación de la reacción. La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto nitroso bruto, el cual se purificó, por ejemplo por cromatografía en columna en gel de sílice con pentano/éter como el eluyente para proporcionar el compuesto purificado como un aceite azul.

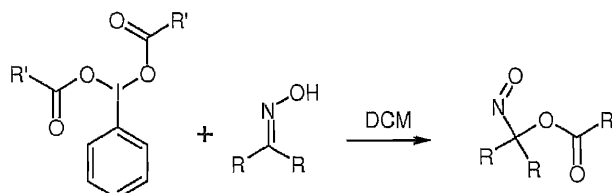
Método General 3A

A una solución de tetraacetato de plomo (1 equiv.) y un ácido (10 equiv.) en DCM (7 vol) a 0 °C, se añadió una solución de una oxima (1 equiv.) en DCM (3 vol) gota a gota. Un color azul apareció gradualmente al añadir la solución de oxima. Cuando la adición se completó (aproximadamente 1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante unas 2-3 horas adicionales o hasta la terminación de la

reacción (monitorizada por TLC y HPLC). La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto aciloxi-1-nitroso bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas del disolvente apropiado como el eluyente para proporcionar el producto.

5

Método General 4



- 10 A una solución de bis(aciloxi)yodobenceno (que puede sintetizarse de acuerdo con el método descrito en Org. Lett. 2004, 3613-3615) en DCM enfriado a 0 °C, se añade una solución de una oxima en DCM. Después de aproximadamente 2 horas o hasta la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó, por ejemplo por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM como el eluyente, para proporcionar el compuesto purificado como un aceite azul.

15

Método General 4A

- A una solución de bis(aciloxi)yodobenceno (1 equiv.) (sintetizada de acuerdo con el método descrito en Org. Lett. 2004, 3613-3615) en DCM (10 vol) enfriada a 0 °C, se añadió una solución de una oxima (1 equiv.) en DCM (1 vol). El progreso de la reacción se monitoriza por TLC y LC-EM y en terminación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas del disolvente apropiado como el eluyente para proporcionar el producto.

Métodos para Usar los Compuestos y las Composiciones

25

Los compuestos y las composiciones en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir el inicio y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia de nitroxilo.

30

La invención se refiere a métodos para administrar a un individuo (que incluye un individuo identificado por necesitar el tratamiento) una cantidad eficaz de un compuesto para producir un efecto deseado. La identificación de un sujeto en necesidad del tratamiento puede estar en el juicio de un médico, empleado clínico, personal responsable de emergencia u otro profesional del cuidado de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por una prueba o método de diagnóstico).

35

Una realización proporciona un método para modular (que incluye aumentar) niveles de nitroxilo *in vivo* en un individuo en necesidad del mismo, comprendiendo el método administrar al individuo un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un individuo está en necesidad de modulación de nitroxilo si tiene o se sospecha que tiene o está en riesgo de tener o desarrollar una enfermedad o afección que es sensible a la terapia de nitroxilo.

40

Las enfermedades o afecciones particulares incluyen enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca o condiciones y enfermedades o afecciones que implican o puede implicar isquemia/lesión por reperusión y cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, pancreático, de próstata y colorrectal. Estos métodos se describen en mayor detalle a continuación.

45

Se abarcan por la invención composiciones que comprenden un compuesto que dona nitroxilo de la invención. Sin embargo, los métodos descritos pueden usar más de un compuesto que dona nitroxilo; por ejemplo, los métodos pueden emplear sal de Angeli y un compuesto donador de nitroxilo de la presente invención o dos o más compuestos donadores de nitroxilo de la presente invención, los cuales pueden administrarse juntos o secuencialmente.

50

Enfermedades Cardiovasculares

55

La invención se refiere a métodos para tratar enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto donador de nitroxilo a un individuo en necesidad del mismo. Los métodos proporcionados para tratar una enfermedad cardiovascular, tal como insuficiencia cardíaca, en un individuo en necesidad del mismo administrando al individuo un compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas detalladas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a métodos para administrar dosis terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto donante de nitroxilo en combinación con al menos algún otro agente inotrópico positivo a un individuo en necesidad del

60

mismo. La invención también se refiere a métodos para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que dona nitroxilo a un individuo que está recibiendo terapia beta-antagonista y el cual está experimentando insuficiencia cardíaca. La invención también se refiere a métodos para administrar compuestos de la invención en combinación con agonistas beta-adrenérgicos para tratar insuficiencia cardíaca. Tales agonistas incluyen dopamina, dobutamina e isoproterenol, y análogos y derivados de tales compuestos. La invención también se refiere a métodos para administrar donadores de nitroxilo a individuos que reciben tratamiento con agentes beta-antagonizantes tal como propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol, y carvedilol. La invención también se refiere a métodos para tratar clasificaciones específicas de insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de Clase III e insuficiencia cardíaca aguda.

La invención también se refiere a un método para tratar insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), que incluye insuficiencia cardíaca congestiva aguda, administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto que dona nitroxilo a un individuo en necesidad del mismo, cuyo individuo puede estar experimentando una insuficiencia cardíaca. La invención también se refiere a un método para tratar CHF administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto que dona nitroxilo en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro agente inotrópico positivo a un individuo en necesidad del mismo, cuyo individuo puede experimentar insuficiencia cardíaca. En una variación, el otro inótropo positivo es un agonista beta-adrenérgico, tal como dobutamina. La administración combinada de un donador de nitroxilo y al menos algún otro agente inotrópico positivo que comprende administrar al donador nitroxilo ya sea secuencialmente con otro agente inotrópico positivo por ejemplo, el tratamiento con al menos un primer agente y después el segundo agente, o administrar ambos agentes en sustancialmente el mismo tiempo, en el que existe una superposición realizando la administración. Con la administración secuencial, un individuo se expone a los agentes a diferentes tiempos, siempre que alguna cantidad del primer agente, la cual es suficiente para ser terapéuticamente efectiva en combinación con el segundo agente, permanezca en el sujeto cuando el otro agente se administra. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede implicar la administración de los agentes en la misma dosis, tal como una dosis físicamente mezclada, o en dosis separadas administradas al mismo tiempo.

En una realización particular, se administra un donador de nitroxilo a un individuo que ha experimentado insuficiencia cardíaca que recibe terapia beta-antagonista. Un beta-antagonista (también conocida como beta bloqueante) incluye cualquier compuesto que actúa eficazmente como un antagonista en un receptor beta adrenérgico del sujeto y proporciona resultados terapéuticos o farmacéuticos deseados, tales como tono vascular y/o frecuencia cardíaca disminuidos. Un sujeto el cual está recibiendo terapia de beta-antagonista es cualquier sujeto a quien se le ha administrado beta-antagonista, y a quien la beta-antagonista continúa actuando como un antagonista en los receptores beta-adrenérgicos en el sujeto. Una determinación de si un sujeto ha recibido terapia de beta bloqueante puede hacerse examinando la historia médica del sujeto. En otras realizaciones, el sujeto se selecciona por la presencia de agentes de bloqueo beta por pruebas químicas, tal como cromatografía líquida de alta velocidad como se describe en Thevis *et al.*, Biomed. Chromatogr., 15:393-402 (2001).

La administración de un compuesto que dona nitroxilo ya sea solo, o en combinación con un agente inotrópico positivo, o a un sujeto que recibe terapia beta-antagonista, se usa para tratar la insuficiencia cardíaca de todas las clasificaciones. Un compuesto que dona nitroxilo puede usarse para tratar insuficiencia cardíaca crónica de etapa temprana, tal como insuficiencia cardíaca de Clase II. Alternativamente puede usarse un compuesto que dona nitroxilo en combinación con un agente inotrópico positivo, tal como isoproterenol para tratar insuficiencia cardíaca de Clase IV. Alternativamente de nuevo, puede usarse un compuesto que dona nitroxilo en combinación con otro agente inotrópico positivo, tal como isoproterenol para tratar insuficiencia cardíaca aguda. Cuando se usa un donador de nitroxilo para tratar insuficiencia cardíaca de etapa temprana, la dosis administrada es menor que la usada para tratar la insuficiencia cardíaca aguda. En otros casos, la dosis es la misma usada para tratar insuficiencia cardíaca aguda.

La invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades o afecciones cardiovasculares que son sensibles a terapia de nitroxilo, que incluyen obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, presión sanguínea alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitos, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, que incluye pero no se limita a insuficiencia cardíaca congestiva tal como insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca descompensada aguda. La invención también se refiere a métodos para tratar otras enfermedades o afecciones cardiovasculares, tales como métodos para tratar hipertensión pulmonar o hipertrofia cardíaca. Los métodos emplean un compuesto que dona nitroxilo solo o en combinación con otro agente inotrópico positivo, el cual puede en un aspecto ser otro compuesto que dona nitroxilo.

Isquemia/Lesión por Reperusión

La invención se refiere a métodos para tratar o prevenir o proteger contra la isquemia/lesión por reperusión. En particular, los compuestos de la invención son beneficiosos para individuos en riesgo de un evento isquémico. De esta forma, la invención se refiere a un método para prevenir o reducir la lesión asociada a isquemia/reperusión

administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto que dona nitroxilo a un individuo, preferentemente antes del inicio de la isquemia. La invención se refiere a métodos para tratar isquemia/lesión por reperfusión en un individuo en necesidad del mismo administrando al individuo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas detalladas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto de la invención puede administrarse a un individuo después de la isquemia pero antes de la reperfusión. Un compuesto de la invención también puede administrarse después de isquemia/reperfusión, pero en donde la administración protege contra lesión adicional. La invención también se refiere a un método en el que se demuestra que el individuo está en riesgo de un evento isquémico. La invención también se refiere a un método para administrar un compuesto que dona nitroxilo a un órgano que ha de trasplantarse, en una cantidad eficaz para reducir la isquemia/lesión por reperfusión a los tejidos del órgano en reperfusión en el receptor del órgano trasplantado.

De esta forma pueden usarse donadores de nitroxilo de la invención en métodos para prevenir o reducir lesión asociada con isquemia/reperfusión futuras. Por ejemplo, la administración de un donador de nitroxilo antes del inicio de isquemia puede reducir la necrosis del tejido (el tamaño del infarto) en tejidos en riesgo. En sujetos vivos, esto se puede lograr administrando una cantidad eficaz de un compuesto que dona nitroxilo a un individuo antes del inicio de la isquemia. En órganos a trasplantarse, esto se logra poniendo en contacto al órgano con un donador de nitroxilo antes de la reperfusión del órgano en el receptor de trasplante. También pueden usarse en los métodos descritos composiciones que comprenden no más de un compuesto que dona nitroxilo, por ejemplo, sal de Angeli y un derivado nitroso de la presente invención o dos o más derivados nitrosos de la presente invención. También puede usarse el compuesto que dona nitroxilo en combinación con otras clases de agentes terapéuticos que se diseñan para minimizar la lesión isquémica, tales como beta bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, terapia antiplaquetas u otras intervenciones para proteger el miocardio en individuos con enfermedad de la arteria coronaria.

Un método para administrar un donador de nitroxilo a sujetos vivos incluye la administración del compuesto que dona nitroxilo antes del inicio de isquemia. Esto se refiere únicamente al inicio de cada caso de isquemia y no impediría el desempeño del método con sujetos quienes han tenido eventos isquémicos anteriores, es decir, el método también contempla administración de compuestos que donan nitroxilo a un sujeto quien ha tenido un evento isquémico en el pasado.

Los individuos que pueden seleccionarse son aquellos que están en riesgo de un primer evento isquémico o posteriores. Los ejemplos incluyen individuos con hipercolesterolemia conocida, cambios EKG asociados con riesgo de isquemia, estilo de vida sedentario, evidencia angiográfica de obstrucción de la arteria coronaria parcial, evidencia ecocardiográfica de lesión al miocardio o cualquier otra evidencia de un riesgo para un futuro evento isquémico o adicional (por ejemplo, un evento isquémico miocárdico, tal como un infarto al miocardio (MI), o una isquemia neurovascular tal como un accidente cerebrovascular CVA). En ejemplos particulares de los métodos, los individuos se seleccionan para tratamiento que están en riesgo de isquemia futura, pero quienes no han presentado evidencia de isquemia (tal como cambios electrocardiográficos asociados con isquemia (por ejemplo, elevaciones o depresiones en segmento ST u ondas T en un contexto clínico apropiado), CKMB elevado, o evidencia clínica de isquemia tal como dolor opresivo en el pecho sub-esternal o dolor de brazo, falta de respiración y/o diaforesis). El compuesto que dona nitroxilo también puede administrarse antes de los procedimientos en los cuales puede ocurrir isquemia miocárdica, por ejemplo una angioplastia o cirugía (tal como una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria). La invención también se refiere a un método para administrar un compuesto que dona nitroxilo a un individuo que ha demostrado riesgo de un evento isquémico. La selección de un individuo con este estado puede realizarse por una diversidad de métodos, algunos de los cuales se señalan posteriormente. Por ejemplo, un individuo con uno de más EKG anormales no está asociado con isquemia activa, antes de la historia de infarto al miocardio, colesterol sérico elevado, etc., puede estar en riesgo de un evento isquémico. De esta forma, un individuo en riesgo puede seleccionarse por prueba física o evocando la potencial historia médica del sujeto para determinar si el sujeto tiene cualquier indicación de riesgo para un evento isquémico. Si se demuestra el riesgo basándose en las indicaciones analizadas anteriormente, o cualquiera de las otras indicaciones que un experto en la técnica puede apreciar, entonces el individuo puede considerarse que está en riesgo demostrado para un evento isquémico.

La isquemia/reperfusión puede dañar tejidos diferentes a aquellos del miocardio y la invención abarca métodos para tratar o prevenir estos daños. En una variación, el método encuentra uso reduciendo la lesión de isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, intestinos, riñón, intestino o en cualquier otro tejido. Los métodos implican preferentemente la administración de un donador de nitroxilo a un individuo en riesgo de tal lesión. Seleccionar a una persona en riesgo para isquemia no miocárdica puede incluir una determinación de los indicadores usados para valorar el riesgo de isquemia miocárdica. Sin embargo, otros factores pueden indicar un riesgo para isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes de cirugía a menudo experimentan isquemia relacionada a cirugía. De esta forma, las personas programadas para cirugía pueden considerarse en riesgo para un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para ictus (o un subconjunto de estos factores de riesgo) pueden demostrar un riesgo al sujeto para isquemia del tejido del cerebro; hipertensión, fumador de cigarro, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquémico temporal, fibrilación atrial, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio pasado, disfunción del ventrículo izquierdo con trombo mural y estenosis mitral. Ingall, "Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention," *Postgrad. Med.*, 107(6):34-50 (2000). Además, complicaciones de diarrea infecciosa no tratada en personas mayores puede incluir isquemia miocárdica, renal, cerebrovascular e

intestinal. Slotwiner-Nie & Brandt, "Infectious diarrhea in the elderly," Gastroenterol. Clin. N. Am., 30(3):625-635 (2001). Alternativamente, los individuos pueden seleccionarse basándose en factores de riesgo para enfermedad del intestino, riñón o hígado isquémico. Por ejemplo, el tratamiento se iniciaría en sujetos mayores en riesgo de episodios hipotensores (tales como pérdida de sangre en cirugía). Así, estos sujetos que se presentan con esta indicación pueden considerarse en riesgo de un evento isquémico. La invención también se refiere a un método para administrar un compuesto que dona nitroxilo de la invención a un individuo el cual tiene cualquiera de una o más de las condiciones listadas en el presente documento, tal como diabetes mellitus o hipertensión. Otras condiciones que pueden resultar en isquemia tal como malformación arteriovenosa cerebral pueden considerarse para demostrar el riesgo de un evento isquémico.

El método para administrar nitroxilo a órganos a trasplantarse incluye administración de nitroxilo antes de retirar el órgano del donante, por ejemplo a través de las cánulas de perfusión usadas en el proceso de retirada del órgano. Si el donante del órgano es un donante viviente, por ejemplo un donante de riñón, el donador de nitroxilo puede administrarse al donante del órgano como se describe anteriormente para un sujeto en riesgo de un evento isquémico. En otros casos, el donador de nitroxilo puede ser administrado almacenando el órgano en una solución que comprende el donador de nitroxilo. Por ejemplo, el donador de nitroxilo puede estar incluido en la solución de preservación del órgano, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin "UW", la cual es una solución que comprende almidón de hidroxietilo sustancialmente libre de etilenglicol, etilen clorohidrina y acetona (véase, Patente de EE.UU. No. 4.798.824).

Cáncer

La invención se refiere a métodos para tratar cáncer administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto donador de nitroxilo a un individuo que tiene o quién se sospecha que tiene una enfermedad cancerígena, por ejemplo, cáncer. La invención también se refiere a métodos para tratar cáncer administrando una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto donador de nitroxilo en combinación con al menos otro agente anti-cancerígeno a un individuo que tiene cáncer. Los métodos proporcionados para tratar cáncer en un individuo en necesidad del mismo administrando al individuo un compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas detalladas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los cánceres que pueden tratarse incluyen: cánceres de cabeza y cuello los cuales incluyen tumores de la cabeza, cuello, cavidad nasal, seno paranasal, nasofaríngeo, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivares y paragangliomas; cánceres del hígado y tracto biliar, carcinoma particularmente hepatocelular; cánceres intestinales, cáncer particularmente colorrectal; cáncer de ovario; cáncer de pulmón no microcítico y microcítico; sarcomas de cáncer de mama, tal como fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rabdomiosarcoma embrionario, leiomiomasarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma y sarcoma de la parte blanda alveolar; neoplasmas del sistema nervioso central, particularmente cáncer de cerebro; linfomas tales como linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmacitoide, linfoma folicular, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de célula de manto, linfoma de célula grande de genealogía B, linfoma de Burkitt y linfoma de célula grande anaplásica de célula T. El método para tratar tales enfermedades comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de este a un sujeto. El método puede repetirse cuando sea necesario.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes anti-cancerígenos o citotóxicos, que incluyen agentes de alquilación, inhibidores angiogénicos, anti-metabolitos, desdobladores de ADN, reticuladores de ADN, intercaladores de ADN, aglutinantes de ranura menor de ADN, enedinas, inhibidores de proteína 90 de choque térmico, inhibidores de histona diacetilasa, estabilizadores de microtubo, análogos de nucleósido (purina o pirimidina), inhibidores de exportación nuclear, inhibidores de proteasoma, inhibidores de topoisomerasa (I o II) inhibidores de tirosina quinasa. Los agentes anti-cancerígenos o citotóxicos específicos incluyen beta-lapacona, ansamitocina P3, auristatina, bicalutamida, bleomicina, bleomicina, bortezomib, busulfan, caliqueamicina, calistatina A, camptotecina, capecitabina, cisplatina, criptoficinas, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, duocarmicina, dinemicina A, etopósido, floxuridina, floxuridina, fludarabina, fluoruracilo, gefitinib, gemcitabina, hidroxiurea, imatinib, interferonas, interleucinas, irinotecano, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, espongestatinas, ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA), tiotepa, topotecano, tricoestatina A, vinblastina, vincristina y vindesina.

Composiciones Farmacéuticas, Formas de Dosificación y Regímenes de tratamiento

También se incluyen composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquiera de los métodos pueden emplear los compuestos de la invención como una composición farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéuticamente aceptable incluye uno o más de los compuestos de la invención junto con un excipiente farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellos para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intracardiaca, intradérmica, transdérmica e intra-tumoral).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente. Los excipientes que pueden usarse incluyen vehículo, agentes activos de superficie, espesantes o agentes emulsionantes, aglutinantes sólidos, auxiliares de dispersión o suspensión, colorantes, agentes saborizantes, recubrimientos, agentes desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos y combinaciones de los mismos. La selección y el uso de excipientes adecuados se enseña en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21 ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2005), la descripción la cual se incorpora en el presente documento para referencia.

Los compuestos o composiciones pueden prepararse como cualquier forma de dosificación disponible. También se pretenden formas de dosificación unitarias, las cuales incluyen unidades discretas del compuesto o composición tal como cápsulas, saquillos o comprimidos cada una que contiene una cantidad predeterminada del compuesto; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite, o envasado en liposomas y como un bolo o similares.

Un comprimido que contiene el compuesto o composición puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulo, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo en la superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o marcarse con puntos y pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo. Se conocen en la técnica métodos para formular estas composiciones de liberación lenta o controlada de ingredientes farmacéuticamente activos, tal como aquellos en el presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, y se describen en varias Patentes de EE.UU. emitidas, algunas las cuales incluyen, pero no se limitan a, Patentes de EE.UU. N.º 4.369.174 y 4.842.866 y referencias citadas en ese documento. Se pueden usar recubrimientos para suministro de los compuestos al intestino (véase, por ejemplo, Patentes de EE.UU. N.º 6.638.534, 5.217.720 y 6.569.457 y referencias citadas en ese documento). Un experto en la materia puede reconocer que además a tabletas, pueden formularse otras formas de dosificación para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo. Estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, granulaciones y cápsulas gel.

Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen grageas, que comprenden los ingredientes en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosa y no acuosa las cuales pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos los cuales pasan la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis única o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelamiento (liofilizado) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. En una variación, la composición acuosa es ácida, que tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.

Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

La administración de los compuestos o composiciones a un individuo puede implicar exposición sistémica o puede ser de administración local, tal como cuando un compuesto o composición es para administrarse en el sitio de interés. Varias técnicas pueden usarse para proporcionar las composiciones objeto en el sitio de interés, tal como a través de inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel plurónico, tallos, polímeros de liberación sostenida del fármaco y otros dispositivos los cuales se proporcionan para acceso interno. Donde un órgano o tejido es accesible debido a la retirada del paciente, tal órgano o tejido puede bañarse en un medio que contiene las composiciones objeto, las composiciones objeto pueden untarse en el órgano, o pueden aplicarse de cualquier forma conveniente. Los métodos de la invención abarcan administración de los compuestos a un órgano a donarse (tal como para prevenir lesión por reperusión/isquemia). Por lo tanto, los órganos que se retiran de un individuo para trasplantarse a otro individuo pueden bañarse en un medio que contiene o de otra forma expuestos a un compuesto o composición como se describe en el presente documento.

Los compuestos de la invención, tal como aquellos de las fórmulas en el presente documento, pueden administrarse en cualquier cantidad de dosificación adecuada, la cual puede incluir niveles de dosificación de aproximadamente 0,0001 a 4,0 gramos una vez por día (o dosis múltiples por día en dosis divididas) para adultos. De esta forma, en ciertas realizaciones de esta invención, se administra un compuesto en el presente documento a una dosis de cualquier intervalo de dosificación en la cual el límite inferior es cualquier cantidad entre 0,1 mg/día y 400 mg/día y el límite superior del intervalo es cualquier cantidad entre 1 mg/día y 4000 mg/día (por ejemplo, 5 mg/día y 100 mg/día, 150 mg/día y 500 mg/día). En otras realizaciones, se administra un compuesto en el presente documento, a una

dosificación de cualquier intervalo de dosificación en la cual el límite inferior del intervalo es cualquier cantidad entre 0,1 mg/kg/día y 90 mg/kg/día y el límite superior del intervalo es cualquier cantidad entre 1 mg/kg/día y - 32100 mg/kg/día (por ejemplo, 0,5 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, 5 mg/kg/día y 20 mg/kg/día). El intervalo de dosificación se puede ajustar de acuerdo con las necesidades del individuo. Para intervalos prolongados de administración, se pueden usar liberación prolongada o formulaciones de depósito. La dosificación se puede proporcionar con la administración intravenosa. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse, tal como en una composición farmacéutica que es sensible a administración intravenosa, en una cantidad de entre ,01 µg/kg/min hasta aproximadamente 100 µg/kg/min o entre aproximadamente ,05 µg/kg/min hasta aproximadamente 95 µg/kg/min o entre aproximadamente ,01 µg/kg/min hasta aproximadamente 90 µg/kg/min o entre aproximadamente 1,0 µg/kg/min hasta aproximadamente 80 µg/kg/min o entre aproximadamente 10,0 µg/kg/min hasta aproximadamente 70 µg/kg/min o entre aproximadamente 20 µg/kg/min hasta aproximadamente 60 µg/kg/min o entre aproximadamente 30 µg/kg/min hasta aproximadamente 50 µg/kg/min o entre aproximadamente ,01 µg/kg/min hasta aproximadamente 1,0 µg/kg/min o entre aproximadamente ,01 µg/kg/min hasta aproximadamente 10 µg/kg/min o entre aproximadamente 0,1 µg/kg/min hasta aproximadamente 1,0 µg/kg/min o entre aproximadamente 0,1 µg/kg/min hasta aproximadamente 10 µg/kg/min o entre aproximadamente 1,0 µg/kg/min hasta aproximadamente 5 µg/kg/min o entre aproximadamente 10 µg/kg/min hasta aproximadamente 100 µg/kg/min o entre aproximadamente 80 µg/kg/min hasta aproximadamente 90 µg/kg/min. En una variación, el compuesto es administrado a un individuo, tal como en una composición farmacéutica que es sensible a administración intravenosa, en una cantidad de al menos aproximadamente ,01 µg/kg/min o al menos aproximadamente ,05 µg/kg/min o al menos aproximadamente 0,1 µg/kg/min o al menos aproximadamente 0,15 µg/kg/min o al menos aproximadamente 0,25 µg/kg/min o al menos aproximadamente 0,5 µg/kg/min o al menos aproximadamente 1,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 1,5 µg/kg/min o al menos aproximadamente 5,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 10,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 20,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 30,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 40,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 50,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 60,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 70,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 80,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 90,0 µg/kg/min o al menos aproximadamente 100,0 µg/kg/min o mayor. En otra variación, el compuesto se administra a un individuo, tal como en una composición farmacéutica que es sensible a administración intravenosa, en una cantidad de menos que aproximadamente 100,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 90,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 80,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 70,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 60,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 50,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 40,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 30,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 20,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 10,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 5,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 2,5 µg/kg/min o menos que aproximadamente 1,0 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,5 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,05 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,15 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,1 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,05 µg/kg/min o menos que aproximadamente 0,01 µg/kg/min.

La invención se refiere además a kits que comprenden uno o más compuestos como se describe en el presente documento. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento e instrucciones para el uso. Los compuestos pueden formularse en cualquier forma aceptable. Los kits pueden usarse para cualquiera de uno o más de los usos descritos en el presente documento, y, por lo tanto, pueden contener instrucciones para uno cualquiera o más de los usos descritos (por ejemplo, tratar y/o prevenir y/o retrasar el inicio y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a terapia de nitroxilo, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, lesión por perfusión/isquemia o cáncer).

Los kits generalmente comprenden envases adecuados. Los kits pueden comprender uno o más contenedores que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento. Cada componente (si existe más de un componente) puede envasarse en contenedores separados o algunos componentes pueden ser combinados en un contenedor en donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permiten.

Los kits pueden opcionalmente incluir una serie de instrucciones, generalmente instrucciones escritas, a través de medio de almacenaje electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contiene instrucciones que también son aceptables, que se refieren al uso de los componentes de los métodos de la presente invención (por ejemplo, tratar, prevenir y/o retrasar el inicio y/o el desarrollo de la enfermedad cardíaca o lesión por perfusión/isquemia). Las instrucciones incluidas con el kit generalmente incluyen información de los componentes y su administración a un individuo.

Ejemplos

La práctica de la presente invención puede entenderse además por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan por medio de ilustración y no de limitación. Los ejemplos marcados con * son Ejemplos de Referencia.

Todas las RMN se registraron en uno de los siguientes instrumentos; espectrómetro Bruker AVANCE 400MHz, Bruker 250 o Bruker 360 que operan a temperatura de sonda ambiente usando un bloqueo de deuterio interno. Se informan cambios químicos en partes por millón (ppm) a frecuencia baja en relación a tetrametilsilano (TMS). Se

usan abreviaturas convencionales todo el tiempo (s: singlete; s a: singlete amplio; d: doblete; dd: doblete de dobletes; t: triplete; q: cuartete; quin: quintete; m: multiplete). Se informan las constantes de acoplamiento en Hercios (Hz).

5 Ejemplo 1 - Síntesis de intermedios de oxima

Se prepararon las siguientes oximas de acuerdo con el Método General 1:

Ejemplo 1A

10 Oxima de tetrahidro-piran-4-ona: A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,53 g, 22 mmol) en acetonitrilo: agua (10 ml:5 ml) a temperatura ambiente se añadió acetato de sodio (1,8g, 22 mmol) y tetrahidro-piran-4-ona (2,0 g, 20 mmol) con agitación. Después de 3 horas los disolventes se retiraron al vacío y la reacción se inactivó con solución de carbonato de potasio (10 ml). Los orgánicos se extrajeron en DCM (3 x 50 ml), se combinaron, se
15 secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar oxima de tetrahidro-piran-4-ona sin necesidad de purificación adicional (1,72 g, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (360 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (1H, s), 3,67 (2H, t, 5,7Hz), 3,60 (2H, t, 5,9Hz), 2,48 (2H, t, 5,9Hz), 2,23 (2H, t, 5,7Hz).

Ejemplo 1B*

20 Oxima de 1-metil-piperidin-4-ona se preparó a partir de 1-metil-piperidin-4-ona y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (1H, s), 2,45 (2H, t, 6,1Hz), 2,38 (2H, t, 5,9Hz), 2,31 (2H, t, J=6,0Hz), 2,20 (2H, t, 6,4Hz), 2,18 (3H, s).

25 Ejemplo 1C*

Oxima de 1-acetil-piperidin-4-ona se preparó a partir de 1-acetil-piperidin-4-ona e hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (1H, d, 3,2Hz), 3,43 - 3,56 (4H, m), 2,48 - 2,56 (1H, m), 2,42 (1H, t, 6,2Hz), 2,29 - 2,34 (1H, m), 2,17 - 2,26 (1H, m), 2,03 (3H, d, 4,2Hz).

30 Ejemplo 1D*

Oxima de 1-Benzoil-piperidin-4-ona se preparó a partir de 1-Benzoil-piperidin-4-ona y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (1H, s a), 7,29 - 7,54 (5H, m), 3,49 - 3,81 (4H, m), 2,44 - 2,66 (2H, m), 2,17 - 2,42 (2H, m).

Ejemplo 1E*

40 Oxima de 1,3-Dietoxi-propan-2-ona se preparó a partir de 1,3-dietoxi-propan-2-ona y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (1H, s), 4,18 (2H, s), 3,96 (2H, s), 3,41 (4 H, quin, 7,0Hz), 1,10 (6H, q, 7,1Hz).

Ejemplo 1F*

45 Oxima de 1,2,2,6,6-Pentametil-piperidin-4-ona se preparó a partir de 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ona y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,52 (2H, s), 2,28 (3H, s), 2,21 (2H, s), 1,12 (6H, s), 1,11 (6H, s).

Ejemplo 1G*

50 ({8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilidina}amino)ol se preparó a partir de tropinona y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,20 - 3,42 (2H, m), 2,90 - 3,10 (1H, m), 2,59 (1H, dd, 15,0, 3,4Hz), 2,39 (3H, s), 2,08 - 2,29 (2H, m), 1,91 - 2,08 (2H, m), 1,41 - 1,72 (2H, m).

55 Ejemplo 1H*

Acetato de 3-(Acetiloxi)-2-(hidroxiimino)propilo se preparó a partir de acetato de 3-(acetiloxi)-2-oxopropilo (Tetrahedron Lett., 2001; 3331 - 3334) y clorhidrato de hidroxilamina usando las condiciones del Método General 1. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,32 (1H, s a), 5,02 (2H, s), 4,75 (2H, s), 2,11 (3H, s), 2,10 (3H, s).

60 Ejemplo 2 - Preparación de acetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

Acetato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó de acuerdo con el Método General 2. Una solución de oxima de tetrahidro-piran-4-ona (3,0 g, 26,1 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota a una solución de tetraacetato de plomo (11,57 g, 26,1 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Gradualmente apareció un color azul en adición de la solución de oxima. Al completarse la adición (1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la

agitación se continuó durante unas 2-3 horas adicionales. La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo el cual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de pentano:EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite azul en un 56 % de rendimiento. RMN ¹H(250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,84 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,71 (2H, m), 4,03 (2H, m).

Ejemplo 3 - Preparación de acetato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Acetato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona y tetraacetato de plomo usando condiciones del Método General 2. RMN ¹H (400MHz, cloroformo- d) δ 2,86 - 2,91 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,29 (2H, s), 2,27 (2H, t, 2,2Hz), 2,22 (3H, s), 1,85-1,91 (2H, m).

Ejemplo 4 - Preparación de acetato de 1-acetil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Acetato de 1-Acetil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-acetil-piperidin-4-ona y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-J) δ 4,51 (1H, ddd, 9,8, 8,3, 4,4Hz), 3,87 (1H, ddd, 10,0, 8,7, 5,0Hz), 3,41 (1H, dd, 11,5, 3,2Hz), 3,05 (1H, dd, 13,4, 7,8Hz), 2,26 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,10 - 2,18 (1H, m), 1,94- 2,02 (2H, m), 1,81-1,90 (1H, m).

Ejemplo 5 - Preparación de acetato de 1,3-dietoxi-2-nitrosopropan-2-ilo *

Acetato de 1,3-Dietoxi-2-nitrosopropan-2-ilo se preparó a partir de oxima de 1,3-dietoxi-propan-2-ona y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ 4,09 (4H, q), 3,16 - 3,68 (4H, m), 2,17 (3H, s), 1,06 (6H, t).

Ejemplo 6 - Preparación de acetato de 3-nitrosotetrahidrotiofen-3-ilo*

Acetato de 3-Nitrosotetrahidrotiofen-3-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidrotiofen-3-ona y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,69 (1H, d, 13,2Hz), 3,11 (1H, d, 13,2Hz), 2,99 - 3,05 (2H, m), 2,50 - 2,61 (1H, m), 2,22 - 2,29 (1H, m), 2,22 (3H, s).

Ejemplo 7 - Preparación de acetato de 1-Benzoi-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Acetato de 1-Benzoi-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-Benzoi-piperidin-4-ona y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 - 7,48 (5H, m), 4,40 - 4,86 (1H, m), 3,63 - 4,13 (1H, m), 3,14 - 3,52 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,05 - 2,19 (2H, m), 1,80 - 2,04 (2H, m).

Ejemplo 8 - Preparación de acetato de 1,2,2,6,6-pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Acetato de 1,2,2,6,6-Pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ona y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,43 (3H, s), 2,29 - 2,40 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,81 (2H, d, 13,9Hz), 1,28 (6H, s), 1,23 (6H, s).

Ejemplo 9 - Preparación de triacetato de 2-nitrosopropan-1,2,3-triilo*

Triacetato de 2-Nitrosopropan-1,2,3-triilo se preparó a partir de acetato de 3-(acetiloxi)-2-(hidroxiimino)propilo y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (250MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,50 - 4,92 (4 H, m), 2,21 (3H, s), 2,06 (6H, s).

Ejemplo 10 - Preparación de acetato de 8-metil-3-nitroso-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo*

Acetato de 8-Metil-3-nitroso-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo se preparó a partir de ({8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iliden}amino)ol y tetraacetato de plomo usando las condiciones del Método General 2. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,49 - 3,55 (2H, m), 2,63 (2H, d, 15,3Hz), 2,50 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,12 - 2,19 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,92 - 2,01 (2H, m), 1,79 - 1,88 (2H, m).

Ejemplo 11 - Preparación de 2,4-diclorobenzoato de 1-nitrosociclohexilo*

2,4-diclorobenzoato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó de acuerdo con el Método General 3. Una solución de oxima de ciclohexanona (2,66 g, 23,5 mmol) en DCM (50ml) se añadió gota a gota a una solución de tetraacetato de plomo (10,42 g, 23,5 mmol) y ácido 2,4-diclorobenzoico (45,0 g, 235 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C. Gradualmente apareció un color azul al añadir la solución de oxima. Al completarse la adición (1 hora) la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó unas 2-3 horas adicionales. La reacción se inactivó por la adición de agua, las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 2,4-diclorobenzoato de 1-nitrosociclohexilo el cual se purificó por cromatografía en columna en gel de

sílice con hexano:EtOAc como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite azul en un 9 % de rendimiento. d_H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (1H, d, 8,4Hz), 7,85 (1H, d, 2,0Hz), 7,64 (1H, dd, 8,4, 2,0Hz), 2,03 - 2,12 (2H, m), 1,38 - 1,93 (8H, m).

5 **Ejemplo 12 - Preparación de isobutirato de 1-nitrosociclohexilo***

Isobutirato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y ácido isobutírico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (400MHz, cloroformo- d) δ 2,68 - 2,79 (1H, sept, 7,0Hz), 1,71 - 1,93 (8H, m), 1,48 - 1,62 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,27 (3H, s).

10 **Ejemplo 13 - Preparación de isobutirato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo***

Isobutirato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido isobutírico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 2,82 - 2,94 (2H, m), 2,65 (1H, sept, 7,0Hz), 2,36 (3H, s), 2,23 - 2,35 (4H, m), 1,83 - 1,92 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,27 (3H, s).

15 **Ejemplo 14A - Preparación de 2,4-difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo***

2,4-difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido 2,4-difluorobenzoico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (2H, dd, 7,5, 2,3Hz), 7,09 (1H, tt, 8,6, 2,4Hz), 2,98 (2H, dt, 11,7, 3,6Hz), 2,32 - 2,50 (7H, m), 2,04 (2H, dd, 14,2, 2,7Hz).

25 **Ejemplo 14B - Preparación de 3,5-difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo***

3,5-difluorobenzoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido 3,5-difluorobenzoico usando las condiciones del Método General 3.

30 **Ejemplo 15 - Preparación de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de 1-nitrosociclohexilo***

2-cloro-2,2-difluoroacetato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (250 MHz, cloroformo- d) δ 2,13 - 2,42 (3H, m), 1,79 - 1,99 (4H, m), 1,51 - 1,74 (3H, m).

35 **Ejemplo 16 - Preparación de 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de 1-nitrosociclohexilo***

4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó a partir de ciclohexanona oxima, tetraacetato de plomo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (250 MHz, cloroformo- d) δ 2,69 - 2,92 (1H, m), 2,69 - 2,92 (1H, m), 2,47 (1H, d, 6,5Hz), 1,71 - 2,05 (4H, m), 1,42 - 1,63 (2H, m), 1,27 (3H, d, 6,9Hz), 1,10 - 1,39 (2H, m), 0,87 (1H, d, 7,0Hz), 0,78 - 0,99 (1H, m).

40 **Ejemplo 17 - Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo**

2,2,2-trifluoroacetato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido trifluoroacético usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (250 MHz, cloroformo- d) δ 4,18 (2 H, m), 3,75 (2 H, m), 2,53 (2 H, m), 1,92 (2 H, m).

45 **Ejemplo 18 - Preparación de 3,3,3-trifluoropropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo**

3,3,3-trifluoropropanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido 3,3,3-trifluoropropiónico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (360 MHz, cloroformo- d) δ 3,94 - 4,17 (2H, m), 3,54 - 3,79 (2H, m), 3,37 (2H, q), 2,23 - 2,43 (2H, m), 1,65 - 1,96 (2H, m).

50 **Ejemplo 19 - Preparación de 4,4,4-trifluorobutanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo**

4,4,4-trifluorobutanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido 4,4,4-trifluorobutírico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (250 MHz, cloroformo- d) δ 3,91 - 4,19 (2H, m), 3,48 - 3,83 (2H, m), 2,71 - 2,94 (2H, m), 2,36 - 2,67 (2H, m), 2,15 - 2,34 (2H, m), 1,63 - 1,96 (2H, m).

55 **Ejemplo 20 - Preparación de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de 1-nitrosociclohexilo***

2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y ácido pentafluoropropiónico usando las condiciones del Método General 3. RMN 1H (360 MHz, cloroformo- d) δ 2,35 - 2,31 (2H, m), 1,77 - 2,00 (4H, m), 1,49 - 1,72 (4H, m).

Ejemplo 21 - Preparación de 2-cianoacetato de 1-nitrosociclohexilo*

2-cianoacetato de 1-Nitrosociclohexilo se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y ácido cianoacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ 3,62 (2H, s), 2,01 - 2,21 (2H, m), 1,70 - 1,97 (5H, m), 1,41 - 1,69 (3H, m).

Ejemplo 22 - Preparación de 2,2,2-tricloroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2,2,2-tricloroacetato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido tricloroacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (360 MHz, cloroformo-d) δ 3,99 - 4,19 (2H, m), 3,61 - 3,94 (2H, m), 2,30 - 2,61 (2H, m), 1,58 - 2,03 (2H, m).

Ejemplo 23 - Preparación de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido pentafluoropropiónico usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ 4,11 - 4,30 (2H, m), 3,46 - 3,83 (2H, m), 2,45 - 2,73 (2H, m), 1,68 - 2,02 (2H, m).

Ejemplo 24 - Preparación de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-cloro-2,2-difluoroacetato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido clorodifluoroacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (360 MHz, cloroformo-d) δ 4,06 - 4,23 (2H, m), 3,52 - 3,86 (2H, m), 2,27 - 2,70 (2H, m), 1,72 - 2,07 (2H, m).

Ejemplo 25 - Preparación de 2-acetamido-3-fenilpropanoato de (S)-4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-acetamido-3-fenilpropanoato de (S)-4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido (S)-2-acetilamino-3-fenil-propiónico usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 - 7,46 (5H, m), 5,92 (1H, d, 7,3Hz), 4,93 - 5,12 (1H, m), 3,86 - 4,10 (2H, m), 3,43 - 3,68 (2H, m), 3,19 - 3,36 (2H, m), 2,06 - 2,68 (2H, m), 1,93 - 2,08 (3H, m), 1,81 - 1,93 (1H, m), 1,47 - 1,69 (1H, m).

Ejemplo 26 - Preparación de pivalato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

Pivalato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido trimetilacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (360 MHz, cloroformo-d) δ 3,91 - 4,14 (2H, m), 3,57 - 3,77 (2H, m), 2,10 - 2,29 (2H, m), 1,75 - 1,93 (2H, m), 1,34 (9H, s).

Ejemplo 27 - Preparación de 1-nitrosociclohexilfosfato dietílico*

1-nitrosociclohexilfosfato dietílico se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y fosfato dietílico usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (400 MHz, benceno-d₆) δ 3,90-4,15 (3H, m), 1,24-1,78 (10H, m), 0,88-1,10 (7H, m).

Ejemplo 28 - Preparación de 1-nitrosociclohexilfosfato dibutílico*

1-nitrosociclohexilfosfato dibutílico se preparó a partir de oxima de ciclohexanona, tetraacetato de plomo y fosfato dibutílico usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,12 - 4,21 (1H, m), 4,00 (3H, q, 6,7Hz), 1,61 - 1,79 (6H, m), 1,36 - 1,48 (5H, m), 1,25 - 1,35 (4H, m), 0,86 - 0,97 (9H, m).

Ejemplo 29 - Preparación de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilfosfato dibutílico*

1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilfosfato dibutílico se preparó a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y fosfato dibutílico usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (360 MHz, cloroformo-d) δ 4,03-4,17 (4H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 2,27-2,40 (6H, m), 2,12-2,24 (4H, m), 1,59-1,83 (6H, m), 1,38 (4H, q, 7,2Hz).

Ejemplo 30 - Preparación de pivalato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Pivalato de 1-Metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1-metilpiperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido trimetilacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 2,86 - 3,00 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,21 - 2,35 (4 H, m), 1,82 - 1,94 (2 H, m), 1,32 (9 H, s).

Ejemplo 31 - Preparación de pivalato de 1,2,2,6,6-pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Pivalato de 1,2,2,6,6-Pentametil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó a partir de oxima de 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ona, tetraacetato de plomo y ácido trimetilacético usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H

(250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,43 - 2,64 (5H, m), 2,09 (3H, s), 1,91 (2H, d, 14,2Hz), 1,39 (6H, d, 5,9Hz), 1,30 (9H, s), 1,25 (6H, d, 2.6Hz).

Ejemplo 32 - Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-Benzoil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

2,2,2-trifluoroacetato de 1-Benzoil-4-nitrosopiperidin-4-ilo se preparó de acuerdo con el Método General 4. A una solución de bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (990 mg, 2,3 mmol) en DCM (25 ml) enfriada a 0 °C, se añadió una solución de oxima de 1-Benzoil-piperidin-4-ona (500 mg, 2,3 mmol) en DCM (20ml). Después de 2 horas la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite azul en un 32 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 - 7,53 (5H, m), 4,90 - 4,64 (1H, m), 4,19 - 3,89 (1H, m), 3,49 - 3,28 (2H, m), 2,64 - 2,34 (2H, m), 2,11 - 1,84 (2H, m).

Ejemplo 33 - Preparación de 2-benzamidoacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-benzamidoacetato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(benzoilaminoacetoxi)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido benzoilaminoacético) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 - 7,28 (5H, m), 4,39 (2H, d, 5,4Hz), 4,03 (2H, m), 3,71 (2H, m), 2,18 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 34 - Preparación de 2-acetamidopropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-acetamidopropanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(2-acetilamino-propionato)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido 2-acetilamino-propiónico) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, cloroformo-d) δ 6,04 (1H, d, 6,9Hz), 4,54-4,85 (1H, m), 3,60-3,91 (4H, m), 2,68 (2H, t, 5,8Hz), 2,38 (2H, t, 5,6Hz), 2,03 (3H, s), 1,50-1,63 (3H, m).

Ejemplo 35 - Preparación de 3-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il-3-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanoato se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(3-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-propanato)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido 3-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-propiónico) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,46-4,71 (1H, m), 3,92-4,15 (2H, m), 3,62-3,84 (2H, m), 1,77-2,80 (12H, m).

Ejemplo 36 - Preparación de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilsuccinato de metilo

4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilsuccinato de metilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(metilsuccinato)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato yodobenceno y ácido metilsuccínico) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,94 - 4,12 (2H, m), 3,59 - 3,80 (5H, m), 2,79 - 2,94 (2H, m), 2,62 - 2,75 (2H, m), 2,09 - 2,30 (2H, m), 1,73 - 1,90 (2H, m).

Ejemplo 37 - Preparación de diacetato de 2-metil-2-((4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo)carbonil)propan-1,3-diilo

Diacetato de 2-metil-2-((4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo)carbonil)propan-1,3-diilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metil-propionato) yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido 3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metil-propiónico el cual a su vez se sintetizó usando el método informado en J. Am. Chem. Soc, 118, 1996, 6388-6395) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,32 (4H, s), 3,98 - 4,17 (2H, m), 3,54 - 3,74 (2H, m), 2,28 - 2,46 (2H, m), 2,13 (6H, s), 1,77 - 1,94 (2H, m), 1,40 (3H, s).

Ejemplo 38 - Preparación de 4-acetoxi-3-(acetoximetil)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

4-acetoxi-3-(acetoximetil)butanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona y bis(4-acetoxi-3-acetoximetil-butirato)yodobenceno usando las condiciones del Método General 4. Se sintetizó ácido (4-acetoxi-3-acetoximetil-butírico de acuerdo con los métodos en Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 4079-4088 and Sov. J. Bioorg. Chem. 1977, 323-324), RMN ¹H (250MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,83 (2H, m), 4,63 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,06 (6H, s).

Ejemplo 39 - Preparación de 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il) N-[(benciloxi)carbonil]aspartato de 1-metilo

4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il) N-[(benciloxi)carbonil]aspartato de 1-metilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis((S)-(+)-3-(benciloxicarbonil)-5-oxo-4-oxazolidin)yodobenceno usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 - 7,42 (4H, m), 5,73 (1H, d, 8,1Hz), 5,16 (2H, s), 4,68 - 4,74 (1H, m), 4,00 - 4,08 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,63 - 3,72 (2H, m), 3,06 - 3,26 (2H, m), 2,20 - 2,30 (2H, m), 1,75 - 1,86 (2H, m).

Ejemplo 40 - Preparación de 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il) N-(terc-butoxicarbonil)aspartato de 1-terc-butilo

4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il) N-(terc-butoxicarbonil)aspartato de 1-terc-butilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis(Boc-Asp-O^tBu)-yodobenceno usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,42 (1H, d, 7,7Hz), 4,45 - 4,53 (1H, m), 3,99 - 4,09 (2H, m), 3,68 - 3,76 (2H, m), 3,02 - 3,18 (2H, m), 2,15 - 2,30 (2H, m), 1,74 - 1,93 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 41 - Preparación de 4-(acetoxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

Bencil-4-bromobutanoato se sintetizó de acuerdo con los métodos en J. Med. Chem., 1996, 39, 5176 - 5182.

Bencil-4-(acetoxi)butanoato se sintetizó a partir de 4-bromobencilbutirato y acetato de potasio. A una solución de 4-bromobencilbutirato (1,0 g, 3,89 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió acetato de potasio (5,94 g, 7,78 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas y se monitorizó por TLC (4:1 heptano:EtOAc). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se extrajo con agua:EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló en pureza suficiente sin necesidad de purificación adicional. (0,8 g, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (250MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 - 7,41 (5H, m), 5,09 (2H, s), 4,01 (2H, t, 6,5Hz), 2,44 (2H, t, 7,3Hz), 1,97 (3H, s), 1,85 (2H, quin, 6,9Hz).

Ácido 4-Acetoxi-butírico se sintetizó a partir de 4-acetoxibencilbutirato. A una solución de 4-acetoxibencilbutirato (1g, 4,3 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió paladio en carbón mineral (50 mg, 10 % p:p) en una atmósfera de H₂. Después de 30 minutos a temperatura/presión atmosférica se observó saponificación completa del éster de bencilo. El compuesto se aisló por filtración y concentración al vacío. (0,66 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,13 (2H, t, 6,3Hz), 2,46 (2H, t, 7,3Hz), 2,06 (3H, s), 1,98 (2H, quin, 6,8Hz).

4-acetoxibutanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis(4-acetoxi-butirato)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido 4-acetoxi-butírico) y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,18 (2H, t, 6,3Hz), 4,05 (2H, dt, 4,2, 11,6Hz), 3,71 (2H, td, 2,6, 11,4Hz), 2,62 (2H, t, 7,4Hz), 2,17 - 2,27 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,01 - 2,08 (2H, m), 1,85 (2H, dd, 2,4, 14,3Hz).

Ejemplo 42 - Preparación de 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de terc-Butilo se sintetizó de acuerdo con los métodos en Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 4079-4088 y Sov. J. Bioorg. Chem. 1977, 323- 324.

Ácido 4-acetoxi-3-acetoximetil-but-2-enoico se sintetizó a partir de 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de terc-butilo. Se agitó 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de terc-butilo (1,3 g, 4,8 mmol) en una solución de TFA al 20 % en DCM (20 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló por concentración de la solución al vacío como la sal de TFA. (1 g, 4,7 mmol). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,04 (1H, t, 1,6Hz), 5,27 (2H, s), 4,78 (2H, s), 2,15 (3H, s), 2,11 (3H, s).

4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de {[4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoil]oxi}(fenil)-λ³-yodanilo (sintetizado de diacetato de yodobenceno y ácido 4-acetoxi-3-acetoximetil-but-2-enoico) y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,20 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,05 (2H, dt, 4,0, 11,6Hz), 3,74 (2H, td, 2,4, 11,4Hz), 2,19 - 2,26 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,89 (2H, d, 12,3Hz).

Ejemplo 43 - Preparación de 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]butanoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo*

Se preparó 4-(acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]butanoato de 1-metil-4-nitrosopiperidin-4-ilo a partir de oxima de 1-metil-piperidin-4-ona y bis(4-acetoxi-3-acetoximetil-butirato)yodobenceno usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250MHz, CLOROFORMO- d) δ 4,13 - 4,24 (4H, m), 2,36-2,63 (14H, m), 2,10 (3H, s), 2,88 - 2,94 (1H, m), 2,08 (3H, s), 1,92- 1,96 (1H, m).

Ejemplo 44 - Preparación de (2S,3S)-2,3,4- tris(acetiloxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

Ácido triacetil-erirónico Se sintetizó de acuerdo con el método detallado en J. Am. Chem. Soc, 1939, 61, 1720-1725.

(2S,3S)-2,3,4 tris(acetiloxi)butanoato enoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis((2S,3S)-2,3,4 tris(acetiloxi)butanoato)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido triacetil-erirónico) usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,54 - 5,58 (1H, m), 5,31 (1H, d, 4,1Hz), 4,36 - 4,47 (2H, m), 3,92 - 4,07 (2H, m), 3,57 - 3,82 (2H, m), 2,44 - 2,31 (1H, m), 2,10 - 2,27 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,84 - 1,86 (1H, m), 1,70 - 1,73 (1H, m).

Ejemplo 45 - Preparación de 2-(acetiloxi)benzoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-(acetiloxi)benzoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidro-piran-4-ona, tetraacetato de plomo y Aspirina usando las condiciones del Método General 3. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-J) δ 8,15 (1H, dd, 7,8, 1,5Hz), 7,65 (1H, td, 7,8, 1,5Hz), 7,40 (1H, t, 7,6Hz), 7,17 (1H, d, 8,1Hz), 4,08 (2H, dt, 11,6, 4,1Hz), 3,79 (2H, td, 11,5, 2,4Hz), 2,21 - 2,29 (5H, m), 1,96 - 1,99 (2H, m).

Ejemplo 46 - Preparación de 2-(acetiloxi)benzoato de 4-[(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-4-oxobutilo

4-[[2-(acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoato de bencilo se sintetizó a partir de bencil-4-bromo)butanoato, ácido 2-(acetiloxi)benzoico y carbonato de potasio. A una solución de bencil-4-bromobutanoato (0,5 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (0,28 g, 2,0 mmol) y ácido 2-(acetiloxi)benzoico (0,35 g, 1,9 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas y se monitorizó por TLC (4:1 heptano: EtOAc). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se dividió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano:EtOAc (4:1, v:v) y se aisló un aceite incoloro, claro (0,556 g, 81 % de rendimiento). RMN ¹H (250MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 - 7,41 (5H, m), 5,09 (2H, s), 4,01 (2H, t, 6,5Hz), 2,44 (2H, t, 7,3Hz), 1,97 (3H, s), 1,85 (2H, quin, 6,9Hz).

Ácido 4-[[2-(Acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoico se sintetizó a partir de 4-[[2- (acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoato de bencilo. A una solución de 4-[[2-(acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoato de bencilo (1,13 g, 3,1 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió paladio en carbón mineral (50 mg, 10 % p:p) en una atmósfera de H₂. Después de 3 horas a temperatura/presión atmosférica se observó saponificación completa del éster de bencilo. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. (0,83 g, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,95 (1H, dd, 7,9, 1,6Hz), 7,68 (1H, td, 7,7, 1,6Hz), 7,41 (1H, t, 7,6Hz), 7,24 (1H, d, 8,1Hz), 4,23 (2H, t, 6,5Hz), 2,35 (2H, t, 7,2Hz), 2,27 (3H, s), 1,90 (2H, quin, 6,9Hz).

2-(acetiloxi)benzoato de 4-[(4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-4-oxobutilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis(4-[[2-(acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoato)yodobenceno (sintetizado a partir de ácido 4-[[2-(acetiloxi)fenil]carboniloxi]butanoico y diacetato de yodobenceno) y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 (1H, dt, 7,9, 2,0Hz), 7,53 - 7,70 (1H, m), 7,30 - 7,46 (1H, m), 7,15 (1H, dd, 8,1, 1,2Hz), 4,32 - 4,46 (2H, m), 3,88 - 3,97 (2 H, m), 3,54 - 3,76 (2H, m), 2,63 - 2,77 (2H, m), 2,25 - 2,36 (4H, m), 1,97 - 2,21 (4H, m), 1,69 - 1,88 (1H, m).

Ejemplo 47 - Preparación de 4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo

4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de bencilo se sintetizó a partir de bencil-4-bromo)butanoato, ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico y carbonato de potasio. A una solución de bencil-4-bromobutanoato (2,0 g, 7,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (1,13 g, 8,2 mmol) y ácido 2-[4-(2- metilpropil)fenil]propanoico (1,6 g, 7,8 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas y se monitorizó por TLC (4:1 heptano:EtOAc). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se dividió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano:EtOAc (4:1, v:v) y se aisló un aceite incoloro, claro (2,5 g, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,30 - 7,46 (5H, m), 7,02 - 7,23 (4H, m), 5,11 (2H, s), 3,99 - 4,21 (2H, m), 3,68 (1H, q, 7,2Hz), 2,43 (2H, d, 7,2Hz), 2,27 - 2,39 (2H, m), 1,73 - 2,04 (3H, m), 1,48 (3H, d, 7,2Hz) 0,89 (6 H, d, 6,6Hz).

Ácido 4-((2-[4-(2-Metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoico se sintetizó a partir de 4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de bencilo. A una solución de 4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de bencilo (2,5 g, 6,5 mmol) en EtOH (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió paladio en carbón mineral (80 mg, 10 % p:p) en una atmósfera de H₂. Después de 3 horas a temperatura/presión atmosférica se observó la saponificación completa del éster de bencilo. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. (1,89 g, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,02 - 7,24 (4H, m), 4,12 (2H, t, 6,2Hz), 3,62 - 3,76 (1H, m), 2,45 (2H, d, 7,2Hz), 2,26 - 2,37 (2H, m), 1,77 - 1,99 (3H, m), 1,49 (3H, d, 7,2Hz) 0,90 (6 H, d, 6,9Hz).

4-((2-[4-(2- metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de 4-Nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo se preparó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y bis4-((2-[4-(2metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato)yodobenceno (sintetizado a partir de ácido 4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoico y diacetato de yodobenceno) y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,16 - 7,25 (2H, m), 7,03 - 7,14 (2H, m), 4,15 (2H, dt, 12,3, 6,2Hz), 3,98 - 4,09 (2H, m), 3,59 - 3,79 (3H, m), 2,40 - 2,53 (4H, m), 2,27 - 2,37 (1H, m), 2,11 - 2,28 (1H, m), 1,74 - 2,07 (5H, m), 1,50 (3H, dd, 7,2, 4,3Hz), 0,90 (6H, d, 6,2Hz).

Ejemplo 48 - Preparación de (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanoato de 4-Nitrosooxan-4-ilo

(2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil]amino}propanoato de 4-Nitrosooxan-4-ilo se preparó a partir de oxima de

tetrahidropiran-4-ona y bis (2R)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propanoato]yodobenceno (sintetizado a partir de ácido (2R)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propanoico] y diacetato de yodobenceno) y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (1H, d, 7,0Hz), 4,18 (1H, q, 7,2Hz), 3,85 - 3,98 (2H, m), 3,59 (2H, m), 1,98 - 2,20 (2H, m), 1,58 - 1,81 (2H, m), 1,32 - 1,47 (12H, m).

Ejemplo 49 - Preparación de 2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acetato de 4-nitrosooxan-4-ilo

Acetato de 3-(acetiloxi)-2-oxopropilo se preparó de acuerdo con el método detallado en J. Am. Chem. Soc. 118, 1996, 6388-6395).

2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino] acetato de terc-butilo. A una solución de acetato de 3-(acetiloxi)-2-oxopropilo (4,54 g, 26 mmol) en dicloroetano (75 ml) se añadió HCl de 2-(metilamino)acetato de terc-butilo. Después de la agitación durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,3 g, 39 mmol) y la agitación se continuó durante 18 horas y se monitorizó por TLC (1:1 heptano:EtOAc). La reacción se inactivó por la adición de solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado y el producto bruto se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-20 % EtOAc:Hept para proporcionar el compuesto del título (1,32g, 17 % de rendimiento). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,07 - 4,33 (4H, m), 3,34 (2H, s), 3,23 (1H, t, 5,9Hz), 2,49 (3H, s), 1,99 - 2,19 (6H, m), 1,33 - 1,55 (9H, m).

Ácido 2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acético. Se agitó 2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acetato de terc-butilo (1,32 g, 4,3mmol) en una solución de 20 % TFA:diclorometano (20 ml) durante 5 horas. Una vez finalizada la reacción (valorada por LC-EM) la reacción se concentró al vacío y se disolvió nuevamente en diclorometano (10 ml). La sal de HCl se trató con polímero soportado por diisopropilamina (3,5 g) durante 18 horas y la resina se retiró por filtración. La resina se lavó con MeCN (3 x 10 ml) y el compuesto del título se aisló por concentración al vacío. (1,0 g, 93 %) RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,18 (4H, d, 6,4Hz), 3,41 (2H, s), 3,17 - 3,29 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,11 (6H, s).

4-Nitrosooxan-4-il-2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acetato se puede sintetizar a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y ácido bis(2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acético)yodobenceno (sintetizado a partir de diacetato de yodobenceno y ácido 2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il](metil)amino]acético) y usando las condiciones del Método General 4.

Ejemplo 50 - Preparación de 2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acetato de 4-nitrosooxan-4-ilo.

Acetato de 3-(Acetiloxi)-2-oxopropilo se preparó de conformidad con el método detallado en J. Am. Chem. Soc. 118, 1996, 6388-6395).

2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]amino]acetato de terc-butilo. A una solución de acetato 3-(acetiloxi)-2-oxopropilo (3,0 g, 17,24 mmol) en dicloroetano (70 ml) se añadió 2-aminoacetato de terc-butilo (2,35 ml, 17,24 mmol). La reacción se agitó durante 90 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (5,5 g, 25,86 mmol) y la agitación se continuó durante 18 horas. La reacción se inactivó por la adición de solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado y el producto bruto se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-40 % EtOAc:Hept para proporcionar el compuesto del título (1,93 g, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,96 - 4,26 (4H, m), 3,30 - 3,45 (2H, m), 3,06 (1H, quin, 5,4Hz), 2,09 (6H, s), 1,47 (9H, s).

2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acetato de terc-butilo. Se añadió por goteo cloruro de acetilo (0,357 ml, 5,0 mmol) a una solución agitada de 2-[[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]amino]acetato de terc-butilo (1,22 g, 4,2 mmol) y trietilamina (0,696 ml, 5,0 mmol). Después de 2 horas, la reacción se inactivó por la adición de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con alícuotas adicionales de agua antes de secarse sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 25 % EtOAc:Hept para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 50 %). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,04 - 4,44 (5H, m), 3,98 (1H, s), 3,88 (1H, s), 2,08 (3H, s), 2,05 (6H, s), 1,47 (9H, s).

Ácido 2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acético. Se agitó 2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acetato de terc-butilo (1,32 g, 3,9 mmol) en una solución de 20 % TFA:diclorometano (20 ml) durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción (valorada por LC-MS) la reacción se concentró al vacío y se azeotropó con dicloroetano para remover cualquier TFA residual. (0,95 g, 87 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,27 - 4,41 (2H, m), 4,12 - 4,26 (3H, m), 4,07 (1H, s), 3,74 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,07 (3H, s).

2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acetato de 4-nitrosooxan-4-ilo se sintetizó a partir de oxima de tetrahidropiran-4-ona y ácido bis(2-{N-[1,3-bis(acetiloxi)propan-2-il]acetamido}acético)yodobenceno y usando las condiciones del Método General 4. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,29 - 4,47 (2H, m), 4,10 - 4,25 (5H, m), 3,65 - 3,83 (2H, m), 2,47 - 2,58 (1H, m), 2,34 - 2,45 (1H, m), 2,21 - 2,31 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,04 - 2,09 (2H, m).

Ejemplo 51 - Preparación de los Compuestos 54, 55, 56, 57, 58, 43, 42 y 45.

Los compuestos del título pueden prepararse de acuerdo con el Método General 4. Los compuestos del título también pueden prepararse de acuerdo con los métodos de la bibliografía.

Ejemplo 52 - Producción de HNO a través de cuantificación de N₂O

La producción de HNO de los compuestos puede determinarse por espectroscopia UV-Vis

El óxido nitroso se produce a través de la dimerización y la deshidratación de HNO, y es el marcador más común para producción de HNO (Fukuto, J. M.; Bartberger, M. D.; Dutton, A. S.; Paolucci, N.; Wink, D.A.; Houk, K.N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801). El HNO, sin embargo, también puede inactivarse parcialmente por oxígeno para proporcionar un producto que no produce N₂O (Véase, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 y (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687.) Usando sal de Angeli (AS) como un punto de referencia, las cantidades relativas de N₂O liberadas a partir de los compuestos se examinan a través del análisis de espacio de cabeza GC. La capacidad de los compuestos para donar nitroxilo a pH 7,4 en tampón PBS a 37 °C se evalúa sobre la base de los niveles de N₂O liberados.

Ejemplo 52A- Producción de HNO a través de cuantificación de N₂O

Los compuestos se probaron en el ensayo descrito en el Ejemplo 52, con la siguiente modificación. Los compuestos de ensayo se valoraron con y también sin la adición de Esterasa de Hígado de Cerdo (PLE) a 37 °C durante 90 minutos en tampón PBS a pH 7,4. Ciertos compuestos de la Tabla 1 (por ejemplo, compuestos 1*, 5*, 7*, 10*, 15, 16, 17, 18*, 20, 21, 22, 23, 25*, 26*, 31, 33, 35, 36, 37, 38, 39*, 44, 48, 49* y 50 [* = ejemplo de referencia]) se ensayaron y mostraron niveles detectables de HNO. Ciertos compuestos de la Tabla 1 exhiben producción intensificada de HNO en la presencia de PLE. La estabilidad del compuesto también se determinó valorando la vida-media de los compuestos en PBS a 37 °C a pH 7,4 con y sin la adición de PLE de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, por ejemplo, en la publicación de PCT N.º PCT/US2007/006710.

Ejemplo 53 - Uso de un modelo *in vitro* para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o desarrollo de una enfermedad o afección sensible a terapia con nitroxilo***a. Enfermedades o afecciones cardiovasculares.***

Los modelos *in vitro* de enfermedad cardiovascular también pueden usarse para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección cardiovascular en un individuo. Un modelo *in vitro* a modo de ejemplo de enfermedad cardíaca se describe a continuación.

Los modelos *in vitro* podrían utilizarse para evaluar las propiedades de vasorelajación de los compuestos. La tensión isométrica en segmento de anillo aórtico torácico de rata aislado, puede medirse como se describe previamente por Crawford, J. H., Huang, J., Isbell, T.S., Shiva, S., Chacko, B. K., Schechter, A., Darley-USmar, V.M., Kerby, J.D., Lang, J.D., Krauss, D., Ho, C., Gladwin, M.T., Patel, R.P., Blood 2006, 107, 566-575. Después del sacrificio, los segmentos de anillo aórtico se escindieron y se limpiaron de grasa y tejido adherente. Los vasos se cortan entonces en segmentos de anillo individual (2-3 mm de amplitud) y se suspenden de un transductor de desplazamiento de fuerza en un baño de tejido. Los segmentos del anillo se bañan a 37 °C en una solución de Krebs-Henseleit (K-H) con tampón bicarbonato de la siguiente composición (mM): 118 NaCl; 4,6 KCl; 27,2 NaHCO₃; 1,2 KH₂PO₄; 1,2 MgSO₄; 1,75 CaCl₂; 0,03 Na₂EDTA; y 11,1 glucosa y se perfundió continuamente con 21 % O₂/5 % CO₂/74 % N₂. Una carga pasiva de 2 g se aplica a todos los segmentos del anillo y se mantuvo a este nivel a través de los experimentos. Al comienzo de cada experimento, se despolarizaron segmentos del anillo tratado con indometacina con KCl (70 mM) para determinar la máxima capacidad contráctil del vaso. Los anillos se lavan entonces extensivamente y se dejan equilibrar. Para experimentos posteriores, los vasos se contraen submáximamente (50 % de respuesta de KCl) con fenilefrina (PE 3 x 10⁻⁸ - 10⁻⁷ M), y L-NMMA, 0,1 mM, también se añade para inhibir la producción de eNOS y NO endógeno. Después de que el desarrollo de tensión alcanza un altiplano, se agregan compuestos donantes de nitroxilo cumulativamente al baño del vaso y los efectos en la tensión se monitorizan.

Los modelos *in vitro* pueden utilizarse para determinar los efectos de compuestos donantes de nitroxilo en cambios en la fuerza desarrollada y el calcio intracelular en músculos cardíacos. La fuerza desarrollada y el calcio intracelular pueden medirse en trabéculas de rata de normales o enfermas (es decir, ratas con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertrofia) como se describe previamente (Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Circ Res. 1995;76: 1036-1048). Se usaron ratas (Sprague-Dawley, 250-300 g) en estos experimentos. Las ratas se anestesian con pentobarbital (100 mg/kg) a través inyección intra-abdominal, el corazón se expone por esternotomía media, se escinde rápidamente y se coloca en un disco de disección. La aorta es canulada y el corazón perfundido retrógrado (-15 mM/min) con solución disectante Krebs-Henseleit (H-K) equilibrada con 95 % O₂ y 5 % CO₂. La solución K-H disectante está compuesta por (mM): 120 NaCl, 20 NaHCO₃, 5 KCl, 1,2 MgCl₂, 10 glucosa, 0,5 CaCl₂, y 20

monoximina de 2,3-butandiona (BDM), pH 7,35-7,45 a temperatura ambiente (21-22 °C). Las trabéculas del ventrículo derecho del corazón se diseccionan y se montan entre un transductor de fuerza y un brazo motor y se superfusionan con una solución K-H normal (KCl, 5 mM) a una velocidad de -10 ml/min y se estimuló a 0,5 Hz. Las dimensiones de los músculos se miden con una retícula de calibración en el ocular del microscopio de disección (x40, resolución -10 µm).

La fuerza se mide usando un sistema transductor de fuerza y se expresa en milinewtons por milímetro cuadrado de área de sección transversal. Se mide la longitud del sarcómero por difracción láser. La longitud del sarcómero en reposo se ajusta a 2,20-2,30 µm a lo largo de los experimentos.

El calcio intracelular se mide usando la forma de ácido libre de fura-2 como se describe en estudios previos (Gao *et al.*, 1994; Backx *et al.*, 1995; Gao *et al.*, 1998). La sal de potasio Fura-2 se microinyecta iontoforéticamente en una célula y se deja dispersar a través del músculo completo (a través de uniones de apertura). La punta del electrodo (-0,2 µm de diámetro) se llena con sal fura-2 (1 mM) y el resto del electrodo se llena con 150 mM de KCl. Después de un empalme exitoso en una célula superficial en músculo no estimulado, una corriente hiperpolarizante de 5-10 nA se pasa continuamente durante -15 minutos. La epifluorescencia de Fura-2 se mide por excitación a 380 y 340 nm. La luz fluorescente se recolecta a 510 nm por un tubo fotomultiplicador. La salida del fotomultiplicador se recolecta y digitaliza. Se usa rianodina (1,0 µM) para permitir la activación de estado listo. Después de 15 minutos de exposición a rianodina, se inducen brevemente diferentes niveles de tetanizaciones (-4-8 segundos) estimulando los músculos a 10 Hz a calcio extracelular variado (0,5-20 mM). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (20-22 °C).

b. Enfermedades o afecciones que implican isquemia/reperfusión

Los modelos *in vitro* pueden también ser usados para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que implica lesión por reperfusión/isquemia en un individuo.

c. Cáncer

Las actividades antitumorales de los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse usando ensayos de proliferación *in vitro* de células tumorales usando métodos bien conocidos, tales como se describen en Norris A. J. *et al. Intl. J. Cancer* 2008, 122:1905-1910.

Las células de una línea celular apropiada, por ejemplo, la línea de células de cáncer de mama humano MCF-7, se siembran en placas de microtitulación de tejido de cultivo de 96 pocillos a -4000 células por pocillo en una incubación durante la noche. Se añaden diluciones seriales de 10 veces de los compuestos de ensayo y las células se incuban durante 72 h. La viabilidad celular se determina usando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo™ (Promega; Madison, WI). La IC₅₀ se mide como la concentración de fármaco requerida para inhibir el crecimiento celular al 50 %.

Ejemplo 54 - Uso de modelos *in vivo* y/o *ex vivo* para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a terapia de nitroxilo

a. Enfermedades o afecciones cardiovasculares

Modelos *in vivo* de enfermedad cardiovascular también pueden usarse para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección cardiovascular en un individuo. Un modelo de animal a modo de ejemplo de insuficiencia cardíaca se describe a continuación.

Los efectos cardiovasculares *in vivo* obtenidos con un compuesto donador de nitroxilo pueden valorarse en un perro de control (normal). El estudio se lleva a cabo en perros mestizos (macho) adultos (25 kg) crónicamente instrumentados por análisis hemodinámico consciente y muestreo de sangre, como se describe previamente (Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolucci, N. *Circ. Res.* 2005; 96: 234-243.). Los transductores micromanómetros en el ventrículo izquierdo proporcionan presión, mientras los catéteres aórticos descendentes y auriculares derechos proporcionan conductos de muestreo y presiones de fluido. Los sonomicrometros endocárdicos (anterioposterior, septal-lateral) miden dimensiones de eje corto, un oclisor neumático alrededor de la vena cava inferior facilita manipulaciones pre-cargadas para análisis de relación de presión. Las cargas de estimulación epicárdica se colocan en el atrio derecho, y otro par se coloca en la pared libre del ventrículo derecho ligada a un marcapasos permanente para inducir falla cardíaca-estimulación rápida. Después de 10 días de recuperación, los animales se evaluaron a ritmo del seno de línea base y con estimulación atrial (120-160 bpm). Las mediciones incluyen grabaciones hemodinámicas conscientes para mecanismos cardíacos.

Los compuestos de la invención se administran a un perro de control saludable a la dosis de 1-5 µg/kg/min y se obtienen los datos cardiovasculares resultantes.

5 Demostración de que un compuesto de la invención mejora la hemodinámica cardíaca en corazones con insuficiencia congestiva: Después de la terminación de los protocolos bajo condiciones de línea base, se induce insuficiencia cardíaca congestiva por taquicardia (210 bpm x 3 semanas, 240 bpm x 1 semana), como se describe previamente (Katori, T.; *et al. Circ. Res.* 2005; 96: 234-243.). Brevemente, se miden la presión diastólica final y dP/dt_{max} semanalmente para monitorizar el progreso de la insuficiencia. Cuando los animales demostraron una elevación en EDP más de 2X, y dP/dt_{max} de >50 % de línea base, se consideraron listos para estudios de insuficiencia cardíaca congestiva.

10 Los valores para los compuestos de ensayo se obtienen después de 15 min de infusión intravenosa continua (2,5 o 1,25 µg/kg/min) en preparaciones de insuficiencia cardíaca y control, respectivamente, tanto en la ausencia como en la presencia de restauración de volumen. Por comparación, se obtienen las mismas mediciones hemodinámicas con AS en preparaciones de insuficiencia cardíaca.

b. Enfermedades o afecciones que implican isquemia/reperfusión

20 Los modelos *ex vivo* de isquemia/reperfusión también pueden usarse para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que implica lesión por reperfusión/isquemia en un individuo. Un modelo a modo de ejemplo *ex vivo* de lesión por reperfusión/isquemia se describe a continuación.

25 Ratas Wistar Macho se alojaron en jaulas idénticas y se les dejó acceso a agua de grifo y una dieta estándar para roedor a discreción. Cada animal se anestesia con 1 g/kg de uretano intraperitonealmente 10 minutos después del tratamiento con heparina (2.500 U, intramuscular). El pecho se abre, y el corazón se escinde rápidamente, se coloca en solución tampón enfriada en hielo y se pesa. Los corazones aislados de rata se unen a un aparato de perfusión y se perfunden retrógradamente con solución tampón oxigenada a 37 °C. Los corazones son instrumentados como se describe previamente en Rastaldo *et al.*, "P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect," *Am. J. Physiol.* 280:H2823-H2832 (2001), y Paolocci *et al.* "cGMP- independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation," *Am. J. Physiol.* 279: H1982-H1988 (2000). El flujo se mantiene constante (aproximadamente 9 ml/min/g de peso corporal) para alcanzar una presión de perfusión coronaria típica de 85-90 mmHg. Una porción constante del 10 % de la velocidad de flujo se aplica por medio de una o dos bombas de perfusión (Terumo, Tokyo, Japón) usando una jeringa de 50 ml conectada a la cánula aórtica. Las aplicaciones de fármaco se realizan cambiando de la jeringa que contiene amortiguador solo a la jeringa de la otra bomba que contiene el fármaco (compuesto donante de nitroxilo) disuelto en un vehículo a una concentración de 10x a la concentración final deseada en el corazón. Un pequeño agujero en la pared ventricular izquierda permite el drenaje del flujo tebesiano, y se coloca un balón de cloruro de polivinilo en el ventrículo izquierdo y se conecta a un electromanómetro para registro de la presión ventricular izquierda (LVP). Los corazones se colocan eléctricamente a 280-300 bpm y se mantienen en una cámara controlada por temperatura (37 °C). La presión por perfusión coronaria (CPP) y flujo coronario se monitorizan con un segundo electromanómetro y una sonda de flujo electromagnético, respectivamente, ambas colocados a lo largo de la línea de perfusión. La presión ventricular izquierda, flujo coronario y presión de perfusión coronaria se registran usando un grabador R-71 TEAC, digitalizado a 1000 Hz y analizado en línea con software CODAS/DataQ-Instruments, lo cual permite la cuantificación de la velocidad máxima de aumento de LVP durante la sístole (dP/dt_{max}).

50 Los corazones se perfunden con solución Krebs-Henseleit gasificados con 95 % O₂ y 5 % CO₂ de la siguiente composición: 17,7 mM bicarbonato de sodio, 127 mM NaCl, 5,1 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 1,26 mM MgCl₂, 11 mM D-glucosa, suplementado con 5 µg/ml de lidocaína.

Compuestos Experimentales. Los donadores de nitroxilos se diluyen en tampón inmediatamente previo al uso.

60 Protocolos Experimentales. Los corazones se dejaron estabilizar durante 30 minutos, y se registraron los parámetros basales. Normalmente, el flujo coronario se ajusta dentro de los primeros 10 minutos y se mantiene constante a partir de este. Después de 30 minutos de estabilización, los corazones se asignan aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, y se someten a 30 minutos globales, sin flujo de isquemia, seguido de 30 minutos de reperfusión (I/R). La estimulación de los corazones se detiene al comienzo del periodo isquémico y se reinicia después del tercer minuto de reperfusión.

Los corazones en un grupo de control se perfunden con tampón unos 29 minutos adicionales después de la estabilización. Los corazones tratados se exponen a un donador de nitroxilo (por ejemplo, 1 µM de concentración final aproximadamente 20 minutos seguido de un periodo de lavado de tampón durante 10 minutos).

En todos los corazones las estimulaciones se suspenden al comienzo de la isquemia y se reinician 3 minutos después de la reperfusión. Ya que las preparaciones aisladas de corazón pueden deteriorarse con el tiempo (normalmente después de 2-2,5 h de perfusión), la duración del re-flujo se limita a 30 minutos para minimizar los

efectos producidos por perfusión cristaloide en el funcionamiento del corazón, y coherentemente con otros informes.

Valoración de la función ventricular. Para obtener el LVP desarrollado máximo, el volumen del balón intra-ventricular se ajusta a un LVP diastólico final de 10 mm Hg durante el periodo de estabilización, como se informa en Paolucci, anteriormente, y Hare *et al.*, "Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts," *J. Clin. Invest.*, 101:1424-31 (1998). Los cambios en LVP desarrollado, dP/dt_{max} y el valor diastólico final inducido por el protocolo I/R, se monitorizan continuamente. La diferencia entre el LVP diastólico final (EDLVP) antes del final del periodo isquémico y durante las condiciones pre-isquémicas, se usa como un índice de la extensión del desarrollo de la contractura. La recuperación máxima de LVP desarrollado y dP/dt_{max} durante la perfusión, se compara con valores pre-isquémicos respectivos.

Valoración de lesión miocárdica. La liberación de enzimas es una medida de lesión miocárdica grave que aún tiene que progresar a lesión celular irreversible. Se extraen muestras de efluente coronario (2 ml) con un catéter insertado en el ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar. Las muestras se toman inmediatamente antes de la isquemia y a 3, 6, 10, 20 y 30 min de perfusión. La liberación de LDH se mide como se describe previamente por Bergmeyer & Bernt, "Methods of Enzymatic Analysis," Verlag Chemie (1974). Los datos se expresan como valores acumulativos para el periodo de reflujo completo.

Para corroborar los datos relativos a la lesión miocárdica, determinados por liberación de LDH, las áreas infartadas también se valoran en una forma blindada. Al final del transcurso (30 min de perfusión), cada corazón se retira rápidamente del aparato de perfusión, y el LV se disecciona en rebanadas circunferenciales de 2-3 mm. Después de 15 minutos de incubación a 37 °C en 0,1 % de solución de nitró tetrazolio azul en tampón fosfato como se describe en Ma *et al.*, "Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96:14617-14622 (1999), el tejido necrótico no teñido se separa del tejido viable teñido. Las áreas de tejido necrótico y viable se separan cuidadosamente por un observador independiente quien no es consciente del origen de los corazones. El peso de los tejidos necróticos y no necróticos se determina entonces y la masa necrótica se expresa como un porcentaje de la masa ventricular izquierda total.

Los datos pueden someterse a métodos estadísticos tales como ANOVA seguido de la corrección de Bonferroni para pruebas-t post-hoc.

c. Cáncer

Las actividades anticancerígenas de los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse usando modelos de injerto heterólogo de ratón *in vivo* usando métodos descritos en Norris A. J. *et al* (*Intl. J. Cancer* 2008, 122, 1905- 1910) y Stoyanovsky, D.A. *et al* (*J. Med. Chem.* 2004, 47, 210-217).

Los ratones se inoculan con células tumorales apropiadas por inyección subcutánea en el flanco inferior. La terapia puede iniciarse después de 1-3 semanas cuando los tumores han alcanzado un volumen promedio de ~50-60 mm³. Los diámetros del tumor se miden con calibradores digitales, y el volumen del tumor se calcula. La eficacia anti-tumoral de los compuestos de prueba se evalúa por comparación del tamaño del tumor en el grupo de prueba con aquel en el grupo de control.

Ejemplo 55 - Uso de ensayos clínicos humanos para determinar la capacidad de las terapias de combinación de la invención para tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a terapia de nitroxilo.

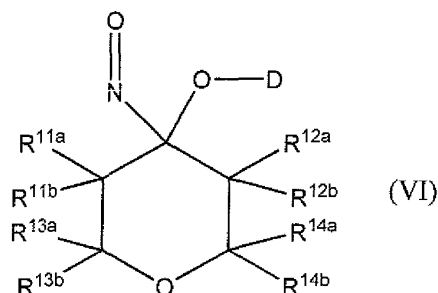
Si se desea, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento también puede ensayarse en humanos para determinar la capacidad del compuesto para tratar, prevenir y/o retrasar el comienzo y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a terapia con nitroxilo. Los métodos convencionales pueden usarse para estos ensayos clínicos. En un método a modo de ejemplo, los sujetos con tal enfermedad o afección, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, se enrolan en un estudio fase I de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de una terapia que usa los compuestos de la invención en protocolos estándares. Después se realiza un ensayo controlado aleatorizado de doble ciego, la fase II para determinar la eficiencia de los compuestos usando protocolos convencionales.

Aunque la invención anteriormente mencionada se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de entendimiento, será evidente para aquellos expertos en la materia que se practicarán ciertos cambios menores y modificaciones. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben construirse como limitantes del alcance de la invención.

Todas las referencias, publicaciones, patentes y solicitudes de patente descritas en el presente documento están de esta manera incorporadas por referencia en sus totalidades.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado nitroso de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que cada R^{11a} , R^{11b} , R^{12a} , R^{12b} , R^{13a} , R^{13b} , R^{14a} y R^{14b} es H; y en la que D se selecciona de

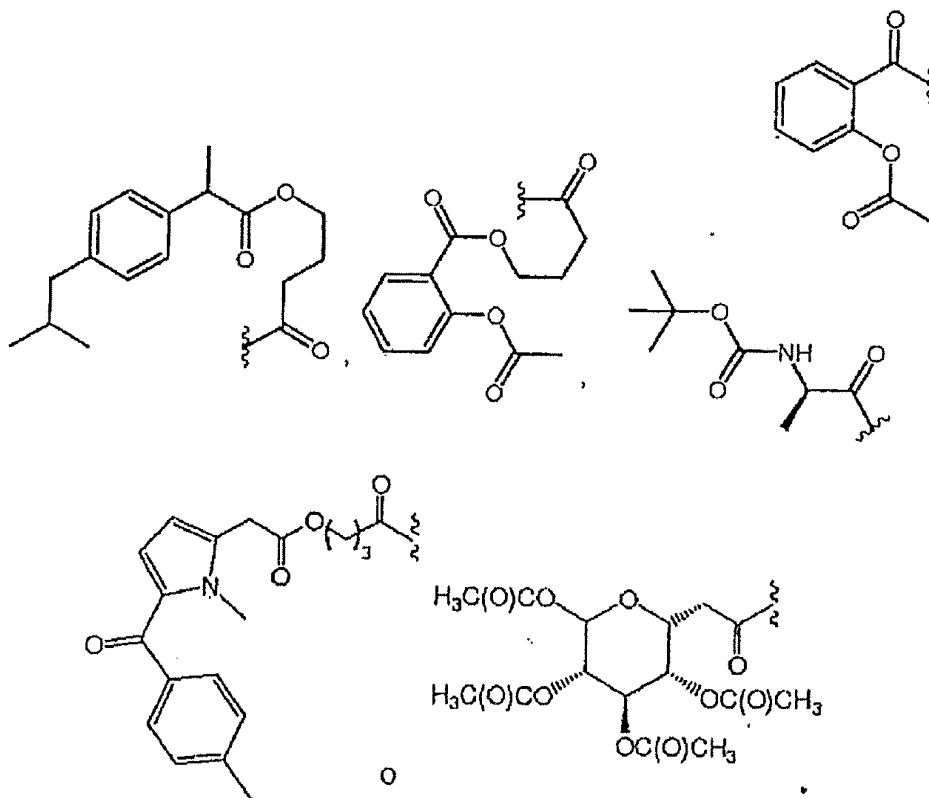
(i) el grupo que consiste en alquil $C_1-C_8-C(O)-$, perhaloalquil- $C(O)-$, alquenil $C_2-C_{10}-C(O)-$, alquinil $C_2-C_{10}-C(O)-$, aril $C_6-C_{14}-C(O)-$, heteroaril- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros, heterocicil- $C(O)-$ con un anillo de 5 o 6 miembros y $-P(O)(Oalquilo\ C_1-C_8)_2$;

en el que cada alquilo, alquenilo y alquinilo está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, oxo, arilo C_6-C_{14} , alcoxi C_1-C_8 , alcoxicarbonilo C_1-C_8 , acilo, aciloxi, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxil-alquilo C_1-C_8 , tiol, tioalquilo C_1-C_8 , heterocicilo con un anillo de 5 o 6 miembros y $-OS(O)_2$ -alquilo C_1-C_8 y

en donde cada arilo, heteroarilo y heterocicilo está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, oxo, arilo C_6-C_{14} , alcoxi C_1-C_8 , alquilo C_1-C_8 , acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxil-alquilo C_1-C_8 , tiol, tioalquilo C_1-C_8 , heterocicilo con un anillo de 5 o 6 miembros y $-OS(O)_2$ -alquilo C_1-C_8

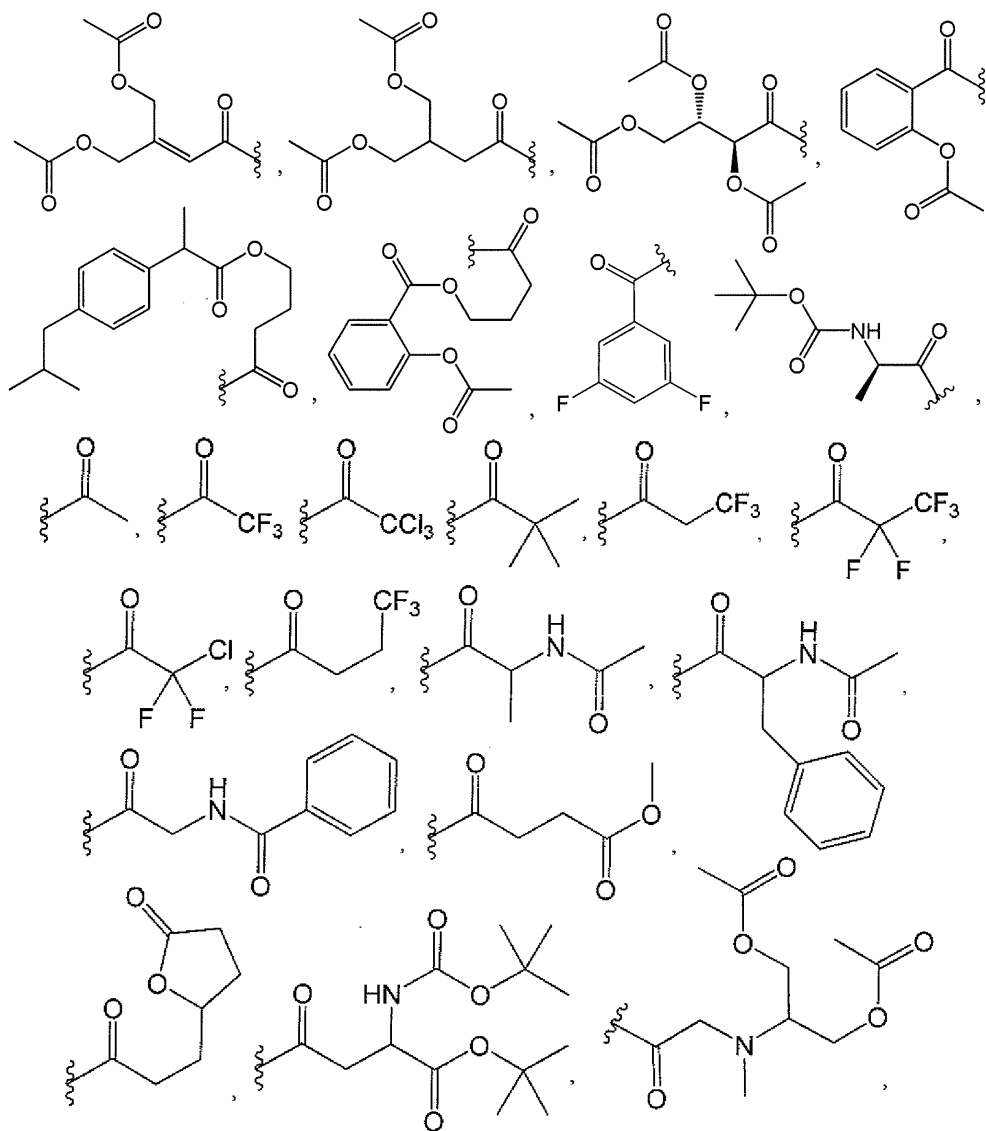
(ii) alquil $C_1-C_4-C(O)-$ sustituido donde la sustitución es uno o más sustituyentes seleccionados de aciloxi, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O-$, $(acetil-OCH_2)_2CHN(acetil)-$, $(acetilOCH_2)_2CHN(Me)-$, $t-BuOC(O)NH-$, $PhCH_2OC(O)NH-$ y alcoxicarbonilo C_1-C_8 ; y

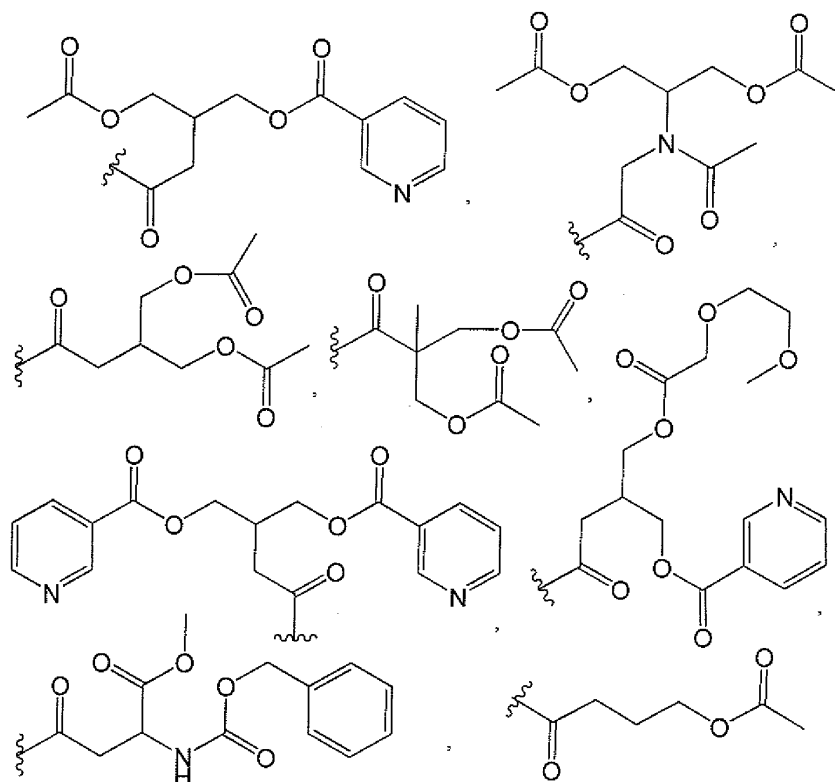
(iii) un resto de fórmula



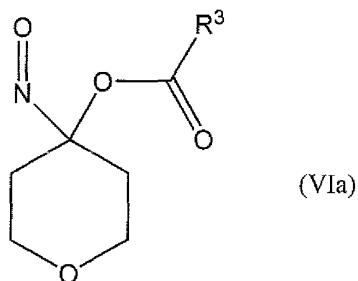
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que D se define como en la opción (i).

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que D es una estructura de fórmula:





4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es un derivado nitroso de fórmula (VIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



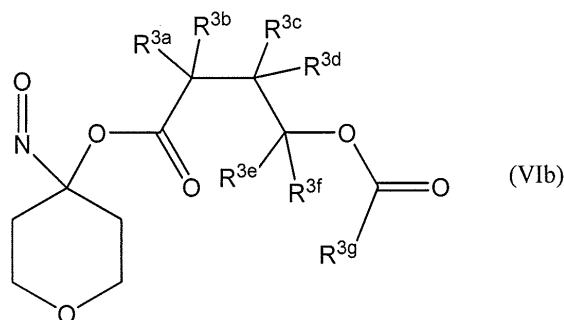
donde R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ o un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

en donde cada alquilo, alqueno y alquino está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, oxo, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, acilo, aciloxi, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, tiol, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heterociclilo con un anillo de 5 o 6 miembros y $\text{-OS(O)}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_8$, y

en donde cada arilo, heteroarilo y heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, oxo, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, tiol, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heterociclilo con un anillo de 5 o 6 miembros y $\text{-OS(O)}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_8$.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo, carboxilo, carboxilalquilo, alcoxycarbonilo y heterociclilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es de fórmula (VIb):



donde cada R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} y R^{3f} es independientemente H, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, aciloxi, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o se toma junto con un R^{3a-f} geminal y el carbono al cual están unidos para formar un carbonilo; y R^{3g} es H, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o se toma junto con uno de R^{3e} y R^{3f} para formar un resto lactona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

- Acetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 2);
 - 2,2,2-Trifluoroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 15);
 - 3,3,3-Trifluoropropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 16);
 - 4,4,4-Triflorobutanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 17);
 - 2,2,2-Tricloroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 20);
 - 2,2,3,3,3-Pentafluoropropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 21);
 - 2-Cloro-2,2-difluoroacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 22);
 - 2-Acetamido-3-fenilpropanoato de (S)-4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 23);
 - Pivalato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 24);
 - 2-Benzamidoacetato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 31);
 - 2-Acetamidopropanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 32);
 - 3-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)propanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 33);
 - Succinato de metil 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 34);
 - Diacetato de 2-metil-2-((4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)carbonil)propan-1,3-diilo (Compuesto 35);
 - 4-Acetoxi-3-(acetoximetil)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 36);
 - N-[(benciloxi)carbonil] aspartato de 1-metil 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo) (Compuesto 37);
 - N-(terc-butoxicarbonil) aspartato de 1-terc-butil 4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo) (Compuesto 38);
 - Diacetato de 2-(metil(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)amino)propan-1,3-diilo (Compuesto 40);
 - Diacetato de 2-(N-(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)acetamido)propan-1,3-diilo (Compuesto 41);
 - Nicotinato de 2-(acetoximetil)-4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-oxobutilo (Compuesto 42);
 - Dinicotinato de 2-(2-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-oxoetil)propan-1,3-diilo (Compuesto 43);
 - 4-Acetoxibutanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 44);
 - Nicotinato de 2-((2-(2-metoxietoxi)acetoxi)metil)-4-(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-oxobutilo (Compuesto 45);
 - 4-((2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoil)oxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 46);
 - (2R)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Compuesto 47);
 - 4-(Acetiloxi)-3-[(acetiloxi)metil]but-2-enoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 48);
 - (2S,3S)-2,3,4-tris(acetiloxi)butanoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 50);
 - 2-(Acetiloxi)benzoato de 4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 51);
 - 2-(Acetiloxi)benzoato de 4-[(4-nitrosotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-4-oxobutilo (Compuesto 52);
 - 4-Nitrosooxan-4-il-4-[(2-{1-metil-5-[(4-metilfenil)carbonil]-1H-pirrol-2-il}acetil)oxi]butanoato (Compuesto 54);
 - 2-[(2R,3S,4R,5S)-3,4,5,6-Tetraquis(acetiloxi)oxan-2-il]acetato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Compuesto 55);
 - 2-Amino-3-hidroxipropanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Compuesto 56);
 - (2E)-2,3,4,5,6-Pentaquis(acetiloxi)hex-2-enoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Compuesto 57);
 - 2,3,4,5,6-Pentaquis(acetiloxi)hexanoato de 4-nitrosooxan-4-ilo (Compuesto 58);
- y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

8. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en donde la composición es susceptible a la administración

parenteral.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de una enfermedad cardiovascular o fallo cardíaco, obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, presión sanguínea alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca, isquemia/lesión por reperfusión y enfermedad cancerosa.
11. El método de la reivindicación 10 en el que la afección es una enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca.
12. El compuesto de la reivindicación 10 en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, presión sanguínea alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca.
13. El compuesto de la reivindicación 10 en el que la afección es isquemia/lesión por reperfusión.
14. El compuesto de la reivindicación 10 en el que la afección es una enfermedad cancerosa.
15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que la enfermedad cancerosa es cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata o cáncer colorrectal.
16. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección como se define en las reivindicaciones 10-15.