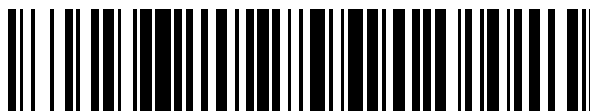


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 841**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/12** (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 207/48** (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 211/46** (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 211/96** (2006.01) **C07D 207/273** (2006.01)  
**C07D 223/08** (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)  
**C07D 309/12** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2012 PCT/US2012/027658**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12122077**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012 E 12709453 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2683687**

54 Título: **Derivados heterocíclicos que contienen grupos amino primarios y diazeniodiolatos**

30 Prioridad:

**07.03.2011 US 201161449915 P**  
**19.08.2011 US 201161525254 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2017**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**SHAH, SHRENIK, K.;**  
**ALI, AMJAD;**  
**LO, MICHAEL MAN-CHU;**  
**WHITEHEAD, BRENT;**  
**HENDERSON, TIMOTHY, J.;**  
**YAN, LIN y**  
**GUO, ZHIQIANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 627 841 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos que contienen grupos amino primarios y diazeniodiolatos

5 **Antecedentes de la invención**

El documento WO09103875 describe derivados de diazeniodiolato dihidro indol de una fórmula especificada, para el tratamiento de la hipertensión y de la enfermedad cardiovascular. El documento WO07144512 describe derivados de diazeniodiolato de tetrazol-bifenilo de una fórmula especificada para el tratamiento de la hipertensión y de la enfermedad cardiovascular. El documento US 2005137191 describe compuestos de éster nitrato, por ejemplo, 1,2-dicloro-4-(2-metil-butildisulfanil)-benceno, útiles para prevenir o aliviar el daño tisular y/o celular asociado con el envejecimiento, choque septicémico, úlceras, gastritis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El documento US 2005065194 describe el uso de un modulador de receptor de diferenciación génica endotelial, tal como 1-(2-etoxifenil)-3-(hidroxifenilamino)-pirrolidina-2,5-diona, para modular la actividad biológica mediada por receptor tal como la proliferación celular estimulada por ácido lisofosfatídico, que conduce a cáncer de ovario y a otras formas de cáncer, y para tratar afecciones tales como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la isquemia y la aterosclerosis. El documento WO 9746521 describe ésteres de nitrato alifáticos útiles para el tratamiento de afecciones neurológicas, en especial la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y de Huntington.

20 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de diazeniodiolato nuevos útiles como agentes antihipertensores.

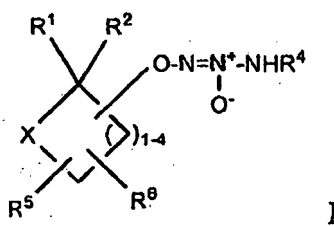
**Sumario de la invención**

25 La presente invención incluye derivados heterocíclicos de diazeniodiolato, incluyendo diversas sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de estas formas, y formulaciones farmacéuticas que comprenden derivados heterocíclicos de diazeniodiolato.

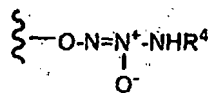
30 La invención también incluye un método para el tratamiento de la hipertensión, la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la insuficiencia cardíaca congestiva, las afecciones que se producen por la retención excesiva de líquidos, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la cirrosis, la preeclampsia, la osteoporosis o la nefropatía, que comprende administrar compuestos de la invención a un paciente que tenga tal afección o que esté en riesgo de tener tal afección.

35 **Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas**

La invención es un compuesto de fórmula I:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es O o NR<sup>7</sup>;



45 está unido a cualquier átomo de carbono del anillo distinto del carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)OH, o junto con R<sup>2</sup>, forma =O;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, o junto con R<sup>1</sup>, forma =O;

50 R<sup>4</sup> es

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- CD<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-5</sub>,
- alquileno C<sub>2-5</sub>-OH,

-alquileo C<sub>2-5</sub>-O-C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -alquileo C<sub>1-6</sub>-arilo, o  
 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que están unidos a cualquier átomo del anillo de carbono disponible, son independientemente

hidrógeno,  
 deuterio,  
 -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 10 -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)OH,  
 arilo,  
 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos =O;

15 R<sup>7</sup> es

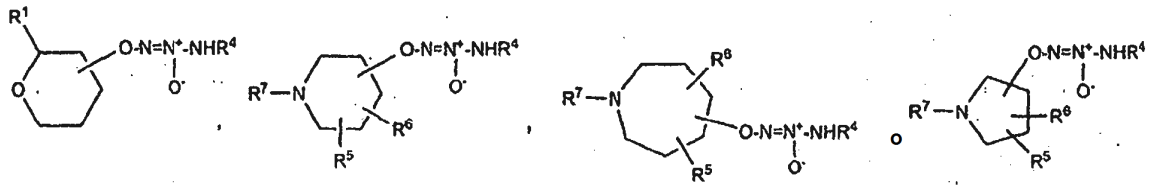
hidrógeno,  
 -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -alquileo C<sub>1-6</sub>-arilo,  
 20 -alquileo C<sub>1-6</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -alquileo C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 -CN,  
 -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)O-alquileo C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 25 -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)CHF<sub>2</sub>,  
 -C(O)CF<sub>3</sub>,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OH,  
 30 -C(O)arilo,  
 -C(O)heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos  
 seleccionados entre N, O y S,  
 -C(O)alquileo C<sub>1-6</sub>-OH,  
 -C(O)carbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 35 -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)Nhalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)NH-adamantilo,  
 -C(O)heterociclo, en el que el heterociclo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1-4  
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo bicíclico saturado de 7 a 12 miembros que  
 40 tiene 1-6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,  
 -C(O)NHcarbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)N(alquil C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)NHSO<sub>2</sub>arilo,  
 -SOalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 45 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>arilo,  
 50 -SO<sub>2</sub>heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos  
 seleccionados entre N, O y S,  
 arilo,  
 un anillo heteroarilo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o  
 -carbociclo C<sub>3-6</sub>;

55 en el que el arilo, alquilo, alquileo, carbociclo, heteroarilo y heterociclo están sin sustituir o sustituidos con 1-4  
 grupos seleccionados independientemente entre -CN, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), arilo, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que  
 tiene 1-3 átomos de nitrógeno o -Oalquilo C<sub>1-6</sub>,

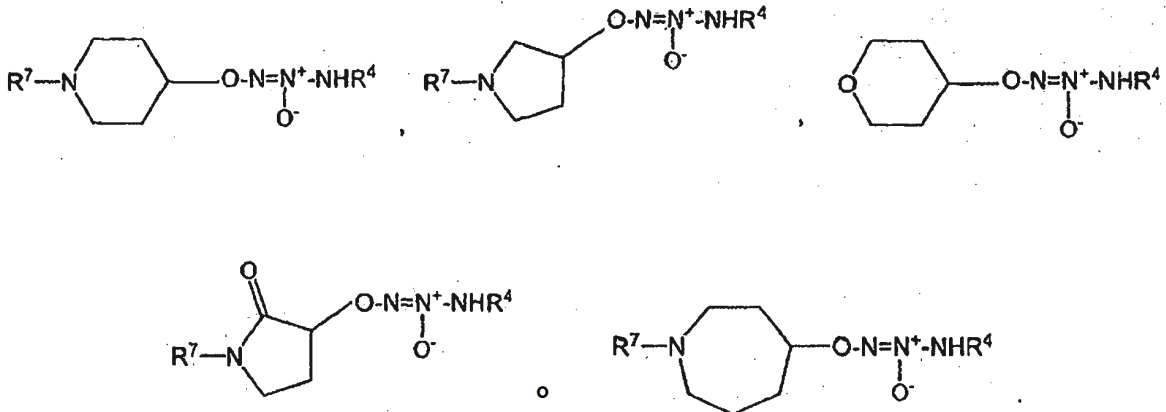
60 en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros,  
 y  
 en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto es de la fórmula

65

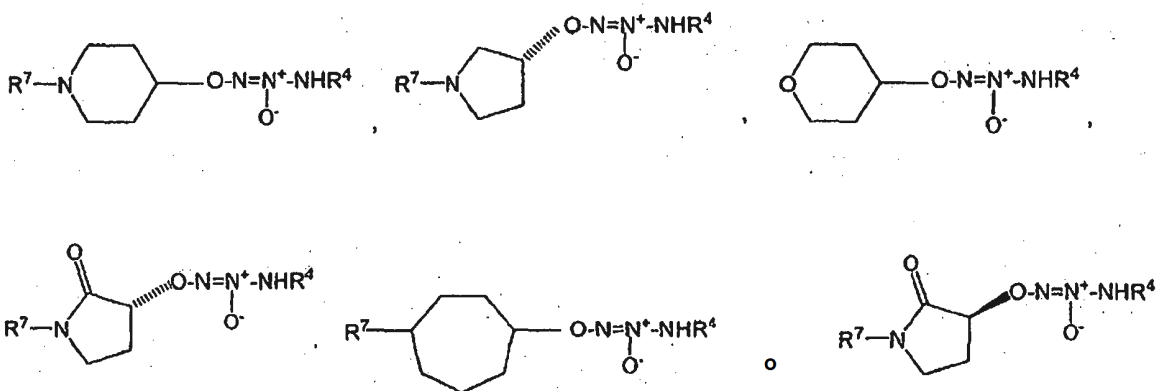


En otra realización, el compuesto es de la fórmula



5

En otra realización, el compuesto es de la fórmula



10

En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En otra realización, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

15 En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)O-alquileno C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)CF<sub>3</sub>,
- C(O)arilo,
- C(O)heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno,
- C(O)Nhalquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)NH-adamantilo,
- SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,
- arilo o

30

heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno,

en el que el arilo, alquilo, alquileo, carbociclo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre -CN, -CF<sub>3</sub>, Cl, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>, =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, un anillo heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros, y en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 -CF<sub>3</sub>.

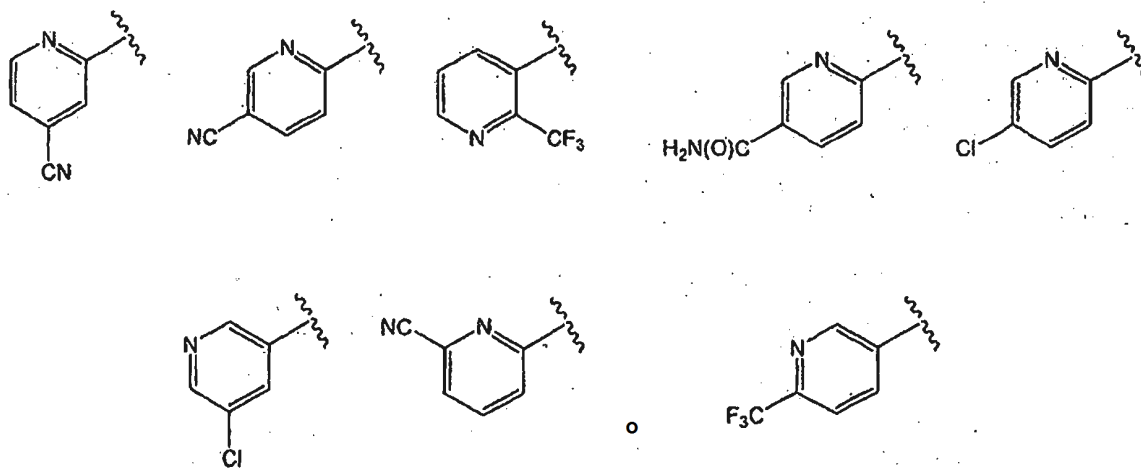
En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquileo C<sub>1-6</sub>, CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)arilo, -C(O)piridilo, -C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)NH-adamantilo, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con arilo o -CF<sub>3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros, y en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es arilo, en el que el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o un heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno.

En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es un anillo heteroarilo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre Cl, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>.

En una clase de esta realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es



En otra realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman =O, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

En otra realización, R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, R<sup>4</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

En otra realización, X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileo C<sub>1-6</sub>-arilo,
- alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileo C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- CN,
- C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

- C(O)O-alquileo C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)CHF<sub>2</sub>,  
 5 -C(O)CF<sub>3</sub>,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OH,  
 -C(O)arilo,  
 -C(O)heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos  
 seleccionados entre N, O y S,  
 10 -C(O)alquileo C<sub>1-6</sub>-OH,  
 -C(O)carbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -C(O)NH-adamantilo,  
 15 -C(O)heterociclo, en el que el heterociclo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1-4  
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo bicíclico saturado de 7 a 12 miembros que  
 tiene 1-6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,  
 -C(O)NHcarbociclo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)N(alquil C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 20 -C(O)NHSO<sub>2</sub>arilo,  
 -SOalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 25 -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>arilo,  
 -SO<sub>2</sub>heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos  
 seleccionados entre  
 N, O y S,  
 30 arilo,  
 un anillo heteroarilo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o  
 -carbociclo C<sub>3-6</sub>;

- en el que el arilo, alquilo, alquileo, carbociclo, heteroarilo y heterociclo están sin sustituir o sustituidos con 1-4  
 35 grupos seleccionados independientemente entre -CN, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>, =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), arilo, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que  
 tiene 1-3 átomos de nitrógeno o -Oalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros,  
 y  
 40 en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, los compuestos de la invención son

- 45 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilainino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo},  
 50 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(propan-2-iloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo},  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(2,2-dimetilpropoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo},  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo},  
 55 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo],  
 60 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(*terc*-butilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(triciclo[3,3,1,13,7]dec-1-ilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo],  
 65 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(2-fenilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )- $O^2$ -[1-(*terc*-butilcarbamoil)azepan-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -(1-acetilpiperidin-4-ilo),

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{1-[(4-cianofenil)carbonil]piperidin-4-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{1-[(2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )- $O^2$ -[1-(piridin-4-ilcarbonil)azepan-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*terc*-butilsulfonyl)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(3-cianofenil)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(5-cianopirazin-2-il)pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(3-cianofenil)pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-[5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]piperidin-4-ilo],

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo),

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(3-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo},

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo} o

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos de la invención son

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo},

5 1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo},

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

10

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo},

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo},

15

1-(*N*-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la hipertensión, tratar la angina de pecho, mejorar la sensibilidad a la insulina y proporcionar protección renal. Los compuestos pueden utilizarse solos o en combinación (por ejemplo, separados pero coadministrados o administrados en una dosis fija) con otros antihipertensores tales como, por ejemplo, bloqueantes del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueantes  $\beta$  y bloqueantes de los canales de calcio.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas, tales como las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, carbonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, gluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, 30 clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales aniónicas específicas adicionales incluyen ascorbato, gluceptato, glutamato, glucoronato, besilato, 35 caprilato, isetionato, gentisato, malonato, napsilato, edfisolato, pamoato, xinafoato y napadisilato.

Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, etc. Además, los 40 grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tal como cloruros bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Las sales catiónicas específicas adicionales incluyen trometamina, benzatina, benetamina, dietilamonio, epolamina, hidrabamina.

45

Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla específica 50:50 denominada mezcla racémica. Los compuestos de la presente invención pueden tener múltiples centros quirales, que proporcionan estereoisómeros múltiples. Esta invención incluye todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos. A menos que se mencione específicamente lo contrario, la referencia a un estereoisómero se aplica a cualquiera de los estereoisómeros posibles. Siempre que la composición estereoisomérica esté sin especificar, están incluidos todos los estereoisómeros posibles. Donde se usa, la marca de estructura "\*" indica la situación de un átomo de carbono que es un centro quiral. Cuando se representan enlaces a un carbono quiral como líneas rectas, se entiende que 50 están presentes ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y por tanto ambos enantiómeros y mezclas de los mismos.

55

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros. Los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos, están abarcados por los compuestos descritos.

60 En los compuestos de la Fórmula I genérica, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno 65 (H) incluyen protio ( $^1H$ ) y deuterio ( $^2H$ ). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como



aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterización de muestras biológicas. Pueden prepararse compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la Fórmula I genérica sin excesiva experimentación por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

Como se usa en el presente documento, excepto donde se indique, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturado de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas usadas habitualmente para grupos alquilo se usan a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo metilo puede representarse mediante abreviaturas convencionales, incluyendo "Me" o CH<sub>3</sub> o un símbolo que es un enlace extendido como el grupo terminal, por ejemplo " $\text{---}\text{---}$ ", etilo puede representarse mediante "Et" o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, propilo puede representarse mediante "Pr" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, butilo puede representarse mediante "Bu" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. "Alquilo C<sub>1-4</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C4</sub>") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Si no se especifica ningún número, se pretenden 1-4 átomos de carbono para grupos alquilo lineales o ramificados.

El término "alquilenos" se refiere a cualquier radical de hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. De este modo, por ejemplo, "-alquilenos C<sub>1-C6</sub>" se refiere a cualquiera de los alquilenos C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados, y "-alquilenos C<sub>1-C4</sub>" se refiere a cualquiera de los alquilenos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> lineales o ramificados. Una clase de alquilenos de interés particular con respecto a la invención es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-, y las subclases de interés particular incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-. Otra subclase de interés es un alquilenos seleccionado el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Las expresiones, tales como "alquilenos C<sub>1-C4</sub>-fenilo" y "alquilo C<sub>1-C4</sub> sustituido con fenilo" tienen el mismo significado y se usan de forma intercambiable.

Excepto donde se indique en el presente documento, los grupos alquilo y grupos alquilenos pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en uno cualquiera o más átomos de carbono, con halógeno, alquilo C<sub>1-C20</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-C6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-C6</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, oxo, CN, N<sub>3</sub>, -OH, -OC(O)alquilo C<sub>1-C6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-C6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-C10</sub>, alquilenos C<sub>2-C6</sub>, alquilenos C<sub>2-C6</sub>, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>-, HS(O)<sub>0-2</sub>-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, HS(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, (alquilo C<sub>0-C6</sub>)C(O)NH-, H<sub>2</sub>N-C(NH)-, -O(alquilo C<sub>1-C6</sub>)CF<sub>3</sub>, HC(O)-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)C(O)-, HOC(O)-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)OC(O)-, HO(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)O(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, HC(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-C6</sub>)-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>-, HOC(O)NH-, (alquilo C<sub>1-C6</sub>)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo, donde tal sustitución dé como resultado la formación de un compuesto estable.

El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo fenilo, naftilo o indanilo, preferiblemente un grupo fenilo. La abreviatura "Ph" representa fenilo.

El término "carbociclo" (y variaciones del mismo, tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico saturado o insaturado C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos cicloalquilo, *por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, etc.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo insaturado que tiene un número especificado de miembros de átomos (por ejemplo, 5 o 6 miembros), incluyendo un número especificado de heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S), por ejemplo, anillos de 5 miembros que contienen un nitrógeno (pirrol), un oxígeno (furano) o un átomo de azufre (tiofeno), anillos de 5 miembros que contienen un nitrógeno y un átomo de azufre (tiazol), anillos de 5 miembros que contienen un nitrógeno y un átomo de oxígeno (oxazol o isoxazol), anillos de 5 miembros que contienen dos átomos de nitrógeno (imidazol o pirazol), anillos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen un oxígeno, un nitrógeno o un átomo de azufre, anillos aromáticos de cinco miembros que contienen dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, anillos de 6 miembros que contienen un nitrógeno (piridina) o un átomo de oxígeno (pirano), anillos de 6 miembros que contienen dos átomos de nitrógeno (pirazina, pirimidina o piridazina), anillos de 6 miembros que contienen tres átomos de nitrógeno (triazina), un anillo tetrazolilo; un anillo tiazinilo; o coumarinilo. Son ejemplos de tales sistemas de anillo: furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo e isoxazolilo.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a un anillo monocíclico saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo bicíclico saturado de 7 a 12 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo).

5 Excepto donde se indique en el presente documento, los grupos arilo y carbociclos pueden estar sin sustituir o sustituidos 1, 2 o 3 sustituyentes en uno cualquier o más átomos de carbono disponibles, con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, oxo, CN, N<sub>3</sub>, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, HS(O)<sub>0-2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HS(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH-, HC(O)NH-, H<sub>2</sub>N-C(NH)-, -O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CF<sub>3</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-, HC(O)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)-, HOC(O)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>, HC(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)NH-, HOC(O)NH-, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo, donde tal sustitución dé como resultado la formación de un compuesto estable.

15 Excepto donde se indique en el presente documento, los grupos heteroarilo y heterociclos pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes en uno cualquier o más átomos de carbono disponibles, con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, oxo, CN, N<sub>3</sub>, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>, HS(O)<sub>0-2</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HS(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>0-2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH-, HC(O)NH-, H<sub>2</sub>N-C(NH)-, -O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)CF<sub>3</sub>, HC(O)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)-, HOC(O)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HC(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>1-2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)OC(O)NH-, HOC(O)NH-, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo o ciano-heterociclilalquilo, o independientemente o adicionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes en uno cualquiera o más átomos de nitrógeno disponibles, con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, oxo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>OC(O)NH<sub>2</sub>, o independientemente o adicionalmente sustituido con 1 sustituyente en uno cualquiera o más átomos de azufre, con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, oxo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, donde tal sustitución dé como resultado la formación de un compuesto estable. Los anillos heterocíclicos sustituidos incluyen ureas cíclicas, tales como imidazolidin-2-ona y tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona, tales anillos contienen tres átomos secuenciales que son nitrógeno, carbono y nitrógeno, en los que el átomo de carbono está sustituido con un sustituyente oxo.

30 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la hipertensión, la hipertensión arterial pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina de pecho, las afecciones que se producen por la retención excesiva de líquidos, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la cirrosis, la preeclampsia, la osteoporosis o la nefropatía, que comprende administrar compuestos de la invención a un paciente que tenga tal afección o que esté en riesgo de tener tal afección.

35 La invención también se refiere al uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 Los compuestos de la invención mencionados anteriormente son también útiles en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos que comprenden antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán, candesartán, irbesartán, olmesartán), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfán y fosforamidón), antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la renina (por ejemplo derivados de urea de di- y tripéptidos (véase la patente de Estados Unidos n.º 5.116.835), aminoácidos y derivados (patentes de Estados Unidos 5.095.119 y 5.104.869), cadenas de aminoácidos enlazadas por enlaces no peptídicos (patente de Estados Unidos 5.114.937), derivados de di- y tripéptidos (patente de Estados Unidos 5.106.835), peptidil amino dioles (patentes de Estados Unidos 5.063.208 y 4.845.079) y beta-aminoacil aminodiol carbamatos de peptidilo (patente de Estados Unidos 5.089.471); además, otros diversos análogos de péptido como se divulga en las siguientes patentes de Estados Unidos, 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437, e inhibidores de la renina de molécula pequeña (que incluyen diol sulfonamidas y sulfinilos (patente de Estados Unidos 5.098.924), derivados de *N*-morfolino (patente de estados Unidos 5.055.466), alcoholes *N*-heterocíclicos (patente de Estados Unidos 4.885.292) y pirolimidazonas (patente de Estados Unidos 5.075.451); además, derivados de pepstatina (patente de Estados Unidos 4.980.283) y derivados de flúor y cloro de péptidos que contienen estatona (patente de Estados Unidos 5.066.643), enalcreína, RO 42-5892, A 653117, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskirén (hemifumarato de (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-*N*-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635), antagonistas del receptor de endotelina, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipine, nifedipine, verapamil, diltiazem, gallopamil, niludipine, nimodipinas, nocardipine), activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandil, pinacidil, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), simpatolíticos, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartato de metoprolol), fármacos bloqueantes alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina, terazosina, prazosina o alfa metildopa), agonistas alfa adrenérgicos centrales, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidrazalina), agentes hipolipemiantes (por ejemplo, simvastatina, lovastatina, ezetamibe, atorvastatina, pravastatina), agentes que alteran el metabolismo que incluyen agentes sensibilizadores de la insulina y compuestos relacionados que incluyen (i) agonistas del PPAR.γ, tales como

las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona y similares) y otros ligandos de PPAR, que incluyen agonistas dobles de PPAR.alfa./gamma., tales como KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, tesaglitazar, TAK-559, agonistas del PPAR.alfa., tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato) y moduladores selectivos del PPAR.gamma. (los SPPAR.gamma. M), tales como los divulgados en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 y WO 2004/066963; (ii) biguanidas, tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), glipezida, inhibidores de la DPP-IV tales como sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina, los cuales inhiben la enzima dipeptidil peptidasa-IV y que son útiles para el tratamiento de la diabetes o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, incluyendo nitropruside y diazóxido. Tal combinación puede lograrse combinando dos principios activos en una única formulación farmacéutica que contenga dos principios activos independientes, por ejemplo, un antagonista del receptor de la angiotensina II y un derivado de nitrooxi ciclopentano de la invención.

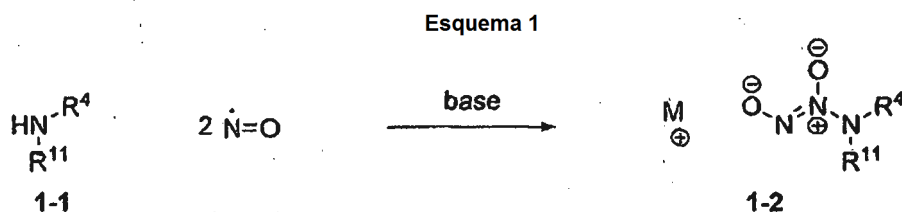
La pauta posológica que utiliza el compuesto de la invención se selecciona en conformidad con diversos factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente y el compuesto particular, o sal del mismo, empleado. Un médico o veterinario experto en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

Las dosificaciones orales de los compuestos de la invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, variarán de entre aproximadamente 0,0125 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 7,5 mg/kg/día, preferentemente de 0,0125 mg/kg/día a 3,75 mg/kg/día, y más preferentemente de 0,3125 mg/kg/día a 1,875 mg/kg/día. Por ejemplo, un paciente de 80 kg recibiría entre aproximadamente 1 mg/día y 600 mg/día, preferentemente de 1 mg/día a 300 mg/día, más preferentemente de 5 mg/día a 150 mg/día, y más preferentemente de 5 mg/día a 100 mg/día. Un medicamento preparado de forma adecuada para la administración una vez al día contendría, así, entre 1 mg y 600 mg, preferentemente entre 1 mg y 300 mg, y más preferentemente entre 25 mg y 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150, 200, 250 y 300 mg. De forma provechosa, el compuesto de la invención puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Para la administración dos veces al día, un medicamento preparado de forma adecuada contendría entre 0,5 mg y 300 mg, preferentemente entre 0,5 mg y 150 mg, y más preferentemente entre 12,5 mg y 150 mg, por ejemplo, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg y 150 mg.

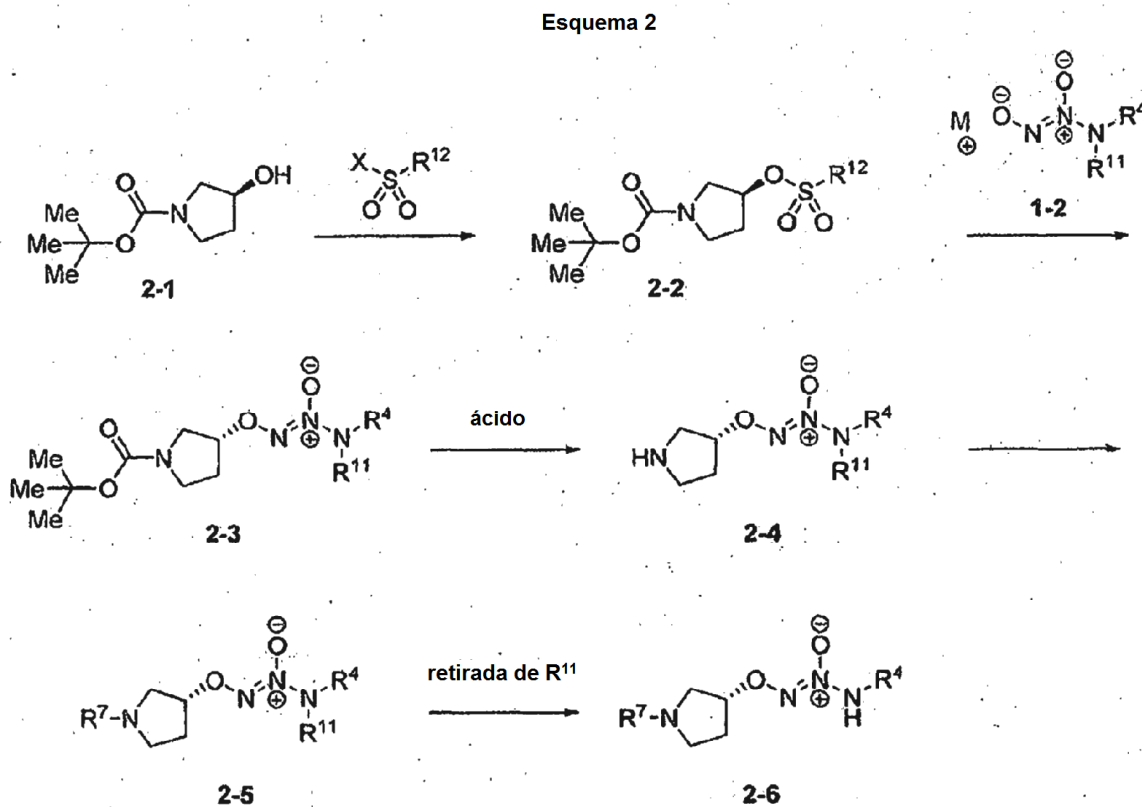
Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas orales tales como comprimidos, cápsulas y gránulos. Normalmente, los compuestos de la invención se administran como principios activos en combinación con aglutinantes farmacéuticos aceptables, como se describe a continuación. % p/p expresa el porcentaje en peso del componente de la composición indicado en comparación con la composición total. Los rellenos adecuados utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, fosfato dicálcico, lactosa, manitol y almidón, preferentemente celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa o mezclas de los mismos. Los aglutinantes adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a partir de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, de tragacanto y alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y similares, preferentemente estearato de magnesio. Las composiciones de recubrimiento adecuadas incluyen dispersiones acuosas o soluciones orgánicas de polímeros insolubles tales como etil celulosa, acetato de celulosa, acetato de celulosa butirato y copolímeros de acrilato conocidos de forma comercial como Eudragit®. Los plastificantes incluyen trietil citrato, sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo, triacetina y aceite de ricino. Los agentes antiadherentes incluyen talco, caolín, sílice coloidal o mezclas de los mismos.

## MÉTODOS DE SÍNTESIS

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Se prepararon materiales de partida e intermedios a partir de procedimientos conocidos o de otro modo como se ilustra. R<sup>11</sup> es un grupo protector de nitrógeno, tal como -CH<sub>2</sub>CH=CHR donde R es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, arilo y CH<sub>2</sub>arilo. M es un átomo o grupos que pueden ser el contraión de la sal diazeniumdiolato, tales como litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio, bario o amonio R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N<sup>+</sup> donde R<sup>13</sup>-R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>12</sup> es, por ejemplo, metilo, CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido. X es Cl u -OSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.



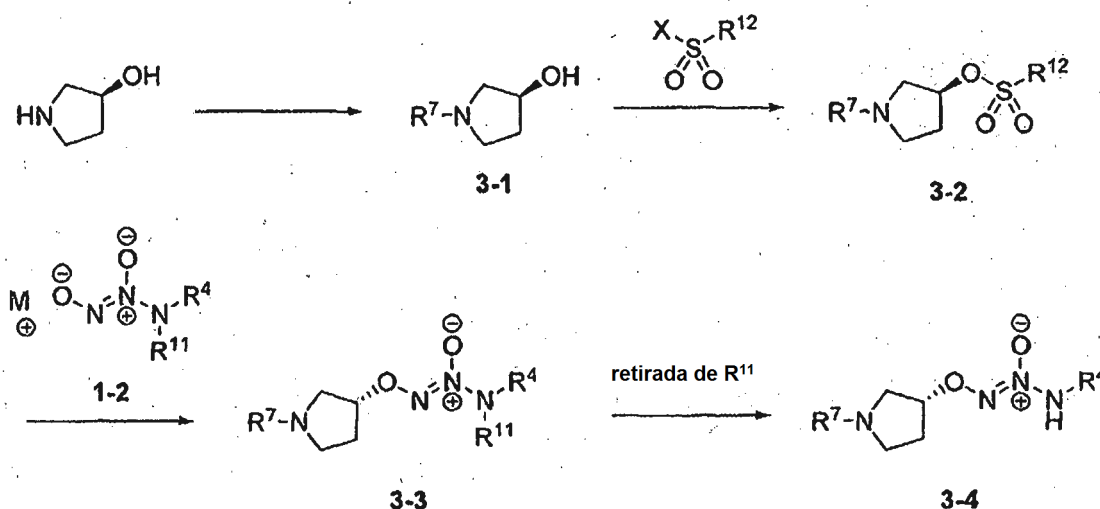
El Esquema 1 describe un método conveniente para preparar los diazeniodiolatos de metal alcalino de la estructura general 1-2 en esta invención. La alil amina 1-1 se trata con óxido nítrico a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido sódico, metóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, trimetilsilanolato sódico o las bases de potasio correspondientes, en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o agua. Pueden encontrarse ejemplos sobre la preparación de los diazeniumdiolatos de sodio en la bibliografía (Chakrapani, H.; Showalter, B. M.; Citro, M. L.; Keefer, L. K.; Saavedra, J. E. *Org. Lett.* 2007, 9, 4551-4554 y la Patente WO 2009/094242.



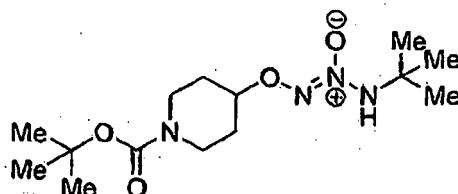
El Esquema 2 describe un método para preparar diazeniumdiolatos  $O^2$ -alquilados de la estructura general 2-6 en esta invención. Los pirrolidinoles protegidos con *tert*-butoxicarbonilo de la estructura general 2-1 pueden activarse para desplazamiento a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente, con un reactivo adecuado, tal como anhídrido metanosulfónico, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-(trifluorometil)fenilsulfonilo, en presencia o ausencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, piridina o lutidina, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona. El sulfonato resultante 2-2 puede desplazarse por una sal de diazeniumdiolato de metal alcalino adecuada 1-2 a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona. La estereoquímica en el carbono de sulfonato normalmente se invierte como resultado del desplazamiento. Después, el grupo protector de *tert*-butoxicarbonilo puede retirarse del producto 2-3 con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido fosfórico para proporcionar las pirrolidinas funcionalizadas 2-4. El grupo deseado  $R^7$  puede acoplarse a la pirrolidina 2-4 usando el método adecuado. Por ejemplo, si  $R^7$  es un sustituyente aromático o heteroaromático, el haluro aromático o heteroaromático apropiado puede acoplarse a 2-4 con la combinación adecuada de fuente de paladio, tal como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona) di(paladio), con el ligando apropiado, tal

como trifenilfosfina, tri(*tert*-butil)fosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,2-bis(difenilfosfino)propano, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo o un palaciclo adecuado, tal como cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II). Como alternativa, si  $R^7$  es un sistema aromático o heteroaromático carente de electrones, el acoplamiento puede realizarse a través de un aromático nucleófilo, haciendo reaccionar el haluro aromático o heteroaromático apropiado con **2-4** en presencia de una base apropiada, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, a una temperatura elevada. Si  $R^7$  es un grupo acilo o sulfonilo, puede usarse el haluro de acilo o haluro de sulfonilo correspondiente. Si  $R^7$  es un grupo carbamoilo, puede usarse el isocianato correspondiente.  $R^{11}$  se retira en la última etapa. Cuando  $R^{11}$  es un grupo alilo, el producto **2-5** puede desprotegerse con la combinación adecuada de fuente de paladio o platino, tal como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona) di(paladio), dicloro(1,5-ciclooctadieno)platino (II), con el ligando apropiado, tal como trifenilfosfina, tri(*tert*-butil)fosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,2-bis(difenilfosfino)propano, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo o un palaciclo adecuado, tal como cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) o una fuente de paladio o platino heterogénea, tal como paladio sobre carbono, paladio envenenado en carbonato de calcio, platino sobre carbono, platino sulfurado sobre carbono, en presencia de un eliminador adecuado, tal como ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico, dimedona, ácido tiosalicílico o un donador de hidrógeno adecuado, tal como gas de hidrógeno, ácido fórmico, borohidruro de sodio, trietilsilano, tributilestanano.

Esquema 3



## 30 Ejemplo 1



1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]Etapas A: 4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

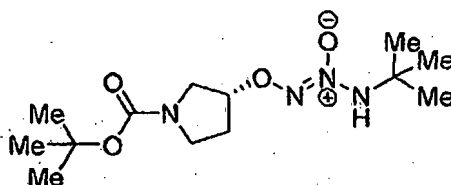
5 A una solución en agitación en diclorometano (50 ml) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,90 g, 19,4 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,23 g, 1,9 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57 mmol) se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (4,75 g, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 250 ml).  
 10 Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,06 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,79 (tt,  $J = 7,6, 3,6$  Hz, 1H), 3,62 (ddd,  $J = 13,6, 7,4, 4,0$  Hz, 2H), 3,27 (ddd,  $J = 13,8, 7,8, 3,9$  Hz, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapas B: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]

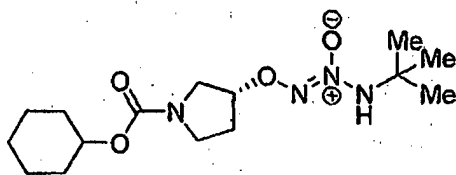
15 A una solución en *N,N*-dimetilformamida (13 ml) de 4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,1 g, 5,1 mmol) a 50 °C se añadió 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato sódico (1,0 g, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se  
 20 filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un líquido incoloro. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,77 (ddt,  $J = 17,1, 10,0, 6,7$  Hz, 1H), 5,27 (dd,  $J = 17,1, 1,6$  Hz, 1H), 5,15 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,83-3,73 (s a, 2H), 3,64 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,14 (ddd,  $J = 13,6, 9,0, 3,6$  Hz, 2H), 2,00-1,90 (s a, 2H), 1,75 (dtd,  $J = 13,3, 8,7, 4,0$  Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  379,2 (M + Na).

Etapas C: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]

A una solución agitada en metanol (11,8 ml) de  
 30 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo] (422 mg, 1,19 mmol) se añadió platino sulfurado sobre carbono (5 % en peso, 462 mg, 0,118 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C mientras se agitaba durante 4 horas y se añadieron dos lotes de ácido fórmico (91  $\mu$ l, 2,1 mmol) cada 2 horas. Esto se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,82 (s, 1H), 4,39 (tt,  $J = 8,6, 3,9$  Hz, 1H), 4,05-3,65 (m, 2H), 3,16 (ddd,  $J = 13,6, 9,2, 3,5$  Hz, 2H),  
 35 2,12-1,86 (m, 2H), 1,79 (dtd,  $J = 13,2, 8,9, 4,1$  Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  339,1 (M + Na).

**Ejemplo 2**1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,95-5,89 (m, 1H), 4,87 (s a, 1H), 3,75-3,45 (m, 4H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  303,2 (M + H).

**Ejemplo 3**

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

Etapa A: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo}

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapas A y B, sustituyendo (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (ddt,  $J = 17,1, 10,0, 6,7$  Hz, 1*H*), 5,30 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1*H*), 5,20 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1*H*), 4,95 (s a, 1*H*), 3,69-3,43 (m, 6*H*), 2,27 (dd,  $J = 13,8, 6,4$  Hz, 1*H*), 2,13-2,06 (m, 1*H*), 1,47 (s, 9*H*), 1,29 (s, 9*H*); CL-EM:  $m/z$  365,1 (M + Na).

10

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-pirrolidin-3-ilo}

- 15 A una solución en diclorometano (8 ml) de 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo} (1,00 g, 2,92 mmol) a temperatura ambiente se añadió una solución 4,0 M en de ácido clorhídrico (1,46 ml, 5,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM:  $m/z$  243,3 (M + H).

20

Etapa C: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

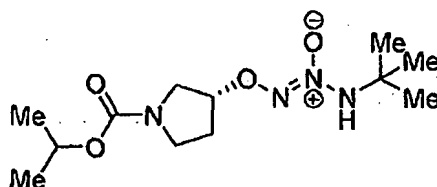
- 25 A una solución en diclorometano (4 ml) de 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-pirrolidin-3-ilo} (400 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,60 ml, 4,3 mmol), seguido de cloroformiato de ciclohexilo (350 mg, 2,15 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,78 (m, 1*H*), 5,28 (m, 1*H*), 5,16 (m, 1*H*), 4,94 (m, 1*H*), 4,66 (m, 1*H*), 3,71-3,20 (m, 6*H*), 2,23 (m, 1*H*), 2,05 (m, 1*H*), 1,80 (m, 2*H*), 1,70 (m, 2*H*), 1,50-1,20 (m, 15*H*); CL-EM:  $m/z$  391,3 (M + Na).

30

Etapa D: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo} por 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00 (s a, 1*H*), 4,85 (m, 1*H*), 4,64 (m, 1*H*), 3,73-3,45 (m, 4*H*), 2,23 (m, 1*H*), 2,09 (m, 1*H*), 1,80 (m, 2 Hz, 1,70 (m, 2*H*), 1,50-1,20 (m, 15*H*); CL-EM:  $m/z$  351,4 (M + Na).

#### Ejemplo 4

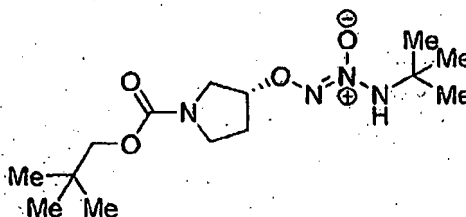


40

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(propan-2-iloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

- 45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 3, sustituyendo cloroformiato de isopropilo por cloroformiato de ciclohexilo en la etapa C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,14 (m, 1*H*), 4,80 (m, 2*H*), 3,62-3,35 (m, 4*H*), 2,14 (m, 1*H*), 2,00 (m, 1*H*), 1,19 (s, 9*H*), 1,12 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6*H*); CL-EM:  $m/z$  311,4 (M + Na).

#### Ejemplo 5



1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(2,2-dimetilpropoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}Etapa A: (3*S*)-3-hidroxi pirrolidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

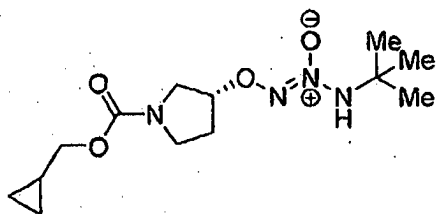
5 A una mezcla de diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,96 g, 11 mmol), seguido de (3*S*)-pirrolidin-3-ol (1,00 g, 11,5 mmol). Después, se añadió gota a gota cloroformiato de neopentilo (1,71 ml, 11,5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 (s a, 1*H*), 3,81-3,77 (m, 2*H*), 3,59-3,41 (m, 4*H*), 2,07-1,96 (m, 2*H*), 1,75-1,72 (m, 1*H*), 0,97 (s, 9*H*).

10

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(2,2-dimetilpropoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo (3*S*)-3-hidroxi pirrolidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo por 4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00 (s a, 1*H*), 4,85 (m, 1*H*), 4,64 (m, 1*H*), 3,73-3,45 (m, 4*H*), 2,23 (m, 1*H*), 2,09 (m, 1*H*), 1,80 (m, 2*H*), 1,70 (m, 2*H*), 1,50-1,20 (m, 15*H*); CL-EM:  $m/z$  339,4 (M + Na).

15

**Ejemplo 6**

20

1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}Etapa A: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alil amino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

25

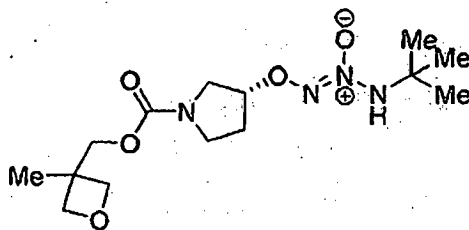
A una solución en acetonitrilo (10 ml) de ciclopropanometanol (0,71 ml, 9,0 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,97 mmol) se añadió carbonato de *N,N*-disuccinimidilo (1840 mg, 7,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se le añadió la sal clorhidrato de 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-pirrolidin-3-ilo] (500 mg, 1,79 mmol), seguido de 2,5 equivalentes más de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1*H*), 5,31 (m, 1*H*), 4,98 (m, 1*H*), 4,20 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2*H*), 3,92 (m, 2*H*), 3,67 (m, 1*H*), 3,65 (m, 3*H*), 2,23 (m, 1*H*), 2,30 (m, 1*H*), 1,30 (s, 9*H*), 1,08 (m, 1*H*), 0,70 (m, 2*H*), 0,40 (m, 2*H*); CL-EM:  $m/z$  363,4 (M + Na).

30

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo} por 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-4-ilo]. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00 (m, 1*H*), 4,84 (m, 1*H*), 3,85 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2*H*), 3,70 (m, 1*H*), 3,60-3,46 (m, 3*H*), 2,24 (m, 1*H*), 2,07 (m, 1*H*), 1,26 (s, 9*H*), 1,08 (m, 1*H*), 0,49 (m, 2*H*), 0,22 (m, 2*H*); CL-EM:  $m/z$  323,3 (M + Na).

40

**Ejemplo 7**

45

1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]carbonil]pirrolidin-3-ilo}

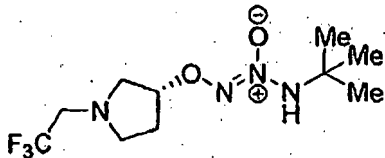
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 6, sustituyendo (3-metiloxetan-3-il)metanol por ciclopropanometanol en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,98 (m, 1*H*), 4,95 (m, 1*H*), 4,56 (m, 2*H*), 4,20 (m, 3*H*), 4,10 (m, 2*H*), 3,78 (m, 2*H*), 3,60 (m, 4*H*), 2,30 (m, 1*H*), 2,05 (m, 1*H*), 1,32 (s, 9*H*); CL-EM:

50



$m/z$  331,4 (M + H).

### Ejemplo 8



5

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo]

Etapa A: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo]

10

A una solución de *N,N*-dimetilformamida (10 ml) de la sal clorhidrato de 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-pirrolidin-3-ilo] (EJEMPLO 3, ETAPA B, 500 mg, 1,47 mmol) se añadió trietilamina (410  $\mu$ l, 2,95 mmol) y metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (1,5 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,83 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,67 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,16 (c,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,28 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  325,1 (M + H).

15

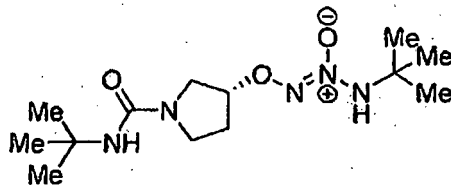
Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo]

20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo] por 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,84 (s, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 3,26 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 3,12 (c,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,30 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  285,2 (M + H).

25

### Ejemplo 9



30

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(*tert*-butilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

Etapa A: (3*S*)-*N*-*tert*-butil-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida

35

A una solución en diclorometano (200 ml) y éter dietílico (200 ml) de (3*S*)-3-hidroxipirrolidina (19,8 ml, 244 mmol) y trietilamina (45,0 ml, 323 mmol) a 0 °C se añadió isocianato de *tert*-butilo (28,0 ml, 245 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,50-4,45 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 4H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  187,3 (M + H).

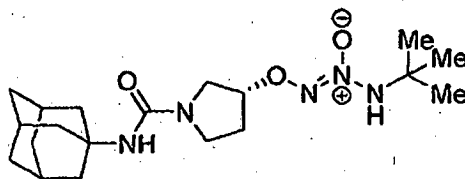
40

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(*tert*-butilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

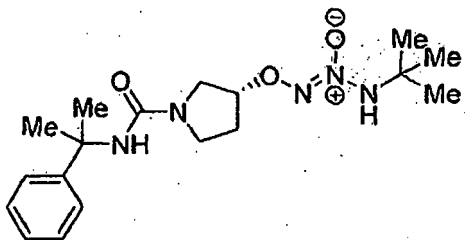
45

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo (3*S*)-*N*-*tert*-butil-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,87 (s, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,66 (dt,  $J = 12,1, 1,5$  Hz, 1H), 3,58 (dd,  $J = 12,1, 4,8$  Hz, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,16 (dtd,  $J = 13,9, 9,4, 5,0$  Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  302,2 (M + H).

50

**Ejemplo 10**5 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3*R*)-1-(triciclo[3.3.1.1.<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbamoyl)pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 9, sustituyendo isocianato de 1-adamantilo por isocianato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,89 (s, 1*H*), 4,90-4,92 (m, 1*H*), 3,93 (s, 1*H*), 3,68 (d, *J* = 12,2 Hz, 1*H*), 3,62 (dd, *J* = 12,2, 4,8 Hz, 1*H*), 3,49-3,42 (m, 2*H*), 2,42-2,31 (m, 1*H*), 2,22-2,15 (m, 1*H*), 2,10 (s, 3*H*), 2,01 (s a, 6*H*), 1,70 (m, 6*H*), 1,34 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 402,1 (M + Na).

**Ejemplo 11**15 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3*R*)-1-[(2-fenilpropan-2-il)carbamoyl]pirrolidin-3-ilo]Etapa A: (3*S*)-3-[(fenilcarbonil)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 A una solución en diclorometano (100 ml) de ácido benzoico (4,03 g, 33,0 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (10,4 g, 54,0 mmol) se añadió (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,62 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se cargó con éter dietílico (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: benzoato de (3*S*)-pirrolidin-3-ilo

30 A una solución en diclorometano (5 ml) de (3*S*)-3-[(fenilcarbonil)oxi] pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,62 g, 9,00 mmol) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5,55 ml, 72,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración de la mezcla de reacción al vacío proporcionó la sal trifluoroacetato del compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa C: (2-isocianatopropan-2-il)benzeno

40 A una solución en benceno (2 ml) de cumilamina (1,80 g, 13,3 mmol) y trietilamina (1,86 ml, 13,3 mmol) se añadió gota a gota una solución al 20 % en tolueno de fosgeno (17,5 ml, 33,3 mmol). Después de que se completara, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se cargó con éter dietílico (20 ml) y se filtró. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: benzoato de (3*S*)-1-(2-fenilpropan-2-il)pirrolidin-3-ilo

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 9, etapa A, sustituyendo benzoato de (3*S*)-pirrolidin-3-ilo por (3*S*)-3-hidroxipirrolidina y (2-isocianatopropan-2-il)benzeno por isocianato de *tert*-butilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 2*H*), 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1*H*), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2*H*), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 2*H*), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 2*H*), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1*H*), 5,57 (s, 1*H*), 4,61 (s a, 1*H*), 3,71 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1*H*), 3,62-3,53 (m, 3*H*), 2,28-2,24 (m, 2*H*), 1,73 (s, 6*H*); CL-EM: *m/z* 353,0 (M + H).

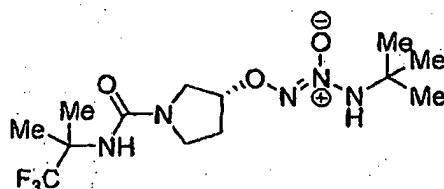
Etapa E: (3S)-1-(2-fenilpropan-2-il)pirrolidin-3-ol

A una solución en metanol (15 ml) de benzoato de (3S)-1-(2-fenilpropan-2-il)pirrolidin-3-ilo (2,50 g, 7,09 mmol) se añadió una solución 4,0 M de hidróxido potásico (3,19 ml, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,34 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,71 (s, 6H); CL-EM: *m/z* 249,2 (M + H).

Etapa F: 1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(2-fenilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo (3S)-1-(2-fenilpropan-2-il)pirrolidin-3-ol por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,71 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 364 (M + H).

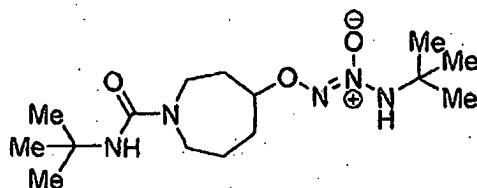
**Ejemplo 12**



1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-{(3*R*)-1-[(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 11, sustituyendo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilamina por cumilamina en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,72 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 12,2 Hz, 4,6 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 356 (M + H).

**Ejemplo 13**



1-(*N*-*tert*-butilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de (±)-*O*<sup>2</sup>-[1-(*tert*-butilcarbamoil)azepan-4-ilo]

Etapa A: 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo

A una solución en metanol (250 ml) de 4-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,1 g, 85,0 mmol) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (8,01 g, 212 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas antes de concentración al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (250 ml) y se lavó con salmuera. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,87 (s, 1H), 3,49-3,18 (m, 4H), 2,05-1,48 (m, 6H), 1,46 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 238,2 (M + Na).

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino) diazen-1-*io*-1,2-diolato de (±)-*O*<sup>2</sup>-azepan-4-ilo

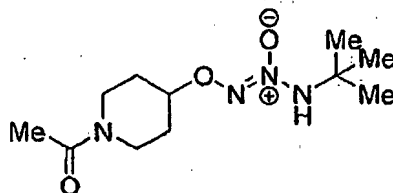
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 3, etapas A y B, sustituyendo 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo por (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86-9,50 (m, 2H), 5,75 (ddt, *J* = 17,1, 10,0, 6,7 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,42-3,15 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,25 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 271,0 (M + H).

Etapa C: 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )-O<sup>2</sup>-[1-(terc-butilcarbamoil)azepan-4-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 9, etapa A, sustituyendo 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )-O<sup>2</sup>-azepan-4-ilo por (S)-3-hidroxi-pirrolidina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,77 (ddt, *J* = 17,1, 10,1, 6,7 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,44 (tt, *J* = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,64 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,26 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 370,1 (M + H).

Etapa D: 1-(N-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )-O<sup>2</sup>-[1-(terc-butilcarbamoil)azepan-4-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de ( $\pm$ )-O<sup>2</sup>-[1-(terc-butilcarbamoil)azepan-4-ilo] por 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,81 (s, 1H), 4,39 (tt, *J* = 7,6, 3,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,45 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 330,2 (M + H).

**Ejemplo 14**1-(N-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(1-acetilpiperidin-4-ilo)Etapa A: 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(piperidin-4-ilo)

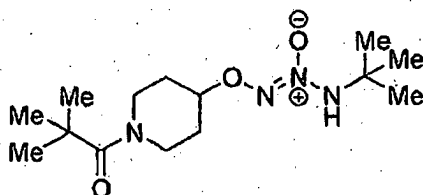
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 3, etapas A y B, sustituyendo 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo por (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,76 (ddt, *J* = 17,1, 10,1, 6,7 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,36-3,16 (m, 4H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 257,0 (M + H).

Etapa B: 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(1-acetilpiperidin-4-ilo)

A una solución en diclorometano (20 ml) de 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(piperidin-4-ilo) (1,18 g, 4,03 mmol) y trietilamina (1,40 ml, 10,1 mmol) se añadió cloruro de acetilo (0,344 ml, 4,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con éter dietílico (40 ml), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol, proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,77 (ddt, *J* = 17,1, 10,0, 6,7 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,91 (ddd, *J* = 13,5, 7,4, 4,1 Hz, 1H); 3,75-3,61 (m, 1H), 3,38 (ddd, *J* = 13,7, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,31 (ddd, *J* = 13,9, 8,2, 3,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 299,0 (M + H).

Etapa C: 1-(N-terc-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(1-acetilpiperidin-4-ilo)

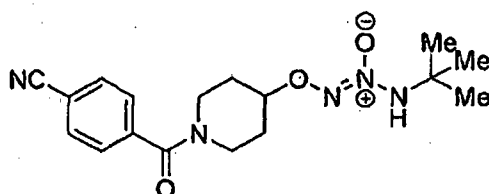
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(1-acetilpiperidin-4-ilo) por 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,87 (s, 1H), 4,45 (ddt, *J* = 8,2, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (ddd, *J* = 13,5, 7,1, 4,1 Hz, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 13,8, 7,1, 4,0 Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 259,3 (M + H).

**Ejemplo 15**

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-ilo]

5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 14, sustituyendo cloruro de pivaloilo por cloruro de acetilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,83 (s, 1H), 4,47 (tt, *J* = 8,1, 3,9 Hz, 1H), 4,03 (ddd, *J* = 13,5, 6,7, 3,8 Hz, 2H), 3,39 (ddd, *J* = 13,7, 8,7, 3,4 Hz, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 301,1 (M + H).

**Ejemplo 16**



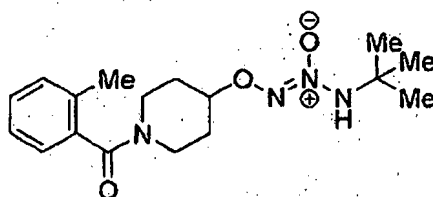
10

1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-[(4-cianofenil)carbonil]piperidin-4-ilo]

15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 14, sustituyendo cloruro de 4-cianobenzoilo por cloruro de acetilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,20-3,94 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,44-3,13 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,98-1,72 (m, 1H), 1,34 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 346,1 (M + H).

**Ejemplo 17**

20

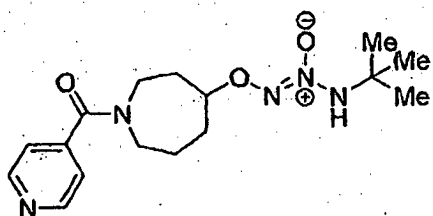


1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-[(2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-ilo]

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 14, sustituyendo cloruro de *o*-toluilo por cloruro de acetilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,24-4,00 (m, 1H), 3,68-3,42 (m, 2H), 3,13 (ddd, *J* = 13,7, 8,2, 3,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,31 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 335,2 (M + H).

30

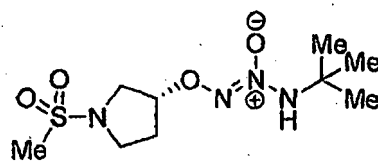
**Ejemplo 18**



35 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de (±)-*O*<sup>2</sup>-[1-(piridin-4-ilcarbonil)azepan-4-ilo]

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 14, sustituyendo 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de (±)-*O*<sup>2</sup>-azepan-4-ilo (EJEMPLO 13, etapa B) por 1-(*N*-*tert*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-(piperidin-4-ilo) y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo por cloruro de acetilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72-8,70 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, R1), 5,82 (s, 1H, R2), 4,55-4,43 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 2H), 3,52-3,26 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,13-1,75 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,34 (s, 9H, R1), 1,32 (s, 9H, R2); CL-EM: *m/z* 336,1 (M + H).

## Ejemplo 19

5 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilo]Etapa A: metanosulfonato de (3*S*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilo

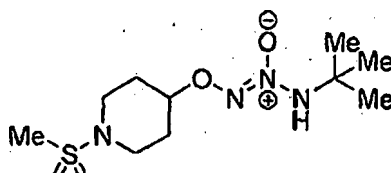
10 A una solución en diclorometano (200 ml) de (S)-3-hidroxipirrolidina (5,0 g, 57 mmol) y trietilamina (24,0 ml, 172 mmol) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonylo (7,23 g, 63,1 mmol). Después, se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,70 g, 5,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Esta se diluyó con diclorometano (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto en bruto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,28 (t, *J* = 4,5 Hz, 1*H*), 3,71 (d, *J* = 12,9 Hz, 1*H*), 3,64 (dd, *J* = 12,7, 4,0 Hz, 1*H*), 3,59 (td, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1*H*), 3,46 (td, *J* = 10,1, 6,7 Hz, 1*H*), 3,07 (s, 3*H*), 2,89 (s, 3*H*), 2,39-2,33 (m, 1*H*), 2,29-2,19 (m, 1*H*); CL-EM: *m/z* 244,1 (M + H).

20 Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilo]

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO I, etapas B y C, sustituyendo metanosulfonato de (3*S*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilo por 4-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,93 (s, 1*H*), 3,74-3,55 (m, 3*H*), 3,46-3,39 (m, 1*H*), 2,87 (s, 3*H*), 2,40-2,33 (m, 1*H*), 2,24-2,15 (m, 1*H*), 1,33 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 281,1 (M + H).

## Ejemplo 20

30 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo]

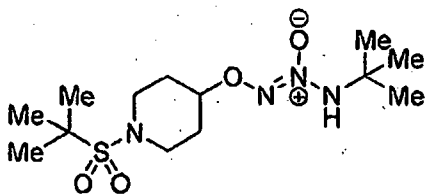
## Etapa A: 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo

35 A una solución en diclorometano (60 ml) de 4-hidroxipiperidina (2,00 g, 19,8 mmol) y trietilamina (4,13 ml, 29,7 mmol) a 0 °C se añadió anhídrido metanosulfónico (3,10 g, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después a esta se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,242 g, 1,98 mmol), trietilamina (4:13 ml, 29,7 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonylo (5,32 g, 21,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante otra hora y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 2*H*), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2*H*), 4,84-4,79 (m, 1*H*), 3,36 (dt, *J* = 12,3, 5,1 Hz, 2*H*), 3,27 (ddd, *J* = 12,4, 8,3, 4,0 Hz, 2*H*), 2,79 (s, 3*H*), 2,11-1,90 (m, 4*H*); CL-EM: *m/z* 388,0 (M + H).

45 Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapas B y C, sustituyendo 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo por 4-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,89 (s, 1*H*), 4,49-4,43 (m, 1*H*), 3,42-3,30 (m, 4*H*), 2,81 (s, 3*H*), 2,09-2,04 (m, 4*H*), 1,34 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 317,0 (M + Na).

## Ejemplo 21

5 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(*tert*-butilsulfonyl)piperidin-4-ilo]Etapa A: 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de piperidin-4-ilo

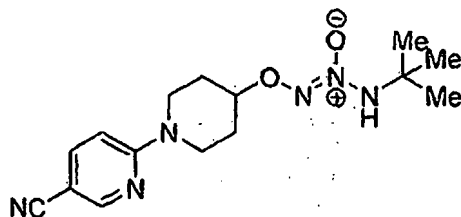
10 A una solución en diclorometano (10 ml) de 4-([4-(trifluorometil) fenil]sulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 1, ETAPA A, 1,20 g, 2,93 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (500  $\mu$ l, 6,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: *m/z* 309,9 (M + H).

Etapa B: 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(*tert*-butilsulfonyl)piperidin-4-ilo

15 A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de la sal trifluoroacetato de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de piperidin-4-ilo (800 mg, 1,97 mmol) a -78 °C se añadió cloruro de *tert*-butilsulfinilo (209  $\mu$ l, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78 °C antes de añadir trietilamina (1,10 ml, 7,88 mmol). Después, esta se agitó durante 2 horas más a -78 °C. Se añadió éter dietílico (50 ml) a la mezcla de reacción y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (374 mg, 2,17 mmol) a la solución. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título.

Etapa C: 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(*tert*-butilsulfonyl)piperidin-4-ilo]

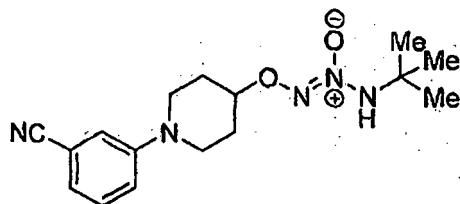
30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapas B y C, sustituyendo 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(*tert*-butilsulfonyl)piperidin-4-ilo por 4-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,46 (s a, 1H), 3,64 (s a, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 359,3 (M + Na).

35 **Ejemplo 22**40 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-ilo)piperidin-4-ilo]Etapa A: 6-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)piridin-3-carbonitrilo

45 A una solución en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) de 2-cloro-5-cianopiridina (36,2 g, 262 mmol) y 4-hidroxipiperidina (27,9 g, 275 mmol) se añadió carbonato potásico (40,1 g, 290 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,10 (dt, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 2H), 4,01 (tt, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 13,6, 9,2, 3,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 204,2 (M + H).

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

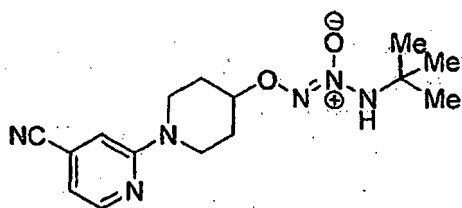
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-carbonitrilo por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1*H*), 7,64 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1*H*), 6,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1*H*), 5,84 (s, 1*H*), 4,52 (tt, *J* = 7,6, 3,9 Hz, 1*H*), 4,04 (ddd, *J* = 13,6, 7,4, 3,9 Hz, 2*H*), 3,59 (ddd, *J* = 13,7, 8,0, 3,7 Hz, 2*H*), 2,10-2,03 (m, 2*H*), 1,98-1,90 (m, 2*H*), 1,32 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 319,1 (M + H).

**Ejemplo 23**1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-(3-cianofenil)piperidin-4-ilo]Etapa A: 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo

A una suspensión en tolueno (140 ml) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,06 g, 2,25 mmol), se añadió 2-(*tert*-butil-fosfino)bifenilo (0,839 g, 2,81 mmol), *tert*-butóxido sódico (4,05 g, 42,2 mmol), 3-bromobenzonitrilo (5,11 g, 28,1 mmol), seguido de 4-hidroxipiperidina (2,84 g, 28,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Esta se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,24 (m, 1*H*), 7,15-7,10 (m, 2*H*), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1*H*), 3,95-3,87 (m, 1*H*), 3,57 (dt, *J* = 12,7, 4,8 Hz, 2*H*), 3,00 (ddd, *J* = 12,8, 9,5, 3,2 Hz, 2*H*), 2,05-1,95 (m, 2*H*), 1,73-1,59 (m, 2*H*); CL-EM: *m/z* 203,2 (M + H).

Etapa B: 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

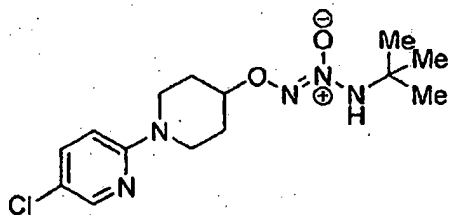
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,31 (m, 1*H*), 7,17-7,08 (m, 3*H*), 5,84 (s, 1*H*), 4,45 (tt, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1*H*), 3,63-3,56 (m, 2*H*), 3,12 (ddd, *J* = 12,9, 8,8, 3,4 Hz, 2*H*), 2,18-2,11 (m, 2*H*), 2,04-1,95 (m, 2*H*), 1,35 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 318,2 (M + H).

**Ejemplo 24**1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de *O*<sup>2</sup>-[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 22, sustituyendo 2-cloro-4-cianopiridina por 2-cloro-5-cianopiridina en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 6,86 (s, 1*H*), 6,76 (d, *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 5,85 (s, 1*H*), 4,51 (tt, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1*H*), 4,02 (ddd, *J* = 13,4, 6,6, 4,0 Hz, 2*H*), 3,41 (ddd, *J* = 13,5, 8,7, 3,6 Hz, 2*H*), 2,14-2,06 (m, 2*H*), 1,96-1,86 (m, 2*H*), 1,34 (s, 9*H*); CL-EM: *m/z* 319,3 (M + H).

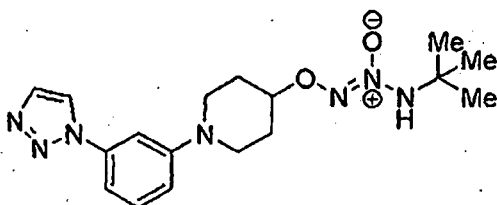


## Ejemplo 25

5 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 22, sustituyendo 2,5-dicloropiridina por 2-cloro-5-cianopiridina en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,45 (tt, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 328,0 (M + H).

## Ejemplo 26

15 1-(*N*-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo]Etapa A: 1-bencil-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina

20 A una solución en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) de *N*-bencil-4-hidroxipiperidina (1,90 g, 9,93 mmol) se añadió imidazol (1,35 g, 19,9 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,57 g, 10,4 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,21 (m, 5H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); CL-EM: *m/z* 306,1 (M + H).

Etapa B: 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina

30 A una solución en metanol (28 ml) de 1-bencil-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina (2,80 g, 9,18 mmol) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso, 280 mg, 0,40 mmol) y se agitó a presión atmosférica de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,77-3,70 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,61 (ddd, *J* = 12,5, 9,5, 3,0 Hz, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,42 (dtd, *J* = 13,0, 9,0, 3,7 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); CL-EM: *m/z* 216,2 (M + H).

Etapa C: 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidina

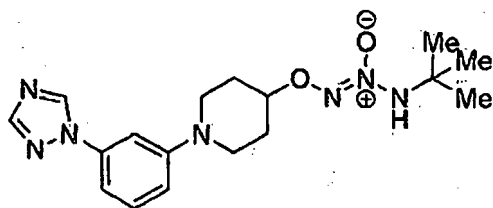
40 Una solución en dioxano (5 ml) de 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (224 mg, 1,00 mmol) y 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina (323 mg, 1,50 mmol) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno en un vial. Después, se añadieron 2-(diclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo (20 mg, 0,051 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,050 mmol) y *tert*-butóxido sódico (384 mg, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y el vial se cerró herméticamente. Esta se calentó a 100 °C durante 20 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,53 (ddd, *J* = 12,4, 7,5, 3,5 Hz, 2H), 3,16 (ddd, *J* = 12,5, 7,8, 3,5 Hz, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); CL-EM: *m/z* 359,1 (M + H).

Etapa D: 1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ol

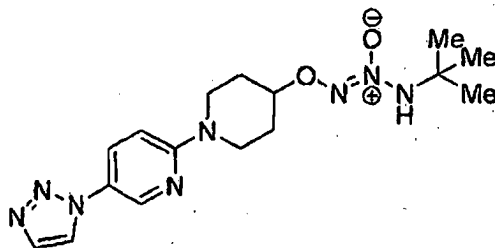
A una solución en etanol (18 ml) de 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidina (1,83 g, 5,12 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1030  $\mu$ l, 12,5 mmol). Después de 6 horas, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y se cargó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,36 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,66 (dt,  $J = 12,7, 4,7$  Hz, 2H), 3,05 (ddd,  $J = 12,7, 9,7, 3,1$  Hz, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H); CL-EM:  $m/z$  245,2 (M + H).

Etapa E: 1-(*N-tert*-butilamino) diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -{1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-il}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo 1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ol por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,36 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,44 (tt,  $J = 8,5, 3,9$  Hz, 1H), 3,66 (dt,  $J = 12,8, 5,0$  Hz, 2H), 3,14 (ddd,  $J = 12,8, 9,0, 3,3$  Hz, 2H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  360,2 (M+H).

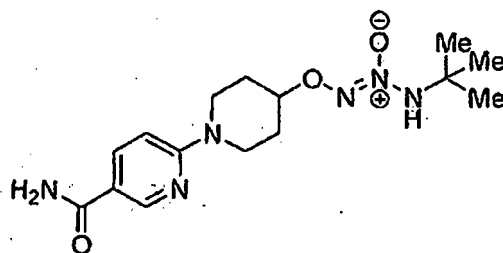
**Ejemplo 27**1-(*N-tert*-butilamino) diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -{1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo}

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 26, sustituyendo 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol por 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol en la etapa C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,35 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,95 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J = 12,6, 5,0$  Hz, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  328,0 (M + H).

**Ejemplo 28**1-(*N-tert*-butilamino) diazen-1-ilo-1,2-diolato de  $O^2$ -{1-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]piperidin-4-ilo}

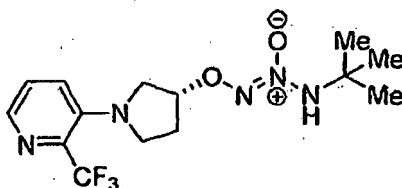
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 22, sustituyendo 2-fluoro-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina por 2-cloro-5-ciano piridina en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 3H), 6,79 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,50 (tt,  $J = 8,2, 3,8$  Hz, 1H), 4,06 (ddd,  $J = 13,5, 6,5, 3,9$  Hz, 2H), 3,43 (ddd,  $J = 13,5, 8,7, 3,4$  Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  361,1 (M + H).

## Ejemplo 29

5 1-(N-*tert*-butilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-carbamoylpiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

A una solución en agua (2 ml)/metanol (2 ml) de 1-(N-*tert*-butilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (EJEMPLO 22, 200 mg, 0,628 mmol) se añadió tetrahidrato de perborato sódico (483 mg, 3,14 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,02 (dd,  $J = 9,1, 2,4$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,04 (dt,  $J = 13,7, 4,8$  Hz, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,18 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  337,0 (M + H).

## Ejemplo 30

20 1-(N-*tert*-butilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo]

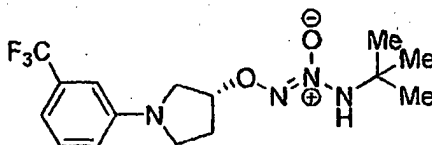
Etapa A: 1-(N-*tert*-butil-N-alil amino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo]

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 23, etapa A, sustituyendo 1-(N-*tert*-butil-N-alilamino) diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-pirrolidin-3-ilo] (EJEMPLO 3, ETAPA B) por 4-hidroxipiperidina y 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina por 3-bromobenzonitrilo. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,25-8,03 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 5,73 (ddt,  $J = 17,1, 10,0, 6,7$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 3,84 (dd,  $J = 11,9, 4,8$  Hz, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 3,35 (td,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,22 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  388,1 (M + H).

Etapa B: 1-(N-*tert*-butilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo]

35 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, etapa C, sustituyendo 1-(N-*tert*-butil-N-alilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo] por 1-(N-*tert*-butil-N-alilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo]. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,19-8,14 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,06-4,92 (m, 1H), 3,88-3,8 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,49-2,28 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,29 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  348,1 (M + H).

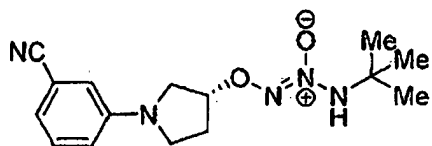
## Ejemplo 31

45 1-(N-*tert*-butilamino)diazene-1-yl-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 30, sustituyendo 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina por 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina en la etapa A. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30 (t,  $J =$

8,0 Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,4, 5,0$  Hz, 1H), 3,59 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3,53 (td,  $J = 9,1,7,0$  Hz, 1H), 3,45 (td,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,31 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  347,1 (M + H).

### 5 Ejemplo 32



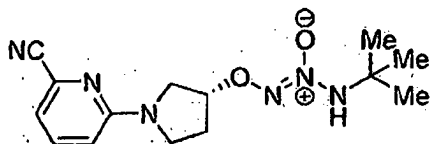
### 10 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-1-(3-cianofenil)pirrolidin-3-ilo]

10

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 30, sustituyendo 3-bromobenzonitrilo por 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,26 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 3,64 (dd,  $J = 11,3, 4,9$  Hz, 1H), 3,57 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,51 (td,  $J = 9,3, 6,9$  Hz, 1H), 3,43 (td,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  304,2 (M + H).

15

### Ejemplo 33



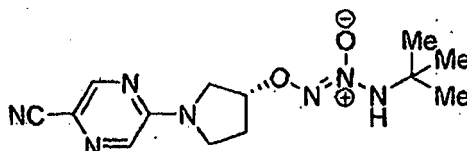
20

### 20 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 22, sustituyendo 6-fluoropiridin-2-carbonitrilo por 2-cloro-5-cianopiridina y (S)-3-hidroxi-pirrolidina por 4-hidroxi-piperidina en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,04-4,99 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,70 (dd,  $J = 12,8, 4,7$  Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,30 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  305,1 (M + H).

25

### Ejemplo 34



30

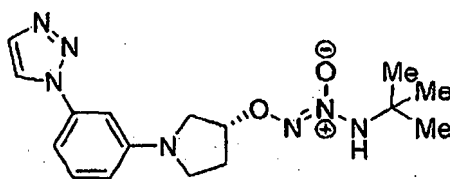
### 30 1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-1-(5-cianopirazin-2-il)pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 22, sustituyendo 5-bromopirazin-2-carbonitrilo por 2-cloro-5-cianopiridina y 1-(N-*tert*-butil-N-alilamino)diazen-1-yl-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-pirrolidin-3-ilo] (EJEMPLO 3, ETAPA B) por 4-hidroxi-piperidina en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,10-3,70 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  306,3 (M + H).

35

40

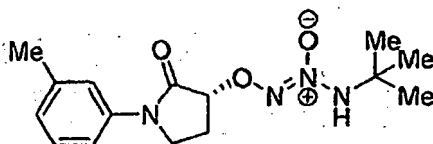
### Ejemplo 35



1-(*N-terc-butilamino*)diazén-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*)fenil]pirrolidin-3-*ilo*]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 30, sustituyendo 1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol por 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,0-6,6 (m, 6H), 5,92 (s, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,8-3,5 (m, 4H), 2,6-2,1 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  368,1 (M + Na).

**Ejemplo 36**



1-(*N-terc-butilamino*)diazén-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(3-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-*ilo*]

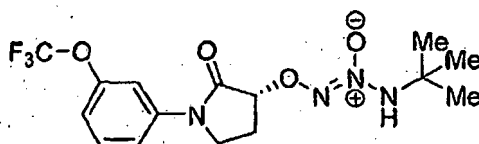
Etapa A: (3*S*)-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)pirrolidin-2-ona

Se mezclaron juntos (S)-3-Hidroxi-1-(3-metilfenil)pirrolidin-2-ona (1,52 g, 15,0 mmol), 3-bromotolueno (2,57 g, 15,0 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,26 g, 0,45 mmol), acetato de paladio (II) (0,067 g, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (7,33 g, 22,5 mmol) en dioxano (50 ml) y se agitaron durante una noche a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H).

Etapa B: 1-(*N-terc-butilamino*)diazén-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(3-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-*ilo*]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo (3*S*)-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)pirrolidin-2-ona por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,03 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,90 (td,  $J = 9,2, 3,8$  Hz, 1H), 3,79 (dt,  $J = 9,7, 7,3$  Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 4H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  307,2 (M + H).

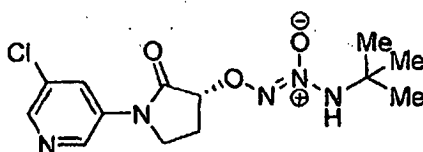
**Ejemplo 37**



1-(*N-terc-butilamino*)diazén-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-3-*ilo*]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 36, sustituyendo 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno por 3-bromotolueno en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,04 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,92 (dt,  $J = 13,3, 4,7$  Hz, 1H), 3,80 (c,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,31 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$  399,0 (M + Na).

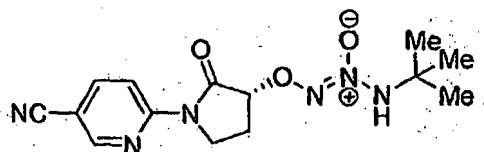
**Ejemplo 38**



1-(*N-terc-butilamino*)diazén-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-*il*)-2-oxopirrolidin-3-*ilo*]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 36, sustituyendo 3-bromo-5-cloropiridina por 3-bromotolueno en la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,32 (s, 9H); CL-EM:  $m/z$

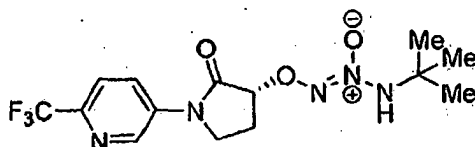
328,2 (M + H).

**Ejemplo 39**

5

1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 36, sustituyendo 6-bromopiridin-3-carbonitrilo por 3-bromotolueno en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (ddd, *J* = 11,5, 9,0, 3,6 Hz, 1H), 3,97 (dt, *J* = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 2,64 (dtd, *J* = 13,6, 8,1, 3,7 Hz, 1H), 2,41 (dc, *J* = 13,6, 8,2 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 319,1 (M+H).

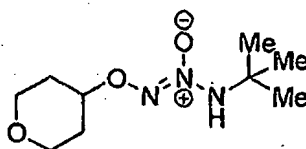
15 **Ejemplo 40**

20

1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[(3R)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo]

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 36, sustituyendo 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina por 3-bromotolueno en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 4,03 (td, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J* = 9,5, 7,3 Hz, 1H), 2,72 (dtd, *J* = 13,8, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 2,49 (dtd, *J* = 13,8, 8,8, 6,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 362,2 (M + H).

25

**Ejemplo 41**

30

1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el EJEMPLO 1, sustituyendo tetrahydro-2H-piran-4-ol por 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,85 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,31 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 240,2 (M + Na).

35

**Ejemplo 42**

1-(N-*tert*-butilamino)diazen-1-ilo-1,2-diolato de O<sup>2-</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

40

EtapA A: 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-carbonitrilo

A una solución en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) de 2-cloro-5-cianopiridina (36,2 g, 262 mmol) y 4-hidroxipiperidina (27,9 g, 275 mmol) se añadió carbonato potásico (40,1 g, 290 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,10 (dt, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 2H), 4,01 (tt, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 13,6, 9,2, 3,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 204,2 (M + H).

50

Etapa B: 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-carbonitrilo (3,19 g, 15,7 mmol) y trietilamina (9,0 ml, 65 mmol) se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (4,31 g, 17,6 mmol). Después, se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,19 g, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió éter dietílico (100 ml), seguido de ácido clorhídrico 1,0 M (70 ml, 70,0 mmol). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 50 ml), salmuera saturada, se secó (sulfato de magnesio) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,87 (ddd, J = 13,7, 7,9, 3,8 Hz, 2H), 3,62 (ddd, J = 13,8, 7,3, 3,9 Hz, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H); CL-EM: m/z 412,0 (M + H).

Etapa C: 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

A una solución en N,N-dimetilformamida (100 ml) de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo (5,99 g, 14,6 mmol) se añadió (N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato sódico (3,51 g, 18,0 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se solidificó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,78 (ddt, J = 17,1, 10,1, 6,7 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 13,6, 7,2, 3,9 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 13,7, 8,2, 3,7 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); CL-EM: m/z 359,3 (M + H).

Etapa D: 1-(N-terc-butilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

A una solución en metanol en agitación (150 ml) de 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (6,53 g, 18,2 mmol) se añadió platino sulfurado sobre carbono (5 % en peso, 7,16 g, 1,84 mmol). Después, se añadió ácido fórmico (1,4 ml, 37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C mientras se agitaba durante 2 horas y se añadió otro lote de ácido fórmico (1,4 ml, 37 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, proporcionó un líquido incoloro. El calentamiento de este material en ciclohexano a reflujo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,52 (tt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 13,6, 7,4, 3,9 Hz, 2H), 3,59 (ddd, J = 13,7, 8,0, 3,7 Hz, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); CL-EM: m/z 319,1 (M + H).

**Ejemplo 43**1-(N-terc-butilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

Etapas A y B: Se preparó 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo siguiendo las Etapas A y B en el EJEMPLO 42.

Etapa C: Preparación de 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, equipado con agitador en su parte superior, un termopar, un embudo de goteo y una entrada de nitrógeno, se cargó 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo (30,00 g, 1 equiv.), bis[(1Z)-3-terc-butil-3-(prop-2-en-1-il)triaz-1-en-1-olato-2-óxido de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (17,73 g, 93 % en peso, 0,60 equiv.) y 2-Me-THF (180 ml, 6 vol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 8-17 h. Se añadieron 0,100 equiv. de bis[(1Z)-3-terc-butil-3-(prop-2-en-1-il)triaz-1-en-1-olato-2-óxido de calcio] (2,94 g, 93 % en peso) y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 7-10 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C y se añadió celulosa en polvo Solka Flock (30 g, 100 % en peso). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se filtró a través de celulosa en polvo Solka Flock (15 g, 50 % en peso), se enjuagó con 2-metil-THF (180 ml, 6 vol). El producto deseado del ensayo, 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo], en los filtrados combinados fue 25,1 g. La mezcla de reacción se concentró a 60 ml (2 vol, volumen total) a 30-35 °C. La solución resultante se enfrió a 20 °C y se sembró (50 mg de siembra). Se formó una suspensión y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota heptanos (90 ml, 3 vol) durante 0,5 h. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 h y a 10 °C durante 1 h.

El producto cristalino, 1-(N-terc-butil-N-alilamino)diazén-1-ío-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo], se recogió por filtración, se enjuagó con heptanos:2-Me-THF (3:1, 45 ml, 1,5 vol). La torta húmeda se lavó en suspensión con agua D.I. (60 ml x 1,2 vol) y se secó con agua D.I. (30 ml x 1, 1 vol) y se secó al vacío con

arrastre de nitrógeno para dar el producto seco, 1-(*N-terc*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (23,76 g) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino, p.f. 92,0-92,8 °C. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,39 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,59 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1 H), 5,78 (ddt,  $J = 17,1, 10,2, 6,7$  Hz, 1H), 5,27 (ddd,  $J = 17,1, 2,6, 1,4$  Hz, Hz, 1H), 5,15 (ddd,  $J = 10,2, 2,6, 1,1$  Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (ddd,  $J = 13,4, 7,2, 3,9$  Hz, 2H), 3,64 (dt,  $J = 6,7, 1,1$  Hz, 2H), 3,51 (ddd,  $J = 13,4, 8,1, 3,7$  Hz, 2H), 2,05 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,26 (s, 9H):

Etapa D: Preparación de 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo]

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado con nitrógeno, equipado con un agitador en su parte superior, un termopar y entrada de nitrógeno se cargó 1-(*N-terc*-butil-*N*-alilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (10,0 g) y borohidruro sódico (1,306 g). El matraz se purgó con nitrógeno durante 1 h. Se añadió etanol desgasificado (45 ml) y la suspensión se agitó lentamente a 20-22 °C.

En un matraz de fondo redondo de 10 ml separado, en una atmósfera de nitrógeno, se cargó acetato de paladio (62 mg) y DPPP (148 mg). El matraz se purgó con nitrógeno durante 30 min y se añadió etanol desgasificado (6,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente para obtener una solución homogénea de color amarillo. La solución de catalizador de color amarillo se añadió, mediante una jeringa, a la suspensión anterior de 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de alil  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] en una porción. La suspensión de color amarillo se maduró 25 °C durante 1 hora y después se calentó a 40 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. La reacción estaba completa a >99,9 % en 3,5 h a 40 °C.

Al completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y se sembró con 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il) piperidin-4-ilo] cristalino (5 mg). La mezcla se maduró a 20 °C durante 30 min para dar una suspensión espesa, pero agitable. La suspensión se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de ácido acético (4,98 g) en agua (100 ml) durante 30 min manteniendo 5-10 °C.

La suspensión se maduró a 5-10 °C durante 30 min. Los sólidos de color castaño se filtraron y se lavaron con 2:1 de agua/etanol (20 ml) y se secaron al aire (en un embudo) durante 3 horas. El rendimiento en bruto fue 12,6 g (con un contenido de agua de aprox. 30 % p/p).

El sólido de color castaño se disolvió en IPAC (120 ml) a temperatura ambiente. Se añadió  $SiO_2$  (4 g) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de  $SiO_2$  (4 g) durante 10 min y la torta se lavó con IPAC (40 ml). Los filtrados combinados se ensayaron. El rendimiento del ensayo en este momento era 52,0 mg/ml (161 ml), 8,38 g.

La solución de 1PAC se cargó de nuevo en el recipiente a través de una clarificación de filtro en línea de 5  $\mu m$  y se concentró a aproximadamente 50 ml. El lote se sembró con

1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-*io*-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo] (5 mg) y se dejó en agitación durante 30 min para dar una suspensión. Se añadió heptano (50 ml) y el disolvente de la solución se cambió a heptano a >90 % a volumen constante y 30-40 °C. La suspensión resultante (nivel de IPAC a 5-10 % v/v según ensayo de HPLC) se maduró a 20 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con heptano (30 ml), se secó al aire durante 1 h y al vacío a 30 °C durante una noche para obtener 8,1 g ( $A >99,7$  % a 210 nm).

#### 40 ACTIVIDAD

Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar la eficacia de reducción de la tensión arterial, utilizando el siguiente protocolo de telemetría canina descrito a continuación.

45 Se implantaron de forma quirúrgica dispositivos de radiotelemetría DSI (modelo: TL11M2-D70-PCT) en perros beagle machos (de aproximadamente 1-3 años), con un peso corporal de entre 10 y 16 kg. En resumen, bajo anestesia inhalada, una mezcla de isoflurano/oxígeno (1-3,5 %/ hasta el efecto), se posicionó el cuerpo del dispositivo de telemetría y se aseguró de forma intrabdominal. Posteriormente, el catéter arterial del dispositivo de telemetría se hizo pasar por vía subcutánea hasta la zona inguinal, y se introdujo en la arteria femoral e hizo avanzar hasta el nivel de la aorta descendente. El catéter se aseguró con ligaduras de seda de 2-0. El músculo y la fascia subyacente se cerraron sobre el catéter utilizando sutura absorbible y la piel se cerró utilizando sutura no absorbible. Se permitió a los animales un período mínimo de restablecimiento de 2 semanas entre la cirugía y la evaluación de los compuestos de ensayo.

55 La evaluación de los compuestos consistió en un modelo de 3 días a una dosis de 3 mg/kg. El primer día no se administraron compuestos durante un período de 24 horas de recogida de datos iniciales. La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se recogieron de forma continuada durante períodos de un minuto a intervalos de 10 minutos. En los días de administración de compuesto la mitad de los animales recibió el artículo de ensayo y la otra mitad recibió el vehículo utilizado para la formulación del compuesto. Todos los materiales de ensayo se administraron mediante sonda oral en un volumen de 1 ml/kg. Los datos se expresaron ya sea como valores sin procesar (mm Hg o latidos por minuto) o como el cambio a partir de los valores iniciales (valor promedio durante aproximadamente 12 horas en un período de baja actividad antes de la dosificación). El cambio es TAS (tensión arterial sistólica) y TD (tensión diferencial) a lo largo del tiempo, se muestra a continuación:

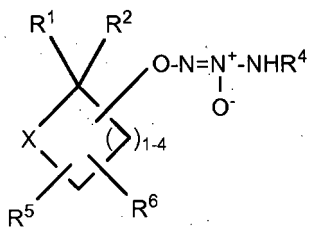


<b>Ejemplo</b>	$\Delta$ TAS (mm Hg)			$\Delta$ TD (mm Hg)		
	1-6 h	6-12 h	12-18 h	1-6 h	6-12 h	12-18 h
<b>9</b>	-24	-25	-18	-23	-27	-11
<b>22</b>	-19	-18	-21	-15	-17	-16
<b>32</b>	-10	-17	-17	-7	-12	-13
<b>36</b>	-23	-17	-14	-9	-7	-4

Los compuestos ejemplificados redujeron la tensión arterial durante los períodos de tiempo indicados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

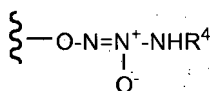


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es O o NR<sup>7</sup>;

10



está unido a cualquier átomo de carbono del anillo distinto del carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)OH, o junto con R<sup>2</sup>, forma =O;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, o junto con R<sup>1</sup>, forma =O;  
 R<sup>4</sup> es

15

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- CD<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-5</sub>,
- alquilen C<sub>2-5</sub>-OH,
- alquilen C<sub>2-5</sub>-O-C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-arilo o
- CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

20

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que están unidos a cualquier átomo del anillo de carbono disponible, son independientemente

25

- hidrógeno,
- deuterio,
- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)OH,
- arilo,
- o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos =O;

30

R<sup>7</sup> es

35

- hidrógeno,
- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-arilo,
- alquileno C<sub>1-6</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- CN,
- C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)O-alquileno C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)CHF<sub>2</sub>,
- C(O)CF<sub>3</sub>,
- C(O)CH<sub>2</sub>OH,
- C(O)arilo,
- C(O)heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,
- C(O)alquileno C<sub>1-6</sub>-OH,
- C(O)carbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)NH<sub>2</sub>,
- C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub>,

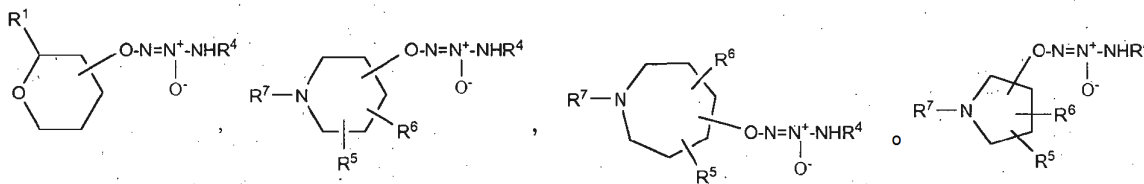
50

55

- C(O)NH-adamantilo,
- C(O)heterociclo, en donde el heterociclo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo bicíclico saturado de 7 a 12 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,
- C(O)NHcarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)N(alquil C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)NHSO<sub>2</sub>arilo,
- SOalquilo C<sub>1-6</sub>,
- SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,
- SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>),
- SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>),
- SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;
- SO<sub>2</sub>arilo,
- SO<sub>2</sub>heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,
- arilo,
- un anillo heteroarilo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,
- o -carbociclo C<sub>3-6</sub>;

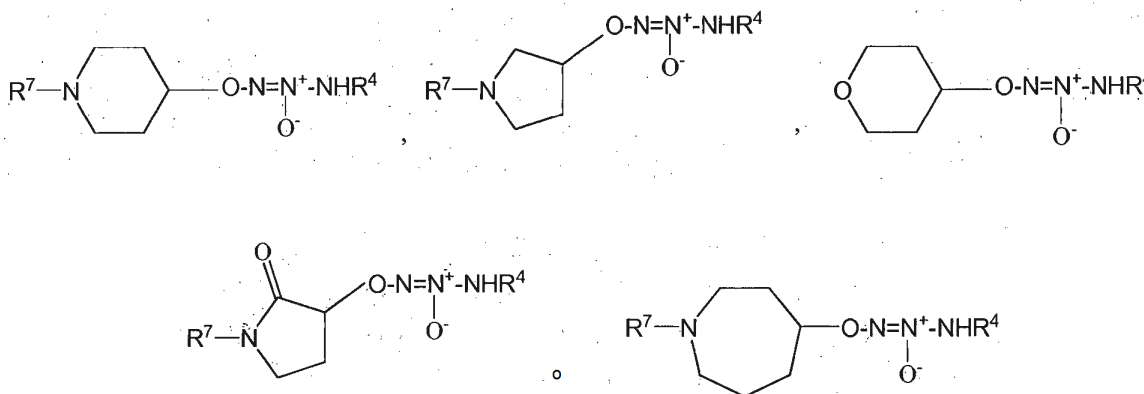
en donde el arilo, alquilo, alquileo, carbociclo, heteroarilo y heterociclo están sin sustituir o sustituidos con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre -CN, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>, =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), arilo, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros, y en donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



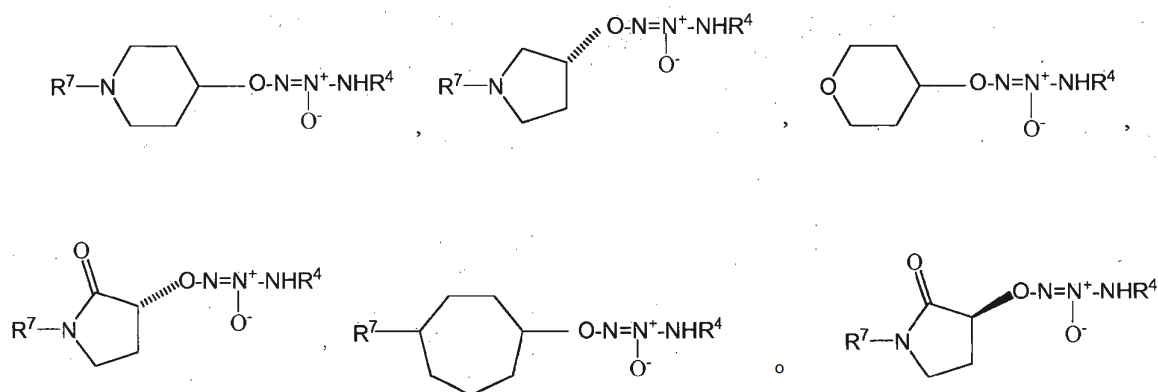
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- 10 -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)O-alquileno C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- 15 -C(O)CF<sub>3</sub>,
- C(O)arilo,
- C(O)heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno,
- C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)NH-adamantilo,
- 20 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,
- arilo o
- heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno,

25 en el que arilo, alquilo, alquileno, carbociclo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre -CN, -CF<sub>3</sub>, Cl, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>, =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, un anillo heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o heterociclo de 4-8 miembros, y

30 en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 -CF<sub>3</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquileno C<sub>1-6</sub>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)arilo, -C(O)piridilo, -C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)NH-adamantilo,

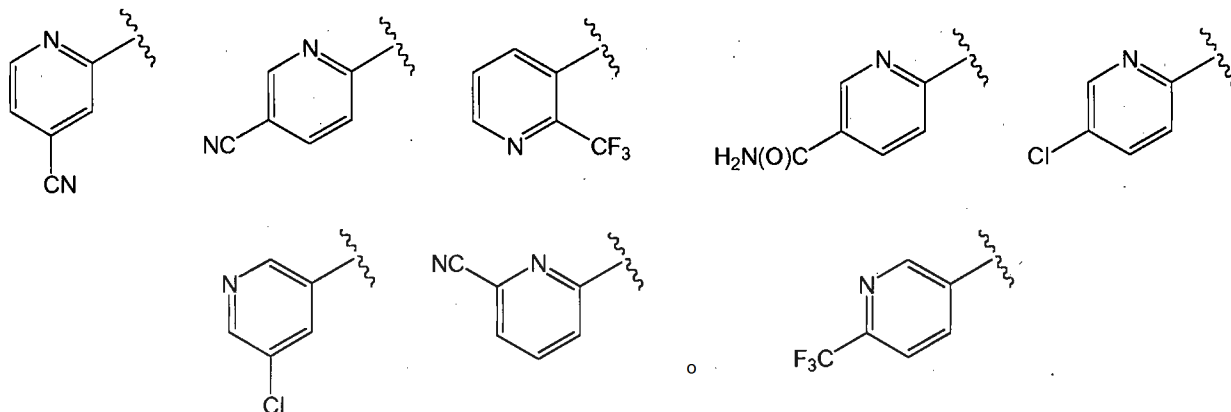
40 en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con arilo o -CF<sub>3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o un heterociclo de 4-8 miembros, y en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 8. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 9. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es arilo, en el que el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o un anillo heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>7</sup> es un anillo heteroarilo insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre Cl, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 3 átomos de nitrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub> y -C(O)NH<sub>2</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es



10

12. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

15 13. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman =O, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>.

20

15. Un compuesto de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -NR<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> es

25

- alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-arilo,
- alquileno C<sub>1-6</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- alquileno C<sub>1-6</sub>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

30

- CN,
- C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)O-alquileno C<sub>1-6</sub> CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>,

35

- C(O)Ocarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)CHF<sub>2</sub>,
- C(O)CF<sub>3</sub>,
- C(O)CH<sub>2</sub>OH,

40

- C(O)arilo,
- C(O)heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,
- C(O)alquileno C<sub>1-6</sub>-OH,
- C(O)carbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)NH<sub>2</sub>,

45

- C(O)NHalquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)NH-adamantilo,
- C(O)heterociclo, en donde el heterociclo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo bicíclico saturado de 7 a 12 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,

50

- C(O)NHcarbociclo C<sub>3-6</sub>,
- C(O)N(alquil C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>,
- C(O)NHSO<sub>2</sub>arilo,

- SOalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 5 -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>arilo,  
 -SO<sub>2</sub>heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S,  
 arilo,  
 10 un anillo heteroarilo insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o -carbociclo C<sub>3-6</sub>;

en el que arilo, alquilo, alquileo, carbociclo, heteroarilo y heterociclo están sin sustituir o sustituidos con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre -CN, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -carbociclo C<sub>3-6</sub>, =O, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), arilo, un heteroarilo insaturado de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 15 en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclo C<sub>3-6</sub> o un heterociclo de 4-8 miembros, y  
 en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 17. Un compuesto de la reivindicación 1, que es  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(ciclohexiloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 25 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(propan-2-iloxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(2,2-dimetilpropoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]carbonil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo],  
 30 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(*terc*-butilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(triciclo[3,3,1,1,3,7]dec-1-ilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(2-fenilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de (±)-O<sup>2</sup>-[1-(*terc*-butilcarbamoil)azepan-4-ilo],  
 35 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(1-acetilpiperidin-4-ilo),  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[(4-cianofenil)carbonil]piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[(2-metilfenil)carbonil]piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de (±)-O<sup>2</sup>-[1-(piridin-4-ilcarbonil)azepan-4-ilo],  
 40 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(*terc*-butilsulfonil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 45 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(3-cianofenil)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(5-cianopirazin-2-il)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(3-cianofenil)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo],  
 50 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo],  
 55 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-[5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo),  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(3-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-3-ilo],  
 60 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo] o  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[(3*R*)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo],  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 65 18. Un compuesto de la reivindicación 17, que es  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de O<sup>2</sup>-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],

- 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo},  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 5 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo],  
 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo},  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 19. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo].
- 15 20. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo].
21. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-1-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-3-ilo}.
- 20 22. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(6-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo].
23. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilo].
- 25 24. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo].
- 25 25. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(5-cloropiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo].
- 30 26. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -[(3*R*)-1-(5-cianopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilo].
- 35 27. Un compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 1-(*N-terc*-butilamino)diazen-1-io-1,2-diolato de  $O^2$ -{(3*R*)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-ilo}.
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión.
- 45 31. Una composición farmacéutica de la reivindicación 28 que comprende otro antihipertensor.
32. Una composición farmacéutica de la reivindicación 31, en la que el otro antihipertensor es un bloqueante del receptor de angiotensina II, un diurético, un inhibidor de la ECA, un bloqueante  $\beta$  o un bloqueante de los canales de calcio.
- 50