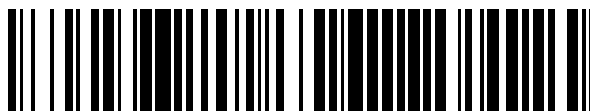


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 477**

51 Int. Cl.:

C07D 207/46 (2006.01)
C07D 211/94 (2006.01)
C07D 223/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2014 PCT/IB2014/059451**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136059**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2014 E 14713588 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2964218**

54 Título: **Profármacos de derivados multifuncionales de nitróxido y sus usos**

30 Prioridad:

05.03.2013 US 201361772861 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

73 Titular/es:

**SALZMAN GROUP, LTD (100.0%)
8 Solviva Road PO Box 1626
West Tisbury, Massachusetts 02575, IL**

72 Inventor/es:

**SALZMAN, ANDREW LURIE;
JAGTAP, PRAKASH y
SOUTHAN, GARRY JOHN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 477 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de derivados multifuncionales de nitróxido y sus usos

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona profármacos de compuestos que comprenden un donador de óxido nítrico y un catalizador de degradación de especies de oxígeno reactivo (ROS), y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Las Patentes de Estados Unidos Nº 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430 describen, entre otros, derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi que comprenden un donador de óxido nítrico y un secuestrante de O_2^- , capaces de actuar como fuentes de óxido nítrico y como catalizadores de degradación ROS, su preparación y su uso en el tratamiento de diversas afecciones asociadas con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial, tal como la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.

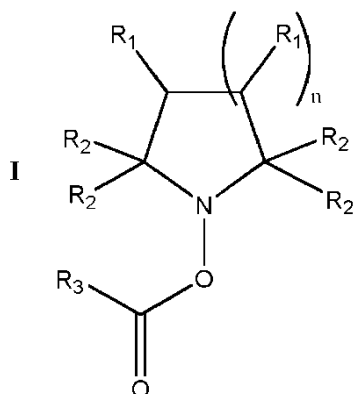
15 La Publicación Internacional Nº WO 2012/093383 describe métodos y composiciones para el tratamiento de la sepsis y las condiciones asociadas a las mismas usando los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430; la publicación internacional número WO 2011/092690 describe métodos y composiciones para la prevención, el tratamiento o el control de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) usando esos compuestos; la Publicación Internacional Nº WO 2013/005216 describe métodos y composiciones para la prevención y el tratamiento de lesiones por isquemia-reperfusión renal; y la Publicación Internacional No. WO 2013/190497 describe métodos y composiciones para el tratamiento de lesiones pulmonares de inhalación de Cl_2 (CILI).

20 Como se muestra en la Publicación Internacional No. WO 2013/005216, los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, en particular el 3-nitratometil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidiniloxi, identificado en este documento como R-100, que es ejemplificado específicamente en las publicaciones internacionales antes mencionadas para el tratamiento de sepsis, HAP, lesión por isquemia-reperfusión renal y CILI, son altamente insolubles en agua pero son solubles en ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o, alternativamente, cuando se formulan como complejos de inclusión con hidroxialquilciclodextrina, tal como hidroxipropilciclodextrina (HPCD). La inclusión de dichos disolventes orgánicos en composiciones farmacéuticas es potencialmente tóxica y, por lo tanto, preferiblemente se evita. El HPCD es relativamente bien tolerado, pero debe mezclarse con R-100 en una proporción > 20:1 (HPCD: R-100) para disolver completamente dicho compuesto. El límite superior de seguridad para la administración clínica de HPCD es desconocido, pero la mayor cantidad aprobada para su uso en humanos a través de una vía intravenosa es una cantidad diaria de 7 gramos. Dada la relación mínima utilizable de 20:1 para la disolución de R-100 y HPCD, y el límite de 7 gramos de HPCD por día, la cantidad máxima de R-100 suministrada en dicha formulación intravenosa sería de 350 mg al día.

Sumario de la invención

35 Con el fin de superar las limitaciones presentadas anteriormente, se han preparado profármacos de R-100, por ejemplo, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-il, identificados en este documento como R-107. Como se descubrió sorprendentemente, el R-107 es un aceite estable hasta la exposición al plasma, después de lo cual se convierte fácilmente en su correspondiente derivado de 1-pirrolidiniloxi R-100. El R-107 tiene una densidad de 1,12 mg/ml y se puede administrar en forma pura o diluida, por ejemplo, en polietilenglicol (PEG)-400, a través de diversas rutas que incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea y tópica, por ejemplo, en la piel, heridas, úlceras, cavidad oral, vagina y canal anal.

En un aspecto, la presente invención proporciona así un compuesto de la fórmula general I:



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

en el que:

5 cada uno de R₁ se selecciona independientemente entre H, -OH, -COR₄, -COOR₄, -OCOOR₄, -OCON(R₄)₂, -alquileo (C₁-C₁₆)-COOR₄, -CN, -NO₂, -SH, -SR₄, -alquilo (C₁-C₁₆), -O-alquilo (C₁-C₁₆), -N(R₄)₂, -CON(R₄)₂, -SO₂R₄, -SO₂NHR₄, -S(=O)R₄, o un grupo donador de óxido nítrico de fórmula -X₁-X₂-X₃, en donde X₁ está ausente o se selecciona de -O-, -S- o -NH-; X₂ está ausente o es alquileo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂; y X₃ es -NO o -ONO₂, con la condición de que al menos un grupo R₁ sea un grupo donador de óxido nítrico;

R₂ se selecciona cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₁₆), alqueno (C₂-C₁₆) o alquino (C₂-C₁₆);

10 R₃ se selecciona de alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -COR₅, -COOR₅, -alquileo (C₁-C₈)-COOR₅, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), -N(R₅)₂, -CON(R₅)₂, -SO₂R₅, -SO₂NHR₅, o -S(=O)R₅;

15 R₄ se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros, cada uno de los cuales distinto de H puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -COR₅, -COOR₅, -OCOOR₅, -OCON(R₅)₂, -alquileo (C₁-C₈)-COOR₅, -CN, -NO₂, -SH, -SR₅, alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), -N(R₅)₂, -CON(R₅)₂, -SO₂R₅, -SO₂NHR₅ o -S(=O)R₅;

R₅ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros; y

n es un número entero de 1 a 3.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se define anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial.

25 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o condición asociada con estrés oxidativo o disfunción endotelial.

30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial.

35 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial en un individuo que lo necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de los dibujos

40 Las Figs. 1A-1F muestran fotomicrografías representativas que demuestran secciones de pulmón teñidas con hematoxilina/eosina tomadas de ratones operados de manera simulada (1A, 1B); animales tratados con Cl₂ + HPCD (1C); animales tratados con Cl₂ + solución salina (1D); animales tratados con Cl₂ + R-100, 80 mg/kg/dosis, IP (1E); y animales tratados con Cl₂ + R-107, 100 mg/kg/dosis, IP (1F), como se describe en el Ejemplo 16.

45 La Fig. 2 muestra que R-107 (100 mg/kg/dosis) así como su correspondiente 1-pirrolidiniloxi, R-100 (80 mg/kg/dosis), cuando se administran 2 y 6 horas después de una exposición de 60 minutos a aire que contiene Cl₂ (400 ppm), CILI significativamente atenuado en ratones 24 horas después de la exposición, como se ejemplifica por los puntajes de histología mejorados.

Descripción detallada de la invención

50 En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil- y 1-azepanil-éster de la fórmula general I como se definió anteriormente, que comprenden de uno a cuatro grupos donadores de óxido nítrico y un catalizador de degradación de ROS, es decir, un secuestrante de anión superóxido (O₂⁻). Los compuestos de la presente invención son, de hecho, profármacos para los correspondientes compuestos de hidroxilamina o N-hidroxilo (N-OH) tras la hidrólisis del enlace éster (O-C(O)R₃), y esos compuestos de hidroxilamina se oxidan luego, in vivo, a sus derivados de nitróxido correspondientes, más particularmente derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-

piperidiniloxy y 1-azepaniloxy descritos en las Patentes mencionadas anteriormente de los Estados Unidos Nos. 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430. De este modo, se espera que los compuestos de la presente invención sean eficaces en todas aquellas indicaciones clínicas en las que los derivados de 1-pirrolidiniloxy, 1-piperidiniloxy y 1-azepaniloxy anteriormente mencionados son beneficiosos.

5 El término "alquilo", como se usa en este documento, típicamente significa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene 1-16 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isoamilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo y similares. Se prefieren los grupos alquilo (C₁-C₈), más preferiblemente los grupos alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente metilo y etilo. Los términos "alquenilo" y
10 "alquinilo" típicamente significan radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen 2-16 átomos de carbono y 1 enlace doble o triple, respectivamente, e incluyen etenilo, propenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-octen-1-ilo, 3-nonenilo, 3-decenilo, y similares, y propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3-hexinilo, 3-octinilo, 4-decinilo, y similares. Se prefieren radicales alquenilo y alquinilo C₂-C₆, más preferiblemente alquenilo y alquinilo C₂-C₄.

15 El término "alquileo" típicamente significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado divalente que tiene 1-20 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, 2-metilpropileno, pentileno, 2-metilbutileno, hexileno, 2-metilpentileno, 3-metilpentileno, 2,3-dimetilbutileno, heptileno, octileno y similares. Los preferidos son alquileo (C₁-C₈), más preferiblemente alquileo (C₁-C₄), más preferiblemente alquileo (C₁-C₂).

20 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarbilo cíclico o bicíclico que tiene 3-10 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y similares. Se prefieren los cicloalquilos (C₅-C₁₀), más preferiblemente los cicloalquilos (C₅-C₇).

El término "arilo" denota un grupo carbocíclico aromático que tiene 6-14 átomos de carbono que consiste en un solo anillo o múltiples anillos condensados o unidos por un enlace covalente tal como, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo y bifenilo.

25 La expresión "anillo heterocíclico" denota un anillo no aromático mono o policíclico de 4-12 átomos que contienen al menos un átomo de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre azufre, oxígeno o nitrógeno, que pueden ser saturados o insaturados, es decir, que contienen al menos un enlace insaturado. Los preferidos son anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros. El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier radical univalente derivado de un anillo heterocíclico como se define en este documento mediante la
30 eliminación de hidrógeno de cualquier átomo del anillo. Los ejemplos de tales radicales incluyen, sin limitación, piperidino, 4-morfolinilo o pirrolidinilo.

La expresión "grupo donador de óxido nítrico", como se define en este documento, se refiere a cualquier grupo de la fórmula -X₁-X₂-X₃, en donde X₁ puede estar ausente o seleccionarse de -O-, -S- o -NH-; X₂ puede estar ausente o el alquileo (C₁-C₂₀) estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂; y X₃ es -NO u -ONO₂. Los grupos
35 donadores de óxido nítrico particulares son aquellos en los que X₁ está ausente o es -O-; X₂ está ausente o es -alquileo (C₁-C₆), preferiblemente alquileo (C₁-C₃), más preferiblemente metileno; X₃ es -NO u -ONO₂, preferiblemente -ONO₂, y dicho alquileo está opcionalmente sustituido como se define en este documento anteriormente. De acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula general I puede comprender un grupo donador de óxido nítrico o más de un grupo donador de óxido nítrico idéntico o diferente.

40 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde cada uno de R₁ es independientemente H, -COOR₄, -CON(R₄)₂, o un grupo donador de óxido nítrico; y R₄ es H.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde cada uno de R₂ es independientemente alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente metilo o etilo. En particular, tales realizaciones, los grupos R₂ son idénticos.

45 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde R₃ es alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₃), opcionalmente sustituido, preferiblemente en un átomo de carbono terminal, con -OH, -N(R₅)₂, o -COOR₅, en donde R₅ es cada uno independientemente alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₂), o H. En particular, en tales realizaciones, R₃ es alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₃), alquileo (C₁-C₈)-OH, preferiblemente alquileo (C₁-C₃)-OH, alquileo (C₁-C₈)-N(R₅)₂,
50 preferiblemente alquileo (C₁-C₃)-N(R₅)₂, o alquileo (C₁-C₈)-COOR₅, preferiblemente alquileo (C₁-C₃)-COOR₅.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de fórmula general I, en el que en dicho grupo donador de óxido nítrico, X₁ está ausente o es -O-; X₂ está ausente o es alquileo (C₁-C₂₀), preferiblemente alquileo (C₁-C₆), más preferiblemente alquileo (C₁-C₃), lo más preferiblemente metileno; X₃ es -NO u -ONO₂, preferiblemente -ONO₂; y dicho alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂.

55 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en donde cada uno de R₁ es independientemente H, -COOR₄, -CON(R₄)₂, o un grupo donador de óxido nítrico; R₂ es cada uno independientemente alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente metilo o etilo; R₃ es alquilo

(C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₃), opcionalmente sustituido, preferiblemente en un átomo de carbono terminal, con -OH, -N(R₅)₂ o -COOR₅; R₄ es H; R₅ es cada uno independientemente alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₂) o H; y en dicho grupo donador de óxido nítrico, X₁ está ausente o es -O-; X₂ está ausente o es alquileno (C₁-C₂₀), preferiblemente alquileno (C₁-C₆), más preferiblemente alquileno (C₁-C₃), lo más preferiblemente metileno; X₃ es -NO u -ONO₂, preferiblemente -ONO₂; y dicho alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂.

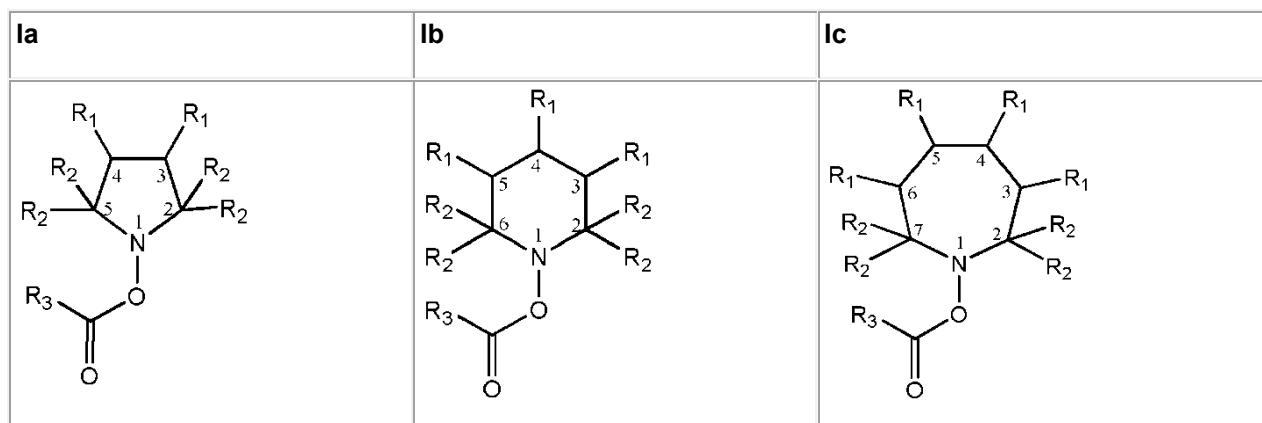
En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ a R₅ y el o los grupos donadores de óxido nítrico se seleccionan independientemente de las opciones definidas por una cualquiera de las realizaciones anteriores; y n es 1, 2 ó 3, es decir, un derivado de 1-pirrolidiniléster del derivado de éster de fórmula Ia, derivado de éster 1-piperidinílico de la fórmula Ib o derivado de éster de 1-azepanilo de fórmula Ic (véase la Tabla 1).

En ciertas realizaciones particulares, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula Ia en la Tabla 1, en donde el átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina o el átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina, o ambos, son cada uno vinculados a un grupo donador de óxido nítrico. Más particularmente, tales realizaciones son aquellas en las que cada uno de los grupos donadores de óxido nítrico es independientemente de la fórmula -alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, preferiblemente -alquileno (C₁-C₃)-ONO₂, más preferiblemente -CH₂-ONO₂, o -O-alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, en donde dicho alquileno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos -ONO₂, o es -ONO₂.

En otras realizaciones particulares, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula Ib en la Tabla 1, en donde uno, dos o tres de los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico, es decir, (i) el átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 4 ó 5 del anillo de piperidina están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico; (ii) el átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3 ó 5 del anillo de piperidina están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico; o (iii) el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3 ó 4 del anillo de piperidina están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico. Más particularmente, tales realizaciones son aquellas en las que cada uno de los grupos donadores de óxido nítrico es independientemente de la fórmula -alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, preferiblemente -alquileno (C₁-C₃)-ONO₂, más preferiblemente -CH₂-ONO₂, o -O-alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, en donde dicho alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂, o es -ONO₂.

En realizaciones particulares adicionales, el compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula Ic en la Tabla 1, en donde uno, dos, tres o cuatro de los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de azepano están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico, es decir, (i) el átomo de carbono en la posición 3 del anillo de azepano y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 4 a 6 del anillo de azepano están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico; (ii) el átomo de carbono en la posición 4 del anillo de azepano y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3, 5 ó 6 del anillo de azepano están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico; (iii) el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de azepano y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3, 4 ó 6 del anillo de azepano están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico; o (iv) el átomo de carbono en la posición 6 del anillo de azepano y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de azepano están unidos cada uno a un grupo donador de óxido nítrico. Más particularmente, tales realizaciones son aquellas en las que cada uno de los grupos donadores de óxido nítrico es independientemente de la fórmula -alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, preferiblemente -alquileno (C₁-C₃)-ONO₂, más preferiblemente -CH₂-ONO₂, o -O-alquileno (C₁-C₆)-ONO₂, en donde dicho alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂, o es -ONO₂.

Tabla 1: Estructuras Ia, Ib e Ic, que indican derivados de 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil- y 1-azepanil-éster, respectivamente



- Compuestos específicos de las fórmulas generales Ia, Ib e Ic descritas en este documento, en las que cada uno de los grupos R_1 es independientemente H o el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$, y R_3 es metilo, etilo o isopropilo, se identifican en este documento como los compuestos **1a₁₋₃** a **15a₁₋₃** en negrita (el compuesto **1a₁** también se identifica como R-107), y sus estructuras químicas completas se representan en la Tabla 2. Compuestos similares en los que cada uno de los grupos donadores de óxido nítrico es $-\text{ONO}_2$ en lugar de $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$ se identifican en este documento como los compuestos **1b₁₋₃** a **15b₁₋₃** en negrita. Otros compuestos específicos de las fórmulas generales Ia y Ib descritas en la presente memoria, en las que un grupo R_1 es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$, otro grupo R_1 no es H y R_3 es metilo, etilo o isopropilo, son los compuestos identificados en este documento como **16a₁₋₃** y **17a₁₋₃** en negrita, y sus estructuras químicas completas se muestran en la Tabla 3.
- Compuestos similares en los que el grupo donador de óxido nítrico es $-\text{ONO}_2$ en lugar de $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$ en este documento son los compuestos identificados como **16b₁₋₃** y **17b₁₋₃** en negrita. Compuestos específicos adicionales de la fórmula general Ib descrita en la presente memoria, en la que un grupo R_1 es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{O-CH}_2\text{-CH(ONO}_2\text{)CH}_2\text{-ONO}_2$, los otros grupos R_1 son H y R_3 es metilo, etilo o isopropilo, se identifican en este documento como los compuestos **18₁₋₃** en negrita, y su estructura química completa se representa en la Tabla 3.
- En realizaciones específicas, el compuesto de la invención es el compuesto de fórmula Ia, es decir, un compuesto de fórmula general I en la que n es 1, en la que cada R_2 es metilo; R_3 es metilo, etilo o isopropilo; e (i) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$; y el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es H, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo (compuestos **1a₁**, **1a₂** y **1a₃**, respectivamente); (ii) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{ONO}_2$; y el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es H, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **1b₁**, **1b₂** y **1b₃**, respectivamente); (iii) cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **2a₁**, **2a₂** y **2a₃**, respectivamente); o (iv) cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{ONO}_2$, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)pirrolidin-1-ilo (en la presente invención se identificaron como los compuestos **2b₁**, **2b₂** y **2b₃**, respectivamente).
- En otras realizaciones específicas, el compuesto de la invención es el compuesto de la fórmula Ib, es decir, un compuesto de la fórmula general I en la que n es 2, en la que cada R_2 es metilo; R_3 es metilo, etilo o isopropilo; e (i) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$; y cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **3a₁**, **3a₂** y **3a₃**, respectivamente); (ii) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{ONO}_2$; y cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)piperidin-1-ilo (en la presente invención se identificaron como los compuestos **3b₁**, **3b₂** y **3b₃**, respectivamente); (iii) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$; y cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooximetil)piperidin-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **4a₁**, **4a₂** y **4a₃**, respectivamente); (iv) el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{ONO}_2$; y cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooxi)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooxi)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(nitrooxi)piperidin-1-ilo (en la presente invención se identificaron como los compuestos **4b₁**, **4b₂** y **4b₃**, respectivamente); (v) cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$; y el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo (compuestos identificados en este documento como **5a₁**, **5a₂** y **5a₃**, respectivamente); (vi) cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{ONO}_2$; y el grupo R_1 unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo (compuestos identificados en este documento como **5b₁**, **5b₂** y **5b₃**, respectivamente); (vii) cada uno de los grupos R_1 unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-\text{CH}_2\text{-ONO}_2$; y

el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)piperidin-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **6a₁**, **6a₂** y **6a₃**, respectivamente); (viii) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)piperidin-1-ilo (compuestos identificados en la presente invención como **6b₁**, **6b₂** y **6b₃**, respectivamente); (ix) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)piperidin-1-ilo (en la presente invención se han identificado como los compuestos **7a₁**, **7a₂** y **7a₃**, respectivamente); o (x) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)piperidin-1-ilo e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)piperidin-1-ilo (en la presente invención se identificaron como los compuestos **7b₁**, **7b₂** y **7b₃**, respectivamente).

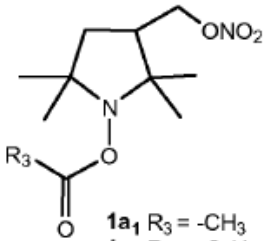
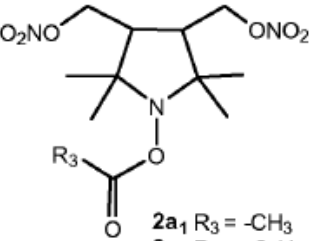
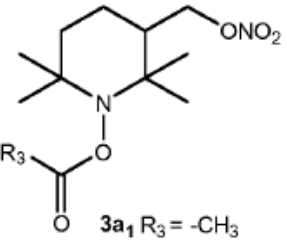
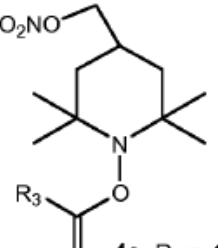
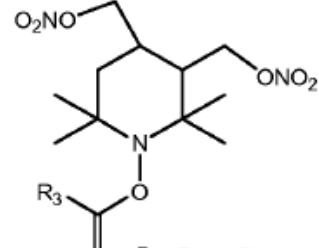
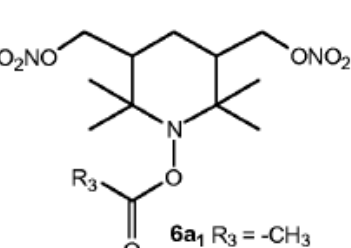
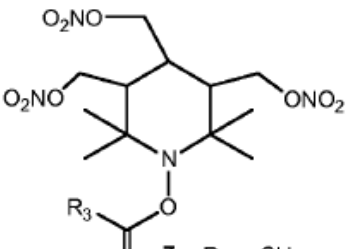
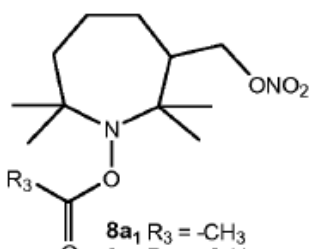
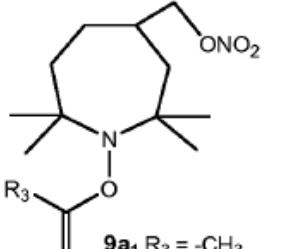
En realizaciones específicas adicionales, el compuesto usado de acuerdo con el método de la invención es el compuesto de fórmula Ic, es decir, un compuesto de fórmula general I en la que n es 3, en donde cada R₂ es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; y (i) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 a 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooximetil)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en este documento se identificaron como los compuestos **8a₁**, **8a₂** y **8a₃**, respectivamente); (ii) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 a 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooxi)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3-(nitrooxi)azepan-1-ilo (en la presente invención se identifican como los compuestos **8b₁**, **8b₂** y **8b₃**, respectivamente); (iii) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en la posición 3, 5 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooximetil)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **9a₁**, **9a₂** y **9a₃**, respectivamente); (iv) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en la posición 3, 5 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooxi)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-4-(nitrooxi)azepan-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **9b₁**, **9b₂** y **9b₃**, respectivamente); (v) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 5 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en la presente invención, los compuestos **10a₁**, **10a₂** y **10a₃**, respectivamente); (vi) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 5 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo (compuestos identificados en este documento como **10b₁**, **10b₂** y **10b₃**, respectivamente); (vii) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo (compuestos identificados en la presente invención como **11a₁**, **11a₂** y **11a₃**, respectivamente); (viii) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,5-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **11b₁**, **11b₂** y **11b₃**, respectivamente); (ix) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-bis(nitrooximetil)azepan-1-ilo (compuestos identificados en este documento como **12a₁**, **12a₂** y **12a₃**, respectivamente); (x) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-

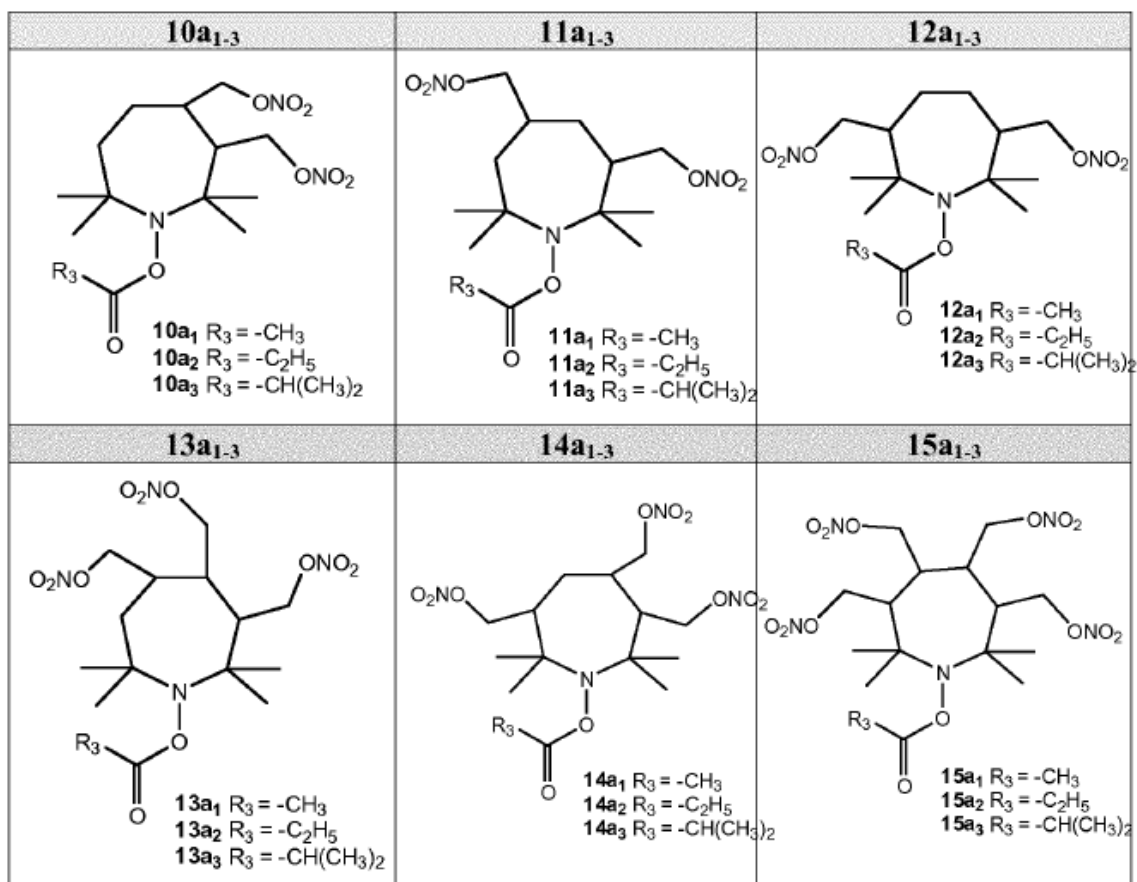
bis(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,6-bis(nitrooxi)azepan-1-ilo (compuestos identificados en este documento como **12b₁**, **12b₂** y **12b₃**, respectivamente); (xi) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **13a₁**, **13a₂** y **13a₃**, respectivamente); (xii) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 6 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **13b₁**, **13b₂** y **13b₃**, respectivamente); (xiii) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3, 4 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **14a₁**, **14a₂** y **14a₃**, respectivamente); (xiv) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3, 4 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de azepano es H, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,6-tris(nitrooxi)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **14b₁**, **14b₂** y **14b₃**, respectivamente); (xv) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooximetil)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooximetil)azepan-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **15a₁**, **15a₂** y **15a₃**, respectivamente); o (xvi) cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂, es decir, acetato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooxi)azepan-1-ilo, propionato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooxi)azepan-1-ilo, e isobutirato de 2,2,7,7-tetrametil-3,4,5,6-tetraquis(nitrooxi)azepan-1-ilo (en este documento se identifican como los compuestos **15b₁**, **15b₂** y **15b₃**, respectivamente).

En aún otras realizaciones específicas, el compuesto de la invención es el compuesto de fórmula Ia, en la que cada R₂ es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; y (i) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es -CONH₂, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carbamoil-pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carbamoil-pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carbamoil-pirrolidina-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **16a₁**, **16a₂** y **16a₃**, respectivamente); o (ii) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es -CONH₂, es decir, acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carbamoil-pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carbamoil-pirrolidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carbamoil-pirrolidin-1-ilo (en la presente invención se identifican como los compuestos **16b₁**, **16b₂** y **16b₃**, respectivamente).

En aún otras realizaciones específicas, el compuesto de la invención es el compuesto de la fórmula Ib, en la que cada R₂ es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; y (i) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es -COOH; y el grupo R₁ unido a los átomos de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carboxi-piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carboxi-piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooximetil)-4-carboxi-piperidina-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **17a₁**, **17a₂** y **17a₃**, respectivamente); o (ii) el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es -COOH; y el grupo R₁ unido a los átomos de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carboxi-piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carboxi-piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-3-(nitrooxi)-4-carboxi-piperidin-1-ilo (en este documento identificados como los compuestos **17b₁**, **17b₂** y **17b₃**, respectivamente).

Tabla 2: Compuestos de la fórmula general I, identificados en el presente documento **1a₁₋₃** a **15a₁₋₃***

<p style="text-align: center;">1a₁₋₃</p>  <p>1a₁ R₃ = -CH₃ 1a₂ R₃ = -C₂H₅ 1a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">2a₁₋₃</p>  <p>2a₁ R₃ = -CH₃ 2a₂ R₃ = -C₂H₅ 2a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">3a₁₋₃</p>  <p>3a₁ R₃ = -CH₃ 3a₂ R₃ = -C₂H₅ 3a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>
<p style="text-align: center;">4a₁₋₃</p>  <p>4a₁ R₃ = -CH₃ 4a₂ R₃ = -C₂H₅ 4a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">5a₁₋₃</p>  <p>5a₁ R₃ = -CH₃ 5a₂ R₃ = -C₂H₅ 5a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">6a₁₋₃</p>  <p>6a₁ R₃ = -CH₃ 6a₂ R₃ = -C₂H₅ 6a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>
<p style="text-align: center;">7a₁₋₃</p>  <p>7a₁ R₃ = -CH₃ 7a₂ R₃ = -C₂H₅ 7a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">8a₁₋₃</p>  <p>8a₁ R₃ = -CH₃ 8a₂ R₃ = -C₂H₅ 8a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>	<p style="text-align: center;">9a₁₋₃</p>  <p>9a₁ R₃ = -CH₃ 9a₂ R₃ = -C₂H₅ 9a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂</p>

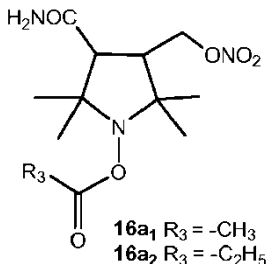
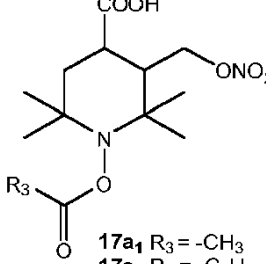
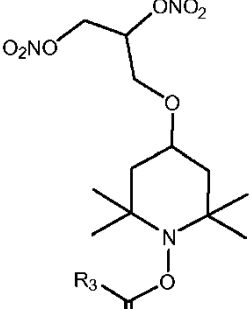


*Los compuestos similares en los que cada uno de los grupos donadores de óxido nítrico es -ONO₂, en vez de -CH₂-ONO₂ se identifican en este documento como **1b₁₋₃** a **15b₁₋₃**

5 Todavía en una realización específica adicional, el compuesto de la invención es el compuesto de la fórmula Ib, en la que cada R₂ es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; el grupo R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -O-CH₂-CH(ONO₂)CH₂-ONO₂; y cada uno de los grupos R₁ unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H, es decir, acetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(2,3-bis(nitrooxi)propiloxi)-piperidin-1-ilo, propionato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(2,3-bis(nitrooxi)propiloxi)-piperidin-1-ilo, e isobutirato de 2,2,6,6-tetrametil-4-(2,3-bis(nitrooxi)propiloxi)-piperidin-1-ilo (en la presente invención, los compuestos identificados como **18₁**, **18₂** y **18₃**, respectivamente).

10 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con cualquier tecnología o procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, como se describe con respecto a los compuestos **1a₁**, **1a₂** y **1a₃** en la sección de Ejemplos de en este documento en adelante.

Tabla 3: Compuestos de la fórmula I, identificados en este documento como **16a₁₋₃**, **17a₁₋₃** y **18₁₋₃**

16a₁₋₃	17a₁₋₃	18₁₋₃
 <p data-bbox="295 660 502 739"> 16a₁ R₃ = -CH₃ 16a₂ R₃ = -C₂H₅ 16a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂ </p>	 <p data-bbox="694 660 901 739"> 17a₁ R₃ = -CH₃ 17a₂ R₃ = -C₂H₅ 17a₃ R₃ = -CH(CH₃)₂ </p>	 <p data-bbox="1157 705 1348 784"> 18₁ R₃ = -CH₃ 18₂ R₃ = -C₂H₅ 18₃ R₃ = -CH(CH₃)₂ </p>
<p>* Los compuestos similares en los que el grupo donador de óxido nítrico es -ONO₂ en lugar de -CH₂-ONO₂ son los compuestos identificados en este documento como 16b₁₋₃ y 17b₁₋₃</p>		

- Los compuestos de fórmula general I pueden tener uno o más centros asimétricos y, en consecuencia, pueden existir como enantiómeros, es decir, isómeros ópticos (R, S o racemato, en los que cierto enantiómero puede tener una pureza óptica del 90%, 95%, 99% o más) y como diastereoisómeros. Específicamente, esos centros quirales pueden estar, por ejemplo, en cada uno de los átomos de carbono del derivado de éster de 1-pirrolidinilo, derivado de éster de 1-piperidinilo; y derivado de éster de 1-azepanilo de las fórmulas generales Ia, Ib e Ic, respectivamente. Debe entenderse que la presente invención abarca todos los enantiómeros, isómeros y mezclas de los mismos, así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Las formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula general I se pueden preparar usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante la resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización; por síntesis quiral; por extracción con disolventes quirales; o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. Un ejemplo no limitante de un método para obtener materiales ópticamente activos es el transporte a través de membranas quirales, es decir, una técnica mediante la cual un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana delgada, la concentración o presión diferencial causa un transporte preferencial a través de la barrera de membrana; y la separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite el paso de solo un enantiómero del racemato. También se puede usar la cromatografía quiral, incluida la cromatografía en lecho móvil simulado. Una gran variedad de fases estacionarias quirales están disponibles comercialmente.
- Los compuestos de la presente invención son profármacos de los derivados correspondientes de 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-azepanilo descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, y se espera que sean eficaces en todas las indicaciones clínicas en las que los compuestos son beneficiosos, es decir, en la prevención, el tratamiento o el control de cualquier condición asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, lesión por reperfusión de isquemia retinal; neuropatía óptica isquémica anterior aguda; oclusión de la arteria central de la retina; enfermedades hemolíticas, incluyendo esferocitosis, deficiencia de G6PD, enfermedad de células falciformes, talasemias y hemoglobinuria paroxística nocturna; diabetes mellitus, incluidas las heridas diabéticas y la retinopatía diabética, la nefropatía y la enfermedad cardiovascular; enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica, angina de pecho, lesión por reperfusión de isquemia miocárdica e infarto, lesión por reperfusión de isquemia aguda y crónica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), aterosclerosis, hipertensión arterial periférica, arritmias cardíacas, hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar asociada con enfermedad hemolítica, hipertensión pulmonar primaria del recién nacido, hipertensión pulmonar secundaria a hernia diafragmática congénita y aspiración de meconio; hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita; hipertensión pulmonar secundaria a regurgitación mitral, defecto septal atrial o defecto septal ventricular; nefropatía inducida por contraste; asma; traumatismo; choque hipovolémico, neurogénico o séptico; disfunción eréctil idiopática; disfunción eréctil secundaria a prostatectomía conservadora de nervio radical; lesión pulmonar por inhalación inducida por tóxico; lesión pulmonar por inhalación de cloro; neurotoxicidad; trastornos neurodegenerativos y neurológicos que incluyen las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastornos convulsivos (convulsiones), SIDA-demencia y trastornos que implican procesos de aprendizaje y memoria; glaucoma e hipertensión intraocular; trastornos de las secreciones gástricas, relajación y peristalsis del tracto intestinal (incluidos los esfínteres); nefropatías inducidas por fármacos y

enfermedades; contracciones uterinas patológicas (prematuras) y fisiológicas; deterioro de la defensa celular; enfermedades inducidas por la disfunción endotelial; resistencia a la insulina en la diabetes; hipertensión inducida por el embarazo; enfermedades cerebrovasculares; trastornos de agregación; y disfunción sexual femenina, incluida la sequedad vaginal.

5 Los compuestos de la presente invención permiten una administración de líquidos más concentrada de los compuestos a los cuales se convierten en condiciones fisiológicas, como se muestra particularmente con respecto a R-107 que es, tras la exposición al plasma, convertido en R-100 (Ejemplo 4 a continuación). La posibilidad de administrar un volumen menor de este último puede ser ventajosa en aquellos escenarios clínicos en los que el volumen de administración es limitante, por ejemplo, CHF, inyecciones intramusculares y subcutáneas, y todas las aplicaciones tópicas. Como se encuentra adicionalmente al tiempo que se concreta la presente invención en la práctica, los compuestos de la presente invención se convierten, y liberan, en sus correspondientes derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi, durante un período de tiempo definido en soluciones biológicas y tejidos. Como tales, estos compuestos proporcionan de ese modo una liberación sostenida de sus correspondientes derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi que se reflejan en una Cmax inferior en la sangre. Esto puede ser ventajoso en aquellos entornos en los que la administración rápida de este último es indeseable y se prefiere una liberación sostenida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, identificado también en este documento como el agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Particularmente tales composiciones farmacéuticas comprenden, como un agente activo, un compuesto seleccionado entre los compuestos de las Tablas 2-3 anteriores, por ejemplo, los compuestos **1a**₁, **1a**₂ o **1a**₃, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial.

El documento WO 2012/093383 describe métodos y composiciones para el tratamiento de la sepsis y las condiciones asociadas con la misma usando los derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi descritos en las patentes de los Estados Unidos números 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, en particular ejemplificando R-100. Los ejemplos 5 y 6 de en este documento en adelante describen protocolos que muestran la eficacia de R-107 como agente terapéutico en ratones expuestos a una dosis letal de lipopolisacárido de E. coli (LPS) y en la función pulmonar en ovejas que padecen neumonía séptica inducida por Pseudomonas aeruginosa.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para el tratamiento de la sepsis, particularmente causada por microorganismos o productos de la misma, y las condiciones asociadas a la misma. La sepsis puede ser causada por bacterias Gram negativas, por ejemplo, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, especies de Serratia, especies de Salmonella, especies de Shigella, especies de Enterobacter, especies de Citrobacter, especies de Proteus y especies de Klebsiella; cocos grampositivos, por ejemplo, especies neumocócicas, especies enterocócicas, especies de estafilococos y especies de estreptococos; ciertos hongos y levaduras, especies de Rickettsial, especies de Plasmodium, especies de Clostridial o virus; o toxinas bacterianas Gram-positivas, incluidas las toxinas del síndrome de choque tóxico. En particular, en tales realizaciones, el tratamiento con los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención está dirigido a inhibir el desarrollo de la coagulopatía relacionada con la sepsis.

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, con respecto a la sepsis, y las afecciones asociadas a la misma, se refiere a la administración de un agente activo después del inicio de los síntomas de la sepsis, independientemente de la causa de esa afección médica. De acuerdo con la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento de la sepsis y las condiciones asociadas a la misma está dirigida a inhibir, es decir, limitar o reducir, afecciones médicas que resultan de la infección sistémica, más particularmente de una hipertensión arterial pulmonar, derivación pulmonar y pérdida de la capacidad pulmonar y, en ciertos casos, también el desarrollo de una coagulopatía relacionada con la sepsis.

El documento WO 2011/092690 describe métodos y composiciones para la prevención, el tratamiento o el control de HAP usando los derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, a la vez que ejemplifica particularmente el R-100. Los ejemplos 7-9 en lo sucesivo describen protocolos que muestran la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de PAH en rata, y en la remodelación vascular pulmonar inducida por monocrotalina (MCT); un modelo de cordero de hipertensión pulmonar del recién nacido; y un modelo minicerdo de hipertensión periférica, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para la prevención, el tratamiento o el control de HP, particularmente HAP, HP asociada a una enfermedad del corazón izquierdo, HP asociada a una enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, o HP debido a una enfermedad crónica trombótica y/o embólica. La composición farmacéutica de la invención se puede usar para el tratamiento de cualquier forma de HP que incluye, pero no se limita a, leve, es decir, asociada con un aumento de hasta 30, más particularmente de 20-30, mmHg en la

presión arterial pulmonar media (MPAP) en reposo; moderado, es decir, asociado con un aumento de 30-39 mmHg en MPAP en reposo; y grave, es decir, asociado con un aumento de 40 mmHg o más en MPAP en reposo.

La HAP puede ser HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno; HAP asociada a trastornos cardíacos congénitos; HAP asociada a la infección por VIH; HAP asociada a enfermedades venosas o capilares; HAP asociada a trastornos tiroideos, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías o trastornos mieloproliferativos; HAP asociada a inhalación de humo o inhalación combinada de humo y quemaduras; HAP asociada a la aspiración; HAP asociada a una lesión pulmonar asociada al respirador; PAH asociada a neumonía; HAP asociada al síndrome de dificultad respiratoria del adulto; HP persistente del recién nacido; síndrome de dificultad respiratoria neonatal de prematuridad; aspiración de meconio neonatal; hernia diafragmática neonatal; hemangiomatosis capilar pulmonar; o enfermedad pulmonar venooclusiva. La enfermedad del corazón izquierdo puede ser una enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo; o una enfermedad valvular. La enfermedad pulmonar puede ser una enfermedad pulmonar obstructiva crónica; una enfermedad pulmonar intersticial; respiración desordenada por el sueño; un trastorno de hipoventilación alveolar; exposición crónica a gran altitud; o una anomalía pulmonar del desarrollo. La enfermedad trombotica y/o embólica crónica puede ser una obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales o proximales; o una embolia pulmonar no trombotica de, por ejemplo, células tumorales o parásitos.

Muchas de las enfermedades, trastornos y afecciones enumerados anteriormente se pueden asociar con un mayor riesgo de HP, en donde los ejemplos particulares incluyen cardiopatía congénita, por ejemplo, síndrome de Eisenmenger; enfermedad del corazón izquierdo; enfermedad venosa pulmonar, por ejemplo, estrechamiento del tejido de fibrosis u oclusión de venas y vénulas pulmonares; enfermedad arterial pulmonar; enfermedades que causan hipoxia alveolar; enfermedades fibróticas del pulmón; síndrome de Williams; sujetos con lesión por abuso de drogas intravenosas; vasculitis pulmonar tales como los síndromes de Wegener, Goodpasture y Churg-Strauss; enfisema; bronquitis crónica; cifoescoliosis; fibrosis quística; obesidad-hiperventilación y trastornos de la apnea del sueño; fibrosis pulmonar; sarcoidosis; silicosis; CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y teleangiectasia) y otras enfermedades del tejido conectivo. Por ejemplo, un sujeto que posea una mutación del receptor de proteína morfogenética de hueso E (BMP2) tiene un 10-20% de riesgo de adquirir FPAH durante toda la vida, y los sujetos con telangiectasia hemorrágica hereditaria, particularmente aquellos portadores de mutaciones en ALK1, también fueron identificados como en riesgo para IPAH. Los factores de riesgo y los criterios de diagnóstico para la HP se describen en McGoon et al, Chest, 2004, 126, 14S-34S.

Los términos "tratamiento" y "prevención", como se usan en la presente memoria con respecto a PH, se refieren a la administración de un agente activo después de la aparición de los síntomas de HP en cualquiera de sus formas, o antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de HP, respectivamente. El término "control", como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a HP, se refiere a la prevención de la recurrencia de HP en un paciente que previamente sufría de HP.

El documento WO 2013/005216 describe métodos y composiciones para la prevención y el tratamiento de una lesión por isquemia-reperusión renal usando los derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi descritos en las patentes de los Estados Unidos números 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, aunque particularmente los que ejemplifican R-100. El Ejemplo 10 a continuación describe un protocolo que muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de rata de lesión de isquemia-reperusión renal. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para la prevención o el tratamiento de la lesión por isquemia-reperusión renal.

La expresión "isquemia renal" se refiere a una deficiencia del flujo sanguíneo en uno o ambos riñones o nefronas, generalmente debido a la constricción funcional u obstrucción real de un vaso sanguíneo o la extirpación quirúrgica del riñón. La isquemia renal puede ser el resultado de diversas afecciones médicas que incluyen, entre otras, choque hemorrágico, choque séptico, asfixia, también conocida como ahogo, paro cardíaco, también conocido como paro cardiopulmonar o paro circulatorio, paro respiratorio, insuficiencia respiratoria, choque cardiogénico, aneurisma aórtico, cirugía de aneurisma aórtico, hipotensión, deshidratación, choque espinal, traumatismo, trasplante renal cadavérico, trasplante renal de donador vivo, trasplante de hígado, enfermedad hepática, isquemia renal inducida por fármacos, hidronefrosis, obstrucción uretral, cirugía de derivación cardiopulmonar, administración de radiocontraste, cateterismo arterial renal endovascular, estenosis renovascular, trombosis de la arteria renal, obstrucción ureteral, hipoxia e hipoxemia. La expresión "lesión por isquemia-reperusión renal" se refiere al daño causado al riñón (o a los riñones) cuando el suministro de sangre regresa al tejido después de un período de isquemia renal. La lesión por isquemia-reperusión renal se caracteriza por disfunción renal y daños tubulares, y se considera como una causa importante de la insuficiencia renal aguda que también puede estar involucrada en el desarrollo y la progresión de algunas formas de la enfermedad renal crónica. En general, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre durante el período isquémico crea una condición en la que la restauración de la circulación produce inflamación y daño oxidativo a través de la inducción del estrés oxidativo en lugar de la restauración de la función normal.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento con respecto a una lesión por isquemia-reperusión renal, se refiere a la administración de un agente activo después de la aparición de los síntomas de una lesión por

isquemia-reperfusion renal, es decir, después de que se haya renovado el suministro de sangre en el tejido isquémico, independientemente de la causa de la isquemia renal. El término "prevención", como se usa en el presente documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion renal, se refiere a la administración de dicho agente activo antes del inicio de los síntomas, es decir, antes del inicio de la isquemia renal o después del inicio de la isquemia renal pero antes de la reperfusion, y es principalmente relevante en los casos donde la isquemia renal y/o la reperfusion están asociadas con una intervencion quirúrgica, por ejemplo, con una cirugía de aneurisma aórtico, trasplante renal cadavérico, trasplante renal de donador vivo, trasplante de hígado, cirugía de derivación cardiopulmonar o cateterismo endovascular de la arteria renal. Según la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento o la prevención de la lesión por isquemia-reperfusion renal tiene como objetivo inhibir, es decir, limitar o reducir, la disfunción renal, la infiltración de PMN en el parénquima renal y el daño histológico, es decir, la necrosis tubular.

Los ejemplos 11-12 en lo sucesivo describen protocolos que muestran la eficacia de R-107 como agente terapéutico en modelos murinos y porcinos de lesión por isquemia-reperfusion retinal. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusion retiniana.

La expresión "isquemia retinal" se refiere a aquellas afecciones en las que el suministro de sangre a las células de la retina está alterado, dando como resultado una deficiencia de la oxigenación en el tejido retinal. La expresión "lesión retiniana por isquemia-reperfusion" se refiere a aquellas afecciones en las que la isquemia retiniana va seguida de un flujo sanguíneo mejorado (denominado "reperfusion"), que de este modo aumenta la formación de oxidante y consecuentemente induce la lesión tisular.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion retiniana, se refiere a la administración de un agente activo después de la aparición de los síntomas de la lesión por isquemia-reperfusion retinal, es decir, después de que se haya renovado el suministro de sangre al tejido isquémico, independientemente de la causa de la isquemia retiniana. De acuerdo con la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusion retinal tiene como objetivo inhibir, es decir, limitar o reducir, el grado del daño retiniano y, en última instancia, la pérdida de la visión.

El Ejemplo 13 a continuación describe un protocolo que muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de rata de lesión por isquemia-reperfusion de miocardio. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para la prevención o el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusion del miocardio.

La expresión "isquemia de miocardio" se refiere a aquellas afecciones en las que existe un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno en el miocardio. La expresión "lesión por isquemia-reperfusion de miocardio" se refiere a aquellos ajustes en los que la revascularización de una región isquémica del corazón se acompaña de un flujo elevado de radicales libres y la consiguiente evolución del daño tisular del miocardio.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion miocárdica, se refiere a la administración de un agente activo después de la aparición de los síntomas de una lesión por isquemia-reperfusion del miocardio, es decir, después de que se haya renovado el suministro de sangre al tejido isquémico, independientemente de la causa de la isquemia del miocardio. El término "prevención", como se usa en este documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion del miocardio, se refiere a la administración de dicho agente activo antes del inicio de los síntomas, es decir, antes del inicio de la isquemia miocárdica o después del inicio de la isquemia miocárdica pero antes de la reperfusion, y es principalmente relevante en los casos en los que se lleva a cabo un evento de revascularización terapéutica aguda, tal como la angioplastia o la trombólisis. De acuerdo con la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento o la prevención de la lesión por isquemia-reperfusion del miocardio tiene como objetivo inhibir, es decir, limitar o reducir, la extensión del miocardio desvitalizado y la aparición de arritmias.

El Ejemplo 14 a continuación describe un protocolo que muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de minicerdo de lesión aguda por isquemia-reperfusion de extremidad. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para la prevención o el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusion de las extremidades.

La expresión "isquemia de extremidad" se refiere a un desajuste en el suministro y la demanda de oxígeno a una extremidad. La expresión "lesión por isquemia-reperfusion de una extremidad" se refiere a la lesión resultante de una restauración aguda del flujo sanguíneo a una extremidad previamente isquémica.

El término "tratamiento", como se usa en este documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion de una extremidad, se refiere a la administración de un agente activo después de la aparición de los síntomas de una lesión por isquemia-reperfusion de una extremidad, es decir, después de que se haya renovado el suministro de sangre al tejido isquémico, independientemente de la causa de la isquemia de la extremidad. El término "prevención", como se usa en el presente documento con respecto a una lesión por isquemia-reperfusion de una extremidad, se refiere a la administración de dicho agente activo antes del inicio de los síntomas, es decir, antes del inicio de la isquemia de una extremidad o después del inicio de la isquemia de una extremidad pero antes de la reperfusion, y es

principalmente relevante en los casos en los que la restauración del flujo sanguíneo a la extremidad afectada tiene lugar dentro de las 6-12 horas posteriores a la isquemia aguda. Según la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento o la prevención de la lesión por isquemia-reperusión de una extremidad tiene como objetivo inhibir, es decir, limitar o reducir, el daño muscular, la debilidad muscular, la necrosis y la gangrena de una extremidad, amputación de miembros, mioglobinuria, insuficiencia renal, síndrome compartimental, hipercalemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y choque circulatorio.

El Ejemplo 15 en este documento en adelante describe un protocolo que muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de rata de nefropatía inducida por contraste. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para la prevención o el tratamiento de la nefropatía inducida por contraste.

La expresión "nefropatía inducida por contraste" se refiere a la alteración de la morfología y función renal como resultado de la administración aguda de un colorante radiopaco para fines de angiografía, ocurriendo dicha nefropatía típicamente en el contexto de una enfermedad renal subyacente, como se refleja por una reducción de la tasa de filtración glomerular y función tubular y elevación en suero del nitrógeno ureico de la sangre (BUN) y/o creatinina.

Los términos "tratamiento" y "prevención", como se usan en este documento con respecto a la nefropatía inducida por contraste, se refieren a la administración de un agente activo después del inicio de los síntomas de nefropatía inducida por contraste, o antes del inicio de los síntomas, respectivamente. Según la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento o la prevención de la nefropatía inducida por contraste tiene como objetivo asegurar la vitalidad del riñón, reflejada por la evaluación morfológica y las medidas funcionales de la filtración glomerular y el comportamiento tubular, tales como BUN en suero y creatinina.

El documento WO 2013/190497 describe métodos y composiciones para el tratamiento de CILI usando, entre otros, los derivados de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi y 1-azepaniloxi descritos en las patentes de los Estados Unidos números 6.448.267, 6.455.542 y 6.759.430, aunque se ejemplifica particularmente con R-100. El Ejemplo 16 más adelante muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de exposición de Cl₂ murino.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del pulmón causada por la inhalación de un agente tóxico o un irritante. En una realización particular de este tipo, el agente tóxico es Cl₂, y la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de CILI. En otras realizaciones particulares de este tipo, el agente tóxico es el agente de guerra química fosgeno o difosgeno, o el irritante es humo.

El término "tratamiento", como se usa en este documento con respecto a las enfermedades inflamatorias del pulmón causadas por la inhalación de un agente tóxico o un irritante, se refiere a la administración de un agente activo después de la exposición a dicho agente tóxico o irritante y después de la aparición de los síntomas de dicha enfermedad inflamatoria, a fin de mejorar los efectos de dicho agente tóxico o irritante en los pulmones. Según la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento de CILI tiene como objetivo reducir el edema pulmonar y la derivación pulmonar, disminuir la infiltración de PMN en el parénquima pulmonar, inhibir una pérdida en el cumplimiento pulmonar, mejorar la oxigenación y disminuir la retención de dióxido de carbono.

El Ejemplo 17 más adelante describe un protocolo que muestra la eficacia de R-107 como agente terapéutico en un modelo de disfunción eréctil en rata. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención se usa así para el tratamiento de la disfunción eréctil.

La expresión "disfunción eréctil" se refiere a la incapacidad de un hombre para producir una erección que permita una penetración recta y efectiva de la vagina. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento con respecto a la disfunción eréctil, se refiere a la administración de un agente activo después del inicio de los síntomas de la disfunción eréctil. De acuerdo con la invención, la administración de dicho agente activo para el tratamiento de la disfunción eréctil tiene como objetivo mejorar la calidad eréctil y, de ese modo, facilitar una penetración vaginal exitosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una variedad de formulaciones, por ejemplo, en una forma farmacéuticamente aceptable y/o en una forma de sal, así como en una variedad de dosificaciones.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica de un compuesto de la fórmula general I. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como, sin limitación, la sal de mesilato, sal de maleato, sal de fumarato, sal de tartrato, sal de clorhidrato, sal de hidrobromuro, sal de esilato, sal de p-toluenosulfonato, sal de bencenosulfonato, sal de benzoato, sal de acetato, sal de fosfato, sal de sulfato, sal de citrato, sal de carbonato y sal de succinato. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen sales de amonio (NH₄⁺) o un catión orgánico derivado de una amina de la fórmula R₄N⁺, en donde cada uno de los Rs se selecciona independientemente de H, C₁-C₂₂, preferiblemente alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo y similares, fenilo o heteroarilo, tales como piridilo, imidazolilo, pirimidinilo y similares, o dos de los Rs, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre N, S y O, tal como pirrolidina, piperidina y morfolina. Además, cuando los compuestos de la fórmula general I portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de litio, sodio o potasio y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio.

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de un lípido catiónico o una mezcla de lípidos catiónicos. Los lípidos catiónicos a menudo se mezclan con lípidos neutros antes de su uso como agentes de administración. Los lípidos neutros incluyen, pero no se limitan a, lecitinas; fosfatidiletanolamina; diacil fosfatidiletanolaminas tales como dioleoil fosfatidiletanolamina, dipalmitoil fosfatidiletanolamina, palmitoiloleoil fosfatidiletanolamina y diestearoil fosfatidiletanolamina; fosfatidilcolina; diacil fosfatidilcolinas tales como dioleoil fosfatidilcolina, dipalmitoil fosfatidilcolina, palmitoiloleoil fosfatidilcolina y diestearoil fosfatidilcolina; fosfatidilglicerol; diacil fosfatidilglicerol tales como dioleoil fosfatidilglicerol, dipalmitoil fosfatidilglicerol y diestearoil fosfatidilglicerol; fosfatidilserina; diacil fosfatidilserinas tales como dioleoil- o dipalmitoil fosfatidilserina; y difosfatidilglicerol; ésteres de ácidos grasos; ésteres de glicerol; esfingolípidos; cardioplipina; cerebrósidos; ceramidas; y mezclas de los mismos. Los lípidos neutros también incluyen colesterol y otros 3β hidroxiesteroles.

Los ejemplos de compuestos lipídicos catiónicos incluyen, sin limitación, Lipofectin® (Life Technologies, Burlington, Ontario) (formulación 1:1 (p/p) del lípido catiónico cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio y dioleoilfosfatidil-etanolamina); Lipofectamine™ (Life Technologies, Burlington, Ontario) (formulación 3:1 (p/p) del lípido policationico 2,3-dioleiloxi-N-[2(espermina-carboxamido)etil]-N,N-dimetil-1-propanamin-trifluoroacetato de calcio y dioleoilfosfatidil-etanolamina), Lipofectamine Plus (Life Technologies, Burlington, Ontario) (Reactivo Lipofectamina y Plus), Lipofectamine 2000 (Life Technologies, Burlington, Ontario) (lípido catiónico), Effecteno (Qiagen, Mississauga, Ontario) (no formulación de lípidos liposómicos), Metafecteno (Biontix, Munich, Alemania) (lípido policationico), Eu-fectinas (Promega Biosciences, San Luis Obispo, California) (lípidos catiónicos etanólicos números 1 a 12: $C_{52}H_{106}N_6O_4 \cdot 4CF_3CO_2H$, $C_{88}H_{178}N_8O_4S_2 \cdot 4CF_3CO_2H$, $C_{40}H_{84}NO_3P \cdot CF_3CO_2H$, $C_{50}H_{103}N_7O_3 \cdot 4CF_3CO_2H$, $C_{55}H_{116}N_8O_2 \cdot 6CF_3CO_2H$, $C_{49}H_{102}N_6O_3 \cdot 4CF_3CO_2H$, $C_{44}H_{89}N_5O_3 \cdot 2CF_3CO_2H$, $C_{100}H_{206}N_{12}O_4S_2 \cdot 8CF_3CO_2H$, $C_{162}H_{330}N_{22}O_9 \cdot 13CF_3CO_2H$, $C_{43}H_{88}N_4O_2 \cdot 2CF_3CO_2H$, $C_{43}H_{88}N_4O_3 \cdot 2CF_3CO_2H$, $C_{41}H_{78}NO_8P$); Cytofectene (Bio-Rad, Hercules, Calif.) (mezcla de un lípido catiónico y un lípido neutro), GenePORTER® (Gene Therapy Systems, San Diego, California) (formulación de un lípido neutro (Dope) y un lípido catiónico) y FuGENE 6 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, Ind.) (Reactivo no liposómico basado en lípidos multicomponente).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, haciendo reaccionar una forma de base libre del agente activo, es decir, el compuesto de fórmula general I, con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua que se elimina al vacío o mediante liofilización, o intercambiando el anión/catión de una sal existente por otro anión/catión sobre una resina de intercambio iónico adecuada.

La presente invención abarca sales de los compuestos de la fórmula general I.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, 1995. Las composiciones se pueden preparar, por ejemplo, unificando de forma uniforme y profunda el agente activo en asociación con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. Las composiciones pueden estar en forma líquida, sólida o semisólida y pueden incluir además cargas, vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, y otros ingredientes y excipientes inertes. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como nanopartículas.

Las composiciones se pueden formular para cualquier vía de administración adecuada, pero preferiblemente se formulan para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intrapleural, intratraqueal, subcutánea o tópica, así como para la inhalación. Las composiciones farmacéuticas formuladas para inyecciones intramusculares pueden ser adecuadas, entre otros, para un uso emergente tal como en CILI; y las composiciones farmacéuticas formuladas para la administración tópica pueden ser adecuadas, entre otros, para el tratamiento de úlceras y heridas de la piel, presión intraocular elevada y uveítis (por aplicación a la córnea) y disfunción eréctil (por aplicación al pene), así como para aumentar la lubricación genital (por aplicación vaginal). La dosificación dependerá del estado del paciente, y se determinará cuando el profesional lo considere apropiado.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes o de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse incluyen, sin limitación, agua, solución de Ringer, polietilenglicol (PEG), 2-hidroxipropil-ciclodextrina (HPCD), Tween-80 y solución de cloruro de sodio isotónica.

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

- 5 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención, cuando se formulan para una vía de administración distinta de la administración parenteral, pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

- 10 Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral deberían formularse para inhibir la liberación del agente activo en el estómago, es decir, retrasar la liberación del agente activo hasta que al menos una parte de la forma de dosificación haya atravesado el estómago, para evitar la acidez de los contenidos gástricos de hidrolizar el agente activo a su forma altamente insoluble en agua, es decir, su correspondiente derivado de 1-pirrolidiniloxi, 1-piperidiniloxi o 1-azepaniloxi. Particularmente, tales composiciones son aquellas en las que el agente activo está recubierto por un polímero de recubrimiento entérico dependiente del pH. Los ejemplos de polímeros de recubrimiento entérico dependientes del pH incluyen, sin limitación, Eudragit® S (poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), 1:2), Eudragit® L 55 (poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1), Kollicoat® (poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), alginatos, carboximetilcelulosa y combinaciones de los mismos. El polímero de revestimiento entérico dependiente del pH puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en peso de la composición completa.

- 20 Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden comprender además uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de
25 tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertos utilizando técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una
30 acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir usando las técnicas descritas en las patentes de los Estados Unidos números 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas para la liberación de control. La composición farmacéutica de la invención también puede estar en la forma de una emulsión de aceite en agua.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la liberación controlada del agente activo. Tales composiciones pueden formularse como una matriz de liberación controlada, por ejemplo, como tabletas de matriz de liberación controlada en las que la liberación del agente activo soluble se controla pasando la sustancia activa difusa a través de un gel formado después del hinchamiento de un polímero hidrófilo al entrar en contacto con un líquido de disolución (in vitro) o el fluido gastrointestinal (in vivo). Muchos polímeros se han descrito como capaces de formar dicho gel, por ejemplo, derivados de celulosa, en particular, los éteres de celulosa tales como
40 hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa o metilhidroxipropilcelulosa, y entre los diferentes grados comerciales de estos éteres se encuentran aquellos que muestran alta viscosidad. En otras configuraciones, las composiciones comprenden el agente activo formulado para la liberación controlada en forma de dosificación microencapsulada, en el que pequeñas gotas del agente activo están rodeadas por un recubrimiento o una
45 membrana para formar partículas en el intervalo de unos pocos micrómetros a unos pocos milímetros.

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

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o condición asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial.

- 55 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un método para la prevención, el tratamiento o el control de

una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial en un individuo que lo necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, racemato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización particular, el método de la presente invención es para el tratamiento de CILI.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Parte experimental

Síntesis de 3-nitrooximetil-proxil

10 Una suspensión de 3-carboxiproxil (77,5 g, 0,416 mol) en tetrahidrofurano seco (THF, 500 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (solución 2M en THF, 160 ml, 0,32 mol) a la suspensión durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de 5°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió lentamente decahidrato de sulfato de sodio sólido (52 g) en pequeñas porciones durante 1 hora. La suspensión se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se diluyó con acetato de etilo (1 litro) y se filtró. La torta se lavó con acetato de etilo (500 ml) y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido después de la concentración se suspendió en acetato de etilo al 30%-hexano (500 ml), y el sólido separado se filtró y se lavó con acetato de etilo al 30%-hexano y se secó al vacío para dar 3-hidroximetil-proxil como un sólido de color amarillo (56,320 g). El material se usó como tal para la siguiente reacción. El ácido nítrico concentrado (solución al 90%, 100 ml) se enfrió a 0°C usando un baño de hielo en un vaso de precipitados de 2 litros. Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (100 ml) a ácido nítrico a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 15 minutos. Se añadió 3-hidroximetilproxil (50 g, 0,29 mol) en pequeñas porciones durante 2 horas. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 hora y se inactivó con hielo triturado (~ 1 kg). La mezcla se basificó después por la adición lenta de carbonato de potasio sólido (460 g) durante 1 hora a 0°C. La mezcla básica se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido separado se filtró y se lavó con agua (1 litro). El sólido se volvió a suspender en agua (400 ml) y se añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación. La capa de acetato de etilo se recogió. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se trituró con hexano. El sólido separado se recogió por filtración para producir 3-nitrooximetil-proxil como un sólido amarillo pálido (39,7 g). MS (ES⁺): m/z 218,3 (M + 1).

Síntesis de hidrocloreuro de nitrato de (1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo

35 Se trató lentamente una suspensión de 3-nitrooximetil-proxil (10,0 g, 0,046 mol) en etanol (100 ml) con una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (0,1 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 horas y se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadió éter seco y el sólido separado se filtró y se secó al vacío para dar hidrocloreuro de nitrato de (1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo como un sólido blanco (11,050 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,19-1,51 (m, 12H), 2,02 (m, 1H), 2,48-2,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 2H), 11,52 (s ancho, 1H), 11,86 (s ancho, 1H). MS (ES⁺): m/z 219,3 (M + 1).

Ejemplo 1. Síntesis de nitrato de [1-(acetiloxi)-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il]metilo, 1a₁ (R-107)

40 Se disolvió hidrocloreuro de nitrato de 1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo (4,0 g, 0,0157 mol) en THF (40 ml) y se trató con trietilamina (4,5 ml) y anhídrido acético (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo y agua (50 ml de cada). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando 0-20% de acetato de etilo-hexano para dar nitrato de (1-acetoxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo como un aceite amarillo palo (4,1 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,88-1,93 (dd, J = 7 y 12 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,37-2,41 (m, 1H), 4,36-4,51 (m, 2H).

Ejemplo 2. Síntesis de nitrato de [(1-propanoiloxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo, 1a₂

50 Se disolvió hidrocloreuro de nitrato de 1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo (1,0 g, 0,004 mol) en THF (20 ml) y se trató con trietilamina (3 eq) y anhídrido propiónico (2 eq.) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo y agua (50 ml de cada). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando 0-20% de acetato de etilo-hexano para dar nitrato de (1-propanoiloxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo como un aceite amarillo palo (1,010 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,18-1,21 (m, 6H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,85-1,92 (dd, J = 7,5 y 12,9 Hz, 1H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 1H), 4,34-4,50 (m, 2H).

55 Ejemplo 3. Síntesis de nitrato de [1-(2-metilpropanoiloxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)]metilo, 1a₃

Se disolvió hidrocloreto de nitrato de 1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo (1,04 g, 0,004 mol) en THF (20 ml) y se trató con trietilamina (3 eq) e isobutirilo anhídrido (1,5 eq.) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo y agua (50 ml de cada). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando 25% de acetato de etilo-hexano para dar nitrato de [1-(2-metilpropanoiloxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)] metilo como un aceite amarillo palo. (1,0 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,10-1,22 (m, 18H), 1,61 (dd, J = 12 Hz, 1H), 1,85-1,92 (dd, J = 7,5 y 12 Hz, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 2H).

Ejemplo 4. R-107 se convierte bajo condiciones fisiológicas en R-100

En un estudio in vitro, se incubó acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo (R-107) en plasma de ratón o de rata a 37°C a una concentración de 4 mM, y las concentraciones relativas de este compuesto así como de su correspondiente hidroxilamina, nitrato de (1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)metilo (R-105), y 3-nitratometil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidiniloxi (R-100), se midieron por HPLC. La Tabla 4 muestra la concentración relativa de cada uno de los compuestos en plasma de ratón y rata después de 0,1, 1,5 y 20 horas, lo que indica que R-107 es, de hecho, un profármaco de su correspondiente compuesto de hidroxilamina tras la hidrólisis del enlace éster (O-C(O)R₃ en la fórmula general I), en la que el compuesto de hidroxilamina se oxida a continuación, in vivo, a su correspondiente derivado de nitróxido R-100.

Tabla 4: Concentraciones relativas de R-107, R-105 y R-100 tras la incubación de R-107 en plasma de ratón o de rata

Tiempo (horas)	Ratón			Rata		
	R-100	R-105	R-107	R-100	R-105	R-107
0,1	0	0	326	8	68	246
1,5	91	61	284	26	159	18
20	260	32	0	195	29	0

En los dos experimentos siguientes, se estudió in vivo la farmacocinética de la liberación de R-100 a partir de R-107, a través de R-105 que es la forma reducida de R-100, de acuerdo con el protocolo descrito en este documento.

Métodos y estándares

Se descongelaron alícuotas de 100 µl de plasma obtenidas de ovejas o cerdos tratados con R-107 y se añadieron 200 µl de etanol helado a cada muestra de 100 µl para precipitar la proteína. Las muestras se sometieron a vortex, se colocaron en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se retiró un primer sobrenadante de 100 µl de cada muestra centrifugada y se colocó en un microvacillo de HPLC marcado al que se añadieron 300 µl de MPA (fase móvil A de LC), y los contenidos del vial se mezclaron y enviaron para su análisis LCMS (se mantuvo a 4°C). La concentración de R-107 se midió en esta muestra como la concentración de R105. Se añadió un segundo sobrenadante de 100 µl de cada muestra centrifugada a un microvacillo de HPLC marcado al que se añadieron 300 µl de MPA y 2 µl de solución reductora (ácido ascórbico, 1,0 mg/ml en agua). Estos viales fueron sometidos a vortex; incubados a 50°C durante 1 hora con agitación suave; y luego se enfriaron a 4°C y se enviaron para su análisis LCMS. Esta muestra se analizó para R105, es decir, la forma reducida de R-100, y la cantidad medida representa así la suma de R-100 y R-105 originalmente presente en el plasma. La concentración de R-100 puede calcularse a partir de la del R-105 en la segunda muestra menos la de R-105 en la primera muestra. Sin embargo, se observó que las concentraciones de R-105 eran bajas (aproximadamente 10% o menos de las de R-100) y, por lo tanto, los resultados informados a continuación como R-100 no se corrigieron para R-105.

Se prepararon conjuntos de patrones (R-100, R-105 y R-107) mediante la adición individualizada en plasma de cerdo. Alícuotas de 100 µl de estas muestras de plasma enriquecido, después de la descongelación, se incluyeron en el protocolo de extracción anterior.

Métodos de análisis

El método de análisis se llevó a cabo con una pila de HPLC Agilent, con el eluato de columna dirigido, a través de una válvula de desvío, en la fuente de un espectrómetro de masas de alta resolución AB Sciex 'Qstar Elite' Hybrid TOF. Columna LC: Phenomenex Kinetex C18 2.6u 100A, 2,1x50 mm. Fase móvil LC A: H₂O con ácido

trifluoroacético al 0,02% (TFA), ácido fórmico al 0,1% (HOF); Fase B: acetonitrilo (ACN) con 0,02% de TFA, 0,1% de HOF. Velocidad de flujo de la fase móvil = 500 µl/min. Tamaño de inyección: 8 µl, a través del automuestreador Agilent 1100 u-WPS.

5 Las tablas 5 y 6 muestran la cantidad de R-107 y R-100 medida en el plasma de una oveja (35 kg) en ciertos puntos en el tiempo después de la administración IV o IM, respectivamente, de R-107 puro (0,8 ml, 880 mg, 25 mg/kg) durante 10 minutos. Para fines de comparación, la Tabla 7 muestra la cantidad de R-100 medida en ciertos puntos en el tiempo después de la administración IV de R-100 en HPCD (20 mg/ml), 20 mg/kg en bolo (la relación entre los pesos moleculares de R-107:R-100 es 269:217, por lo que la dosificación de 25 mg/kg y 20 mg/kg, R-107:R-100, es aproximadamente equimolar).

10 Tabla 5: inyección IV de R-107 puro a ovejas

Tiempo después de la dosis (horas)	R-100 µg/ml	R-107 µg/ml
0	0	0
0,1	12,04	5,5
0,4	8,87	1,21
0,5	7,10	0,2
1	3,14	0
2	1,25	no detectado
4	0,43	no detectado
6	0,18	no detectado
8	0,12	no detectado
24	0,06	no detectado

Tabla 6: inyección IM de R-107 puro a ovejas (no se detectó R-107)

Tiempo después de la dosis (horas)	R-100 µg/ml
0	-
0,25	0,14
0,5	0,2
1	0,3
2	0,32
4	0,38
8	0,33
24	0,17
48	no detectado

Tabla 7: inyección IV de R-100 puro a ovejas (bolo de 20 mg/kg)

Tiempo después de la dosis (horas)	R-100 µg/ml
0	0
0,08	6,72
0,17	6,11
0,25	5,31
0,5	2,72
1	1,63
2	0,7
4	0,28
8	0,03

5 La Tabla 8 muestra la cantidad de R-107 y R-100 medida en el plasma de un cerdo (10 kg) en ciertos puntos en el tiempo después de la administración IV de R-107 puro (0,8 ml, 880 mg, 88 mg/kg) durante 6 minutos; La Tabla 9 muestra la cantidad de R-107 y R-100 medida en el plasma de un cerdo (10 kg) en ciertos puntos en el tiempo después de la administración IV de R-107 diluido en 4 partes de PEG400 (0,8 ml, 176 mg, 18 mg/kg) durante 6 minutos; y la Tabla 10 muestra la cantidad de R-107 y R-100 medida en el plasma de un cerdo (10 kg) en ciertos puntos en el tiempo después de la administración oral de R-107 puro (0,8 ml, 880 mg, 88 mg/kg; dado como una cápsula por os).

10 Tabla 8: inyección IV de R-107 puro a cerdos

Tiempo después de la dosis (horas)	R-107 µg/ml	R-100 µg/ml
-0,08	0	0
0,08	5,24	16,03
0,17	5,87	15,50
0,25	3,43	16,63
0,5	1,32	16,76
1	0,36	13,63
2	0,26	7,36
6	no detectado	0,70
24	no detectado	0,03

Tabla 9: inyección IV de R-107 diluido en 4 partes de PEG400 en cerdos

Tiempo después de la dosis (horas)	R-107 µg/ml	R-100 µg/ml
-0,08	0	0
0,08	2,38	5,83
0,17	0,64	5,76
0,25	0,43	4,88
0,5	0,25	3,84
1	0,22	2,50
2	no detectado	1,72
4	no detectado	0,78
8	no detectado	0,20
24	no detectado	no detectado

Tabla 10: Cápsula (por os) de R-107 puro a cerdos (0,8 ml, 88 mg/kg)

Tiempo después de la dosis (horas)	R-107 ng/ml	R-100 ng/ml
-0,08	-	-
0,08	1,319	0,964
0,17	0,715	1,504
0,5	0,345	1,424
1	0,11	1,257
2	0,222	0,609
3	0,11	1,607
4	0,122	2,031
8	no detectado	0,387
24	no detectado	no detectado

5 Ejemplo 5. R-107 es efectivo en un modelo murino de sepsis

En este estudio, los ratones Balb/c expuestos a una dosis letal de lipopolisacárido de E. coli (LPS; 10 mg/kg IP) se tratan con R-107 (0, 20, 40 u 80 mg/kg/día, BID IP), con la dosis inicial administrada 1 hora después de la inyección de LPS, y se compara la mortalidad para el animal tratado con LPS solamente (el grupo de control) frente a la de los animales tratados con las diversas dosis de R-107.

En un estudio satelital, los tejidos y sueros se recolectan a las 16 horas, es decir, 15 horas después de la primera administración y 3 horas después de la segunda administración de R-107, para el análisis, y se midieron los niveles de creatinina, aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), bilirrubina, amilasa, lipasa y fosfatasa alcalina (ALP), asociadas con el funcionamiento del riñón, el páncreas y el hígado.

- 5 Se pueden realizar estudios similares con compuestos de la fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 6. R-107 es efectivo en un modelo de neumonía séptica en ovejas

En este estudio, se utiliza un modelo de ovejas que padecen neumonía séptica inducida por *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) y la consiguiente disfunción pulmonar. Las ovejas merinas hembras están operativamente instrumentadas para el estudio crónico con Swan-Ganz®, es decir, catéteres de la arteria pulmonar y la arteria femoral, y se asignan aleatoriamente al control del vehículo o al grupo de tratamiento con R-107. Se induce una lesión por inhalación de humo (48 respiraciones de humo de algodón) y se instilan $2,4 \times 10^{11}$ unidades formadoras de colonias (UFC) de PSA en el pulmón mediante broncoscopio bajo anestesia general. El animal en el grupo de tratamiento se administra por vía intravenosa (IV) con un total de 80 mg/kg de R-107 BID. La solución de lactato de Ringer se titula IV para mantener el hematocrito (hct) al inicio del estudio + 3%. Las mediciones se toman al inicio del estudio y cada 3 horas durante el período de estudio de 24 horas. Los datos se expresan como la media \pm SEM. Análisis estadístico: ANOVA de dos vías y comparación post hoc de Bonferroni. A p - valor <0,05 se considera estadísticamente significativo.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

20 Ejemplo 7. El efecto de R-107 en los cambios inducidos por MCT en la presión arterial sistémica y pulmonar, y en la remodelación vascular pulmonar inducida por MCT

En este estudio, se tratan ratas macho Sprague-Dawley adultas (250-350 g) (3 grupos) con una única inyección subcutánea de monocrotalina (MCT, 60 mg/kg), un veneno de planta que induce un modelo experimental bien caracterizado de hipertensión pulmonar, o un volumen equivalente de solución salina (2 ml/kg; vehículo, control). Después de un período de 38 días en el que las ratas desarrollan HAP severa, se inicia la dosificación con R-107 durante 10 días, como sigue: el grupo 1 (animales simulados) no recibe MCT y se dosifica con control del vehículo en agua potable; el grupo 2 recibe el control del vehículo en agua potable; el grupo 3 se dosifica con R-107 (80-160 mg/kg/día, BID IP). Al final del período de dosificación de 10 días, las ratas son anestesiadas e instrumentadas, y se registran los índices hemodinámicos en reposo.

30 En la autopsia, el lóbulo inferior del pulmón derecho se fija con solución de formalina, y después de la inclusión de parafina, las secciones de 5 mm se tiñen con hematoxilina y eosina y se observan en un microscopio Dialux 22 Leitz (Wetzlar, Alemania). El puntaje de la fibrosis pulmonar se evalúa en las secciones teñidas con tinción de Masson Trichrome. Para las evaluaciones morfométricas, se inspeccionan los tres lóbulos del pulmón derecho. Para cada lóbulo se cuentan los vasos de tamaño mediano y pequeño que demuestran edema y células inflamatorias. Los resultados se expresan como el porcentaje de vasos que presentan índices de enfermedad en relación con el número total de vasos contados en las secciones. El porcentaje de vasos que muestran engrosamiento de la capa de músculo liso en la túnica también se expresa como un porcentaje relativo al número total de vasos contados.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 8. R-107 es eficaz en un modelo de cordero de hipertensión pulmonar del recién nacido

40 En este estudio, se llevó a cabo un estudio aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo, escalonado de dosis, en corderos recién nacidos anestesiados, mecánicamente ventilados y relajados muscularmente en los que se indujo la hipertensión pulmonar del recién nacido (HPPRN) mediante la ligación intrauterina del ductus arterioso. Este modelo estándar de oro clínicamente relevante se caracteriza por HAP severa que responde escasamente al óxido nítrico inhalado (ONi), lo que refleja el 30-50% de los pacientes que no responden a la PPHN clínica para la terapia con ONi clínico. R-107 (0, 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg/h IV; n = 6 por grupo) se compara con ONi (40 ppm; n = 6) durante un período de observación de 6 horas. Los parámetros hemodinámicos se controlan para la respuesta al tratamiento y la hipertensión arterial pulmonar de rebote posterior al tratamiento. La actividad de R-107 está relacionada con su concentración plasmática, para construir un perfil farmacodinámico.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 9. R-107 es efectivo en un modelo de minicerdo de hipertensión periférica

50 Para probar la eficacia del R-107 en la hipertensión periférica (HTA), una serie de 3 estudios hemodinámicos se lleva a cabo en minicerdos conscientes, instrumentados, ambulatorios y telemétricos (n = 5) con HTA secundaria a una estenosis creada endovascular, unilateral, renovascular. Los minicerdos se tratan con R-107 administrado como una cápsula oral revestida entéricamente.

En la Serie A, el perfil farmacocinético y el efecto hemodinámico de una administración única de R-107 (3, 10, 20, 30

mg/kg) se correlacionan con un período de lavado de una semana entre los niveles de dosis sucesivos. Los animales son monitoreados durante 24 horas para recolectar datos hemodinámicos continuos y concentraciones plasmáticas intermitentes de R-107 y sus metabolitos (0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 horas). En la Serie B, las 2 dosis más prometedoras de R-107 de la Serie A se evalúan llevando a cabo un estudio de dosis repetidas de R-107 administrado cada 6 horas (q6h) durante un período de 3 días. Los efectos hemodinámicos de R-107 se correlacionan con las concentraciones máximas y mínimas plasmáticas de R-107 y sus metabolitos obtenidos q6h. En la Serie C, la aparición de taquiflaxia para R-107 en un estudio de dosis repetidas de 2 semanas (q6h) se evalúa utilizando la dosis óptima determinada en la Serie B, en la que la hemodinámica se correlaciona con determinaciones farmacocinéticas plasmáticas como en la Serie B.

10 Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 10. R-107 es eficaz en un modelo de rata de lesión por isquemia-reperfusión renal

En este estudio, el efecto de R-107 a la dosis de 80 mg/kg se prueba en un modelo bien caracterizado de isquemia renal y reperfusión en ratas. Se colocan ratas macho Sprague-Dawley sobre una estera calefactora controlada termostáticamente, y la temperatura corporal se mantiene a $38 \pm 1^\circ\text{C}$ por medio de una sonda rectal unida a una manta homeotérmica. Se realiza una traqueotomía para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y facilitar la respiración espontánea. Se realiza una laparotomía en la línea media y se canula la vejiga. Ambos riñones se localizan y los pedículos renales, que contienen la arteria, la vena y el nervio que irrigan cada riñón, se aíslan cuidadosamente.

Las ratas (grupos 2 y 3) se dejan estabilizar durante 30 minutos antes de someterlas a oclusión renal bilateral durante 30 minutos usando clips arteriales para sujetar los pedículos renales. La reperfusión comenzó una vez que se eliminaron los clips de la arteria (animales de control). La oclusión se verifica visualmente por cambio en el color de los riñones a un tono más pálido y reperfusión por enrojecimiento. Las otras ratas (Grupo 1), que se sometieron a procedimientos quirúrgicos idénticos a los animales control pero que no se sometieron a pinzamiento renal bilateral, se someten a operación simulada (operación simulada) y se mantienen bajo anestesia durante la duración del experimento. Al final de todos los experimentos, los animales mueren por una sobredosis de tiopentona sódica.

Una vez completados los procedimientos quirúrgicos, los animales se asignan aleatoriamente al Grupo 1: simulación (sin isquemia); Grupo 2: (isquemia-reperfusión, I/R); y Grupo 3: (isquemia-reperfusión, I/R y terapia de R-107). La orina se recoge de las ratas durante los siguientes períodos: (i) 2 horas antes de la isquemia hasta 30 minutos antes de la isquemia; (ii) desde el inicio de la reperfusión hasta 1,5 horas después del inicio de la reperfusión; (iii) desde 1,5 horas después del inicio de la reperfusión hasta 3,0 horas después del inicio de la reperfusión; (iv) desde 3 horas después del inicio de la reperfusión hasta 4,5 horas después del inicio de la reperfusión; y (v) desde 4,5 horas después del inicio de la reperfusión hasta 6,0 horas después del inicio de la reperfusión. Las muestras de sangre arterial se obtienen a las 0, 1,5 horas, 3,0 horas, 4,5 horas y 6,0 horas después del inicio de la reperfusión. R-107 (80 mg/kg, Grupo 3) se administra como una infusión intravenosa de 10 minutos comenzando 20 minutos después del inicio de la isquemia.

Al final del período de reperfusión, se recogen muestras de sangre (1 ml) a través de la arteria carótida en tubos S1/3 que contienen gel sérico, y las muestras se centrifugan (6000 rpm durante 3 minutos) para separar el plasma. Todas las muestras de plasma se analizan para analizar los parámetros bioquímicos dentro de las 24 horas posteriores a la recolección. Se recogen muestras de orina durante el período de reperfusión y se registra el volumen de orina producido. Las concentraciones de Na^+ en la orina se miden y se usan junto con las concentraciones plasmáticas de Na^+ para calcular la excreción fraccional de sodio (FE_{Na}) usando fórmulas estándar, lo que se usa como un indicador de la función tubular. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina se miden como indicadores de la función glomerular alterada. El aclaramiento de creatinina se calcula con la fórmula UV/P , donde U se refiere a la concentración de creatinina en la orina, V se refiere al volumen de orina/min y P se refiere a la creatinina sérica. Las concentraciones plasmáticas de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se evalúan según lo indicado por el kit comercial. La concentración de NGAL en la orina se evalúa según lo indicado por el kit comercial.

La actividad de la mieloperoxidasa (MPO) en los riñones se usa como un indicador de la infiltración de células polimorfonucleares (PMN) usando un método descrito anteriormente. En resumen, al final de los experimentos, el tejido renal se pesa y homogeneiza en una solución que contiene bromuro de hexadeciltrimetilamonio al 0,5% (p/v) disuelto en 10 mmol/l de tampón de fosfato de potasio (pH 7,4) y se centrifuga durante 30 minutos a 20.000 g a 4°C . Luego se retira una alícuota de sobrenadante y se agrega a una mezcla de reacción que contiene 1,6 mmol/l de tetrametilbenzidina y 0,1 mmol/l de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La velocidad de cambio en la absorbancia se mide espectrofotométricamente a 650 nm. La actividad MPO se define como la cantidad de enzima requerida para degradar 1 mmol de H_2O_2 a 37°C y se expresa en U/g de tejido húmedo.

Los niveles de malondialdehído (MDA) en los riñones se determinan como un indicador de la peroxidación lipídica siguiendo un protocolo descrito previamente. Brevemente, el tejido renal se pesa y se homogeneiza en una solución de KCl al 1,15% (p/v). Luego se retira una alícuota de 100 ml de homogeneizado y se agrega a una mezcla de reacción que contiene 200 ml de lauril sulfato al 8,1% (p/v), 1,5 ml de ácido acético al 20% (vol/vol) (pH 3,5), 1,5 ml

al 0,8% (p/vol) de ácido tiobarbitúrico, y 700 ml de agua destilada. Las muestras se hierven luego durante una hora a 95°C y se centrifugan a 3000 x g durante 10 minutos. La absorbancia del sobrenadante se mide espectrofotométricamente a 650 nm. Los niveles de MDA se expresan como $\mu\text{M}/100 \text{ mg}$ de tejido húmedo.

5 En la autopsia, se extrae una sección de riñón de 5 μm y se coloca en formalina y se procesa para formar cera. Se cortan secciones de cinco milímetros y se tiñen con hematoxilina y eosina. La evaluación histológica de la necrosis tubular se determina semicuantitativamente usando un método modificado de McWhinnie et al, Tissue Antigens, 1987, 29 (4), 214-223. Los campos corticales aleatorios se observan usando un objetivo x20. Se usa una cuadrícula de cuadrículas (25 cuadrados) para determinar el número de intersecciones de líneas que involucran perfiles tubulares. Se examinan cien intersecciones para cada riñón, y se da una puntuación de 0 a 3 para cada perfil tubular que implica una intersección: 0 = histología normal; 1 = hinchazón de las células tubulares, pérdida del borde ciliar, condensación nuclear, con hasta un tercio del perfil tubular que muestra pérdida nuclear; 2 = igual que para el puntaje 1, pero más de un tercio y menos de dos tercios del perfil tubular muestra pérdida nuclear; 3 = más de dos tercios del perfil tubular muestra pérdida nuclear. El puntaje total de cada riñón se calcula sumando los 100 puntajes.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

15 Ejemplo 11. R-107 es eficaz en un modelo murino de lesión retiniana por isquemia-reperfusión

En este estudio, se prueba la eficacia de R-107 en un modelo murino subagudo de lesión por isquemia-reperfusión de la retina utilizando ratones C57BL/6 machos (n= 10 por grupo). Brevemente, la cámara anterior del ojo derecho se canula con una aguja de calibre 30 unida a una línea que infunde solución salina estéril. La presión intraocular (PIO) se eleva a 14,67 Kpa (110 mmHg) al elevar el depósito de solución salina. El ojo izquierdo se somete a una cirugía simulada, en la cual la aguja se inserta en la cámara anterior sin elevar la IOP. Se inyecta R-107 (30 mg/kg/día IP BID) comenzando directamente antes de la reperfusión. 2 controles del vehículo (solución salina normal y HPCD) se comparan con la terapia con medicamentos. Los tratamientos se repiten dos veces al día a partir de entonces hasta el sacrificio. El resultado de estos estudios farmacológicos se evalúa cuantitativamente mediante el uso de terminal desoxinucleotidil transferasa dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) para medir la muerte celular retiniana (después de 3 días), imágenes confocales para cuantificar la supervivencia de las neuronas de la capa de células ganglionares (después de 7 días) y grabaciones electroretinogramas para medir la función neuronal de la retina (después de 21 días).

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 12. R-107 es eficaz en un modelo porcino de lesión aguda por isquemia-reperfusión retiniana

30 En este estudio, se induce un modelo porcino de lesión por isquemia-reperfusión retiniana aguda (n = 6 por grupo) mediante el equilibrio con un reservorio de solución salina elevada para crear una IOP estática de 90 mmHg durante 90 min. Tarea n. ° 1: Capacidad de respuesta microvascular: se inicia una dosis-respuesta de R-107 parenteral (0, 10, 30, 80 mg/kg/día IV BID) 10 minutos antes de la reperfusión. 1 hora después de la reperfusión, los microvasos retinianos se recogen y se canulan para el análisis ex vivo de la respuesta vascular a los vasodilatadores dependientes e independientes del endotelio. Tarea n. ° 2: Función y morfología de la retina: R-107 se administra 10 minutos antes de la reperfusión (a una dosis determinada por la Tarea n. ° 1) y su eficacia evaluada mediante electroretinograma (1, 2, 7 días después de la reperfusión) e histología de la retina, ultraestructura y concentración de fármacos (día 7).

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

40 Ejemplo 13. R-107 es eficaz en un modelo de rata de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio

Con el fin de probar la eficacia de R-107 en una lesión por isquemia-reperfusión miocárdica, se dosifican ratas Sprague-Dawley machos con R-107 (0, 10, 30, 80 mg/kg IV) 10 minutos antes del final de un periodo de 30 minutos de isquemia producida por oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAL). La función cardíaca se controla con un catéter Millar para la determinación de la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica y diastólica (PA), la PA sistólica del ventrículo izquierdo (VI), la PA diastólica del ventrículo izquierdo (PDVI), $\pm dP/dt$, el circuito de presión - volumen (PV) y tau (τ). 3 horas después de la isquemia, la sangre y el miocardio se analizan para determinar la lesión morfológica, histoquímica y bioanalítica. El área de necrosis, como un % del área en riesgo (AAR), y la extensión de la zona sin flujo se cuantifican.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

50 Ejemplo 14. R-107 es efectivo en un modelo minicerdo de lesión por isquemia-reperfusión de una extremidad

En este estudio, se prueba la eficacia de R-107 en una lesión por isquemia-reperfusión de un miembro (LIRI). En un modelo animal grande de LIRI aguda (n = 6 minicerdos por grupo) inducido por una oclusión con balón endovascular de la arteria femoral durante 6 horas, R-107 parenteral (0, 10, 30, 80 mg/kg/día TID) es iniciado 10 minutos antes de la reperfusión a través de una infusión arterial directa, seguido de una infusión IV a partir de entonces. A los 7, 14 y 21 días después de la reperfusión, la perfusión de las extremidades (por flujo Doppler) se correlaciona con la

velocidad de conducción nerviosa (VNC, electromiografía, EMG) y la fuerza muscular (con la presión del pie sobre una superficie para caminar) con concentraciones plasmáticas simultáneas de R-107.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 15. R-107 es eficaz en un modelo de rata de nefropatía inducida por contraste

5 Con el fin de evaluar la eficacia del R-107 en la nefropatía inducida por contraste (CIN), se lleva a cabo un estudio ciego simple de CIN en ratas Sprague-Dawley (n = 10 por grupo) sometidas a deshidratación, inhibición de la prostaglandina sintetasas y una exposición IV de medios de contraste (CM). Un grupo de lesión simulada se compara con el tratamiento de ratas sanas expuestas a CM con R-107 (10, 20, 40 mg/kg/día en dextrosa al 5%, BID IV), N-acetilcisteína (NAC, 100 mg/kg/día en dextrosa al 5%, BID) o control del vehículo (hidroxipropil ciclodextrina, HPCD) iniciado 10 min antes de la administración de CM y continuado durante 48 horas. Las ratas se evalúan a las 48 horas para determinar la función renal (relación de nitrógeno ureico en sangre frente a creatinina, BUN: creatinina) y los parámetros que reflejan la lesión renal, incluida la liberación de proteínas a la sangre (NGAL, molécula de lesión renal, KIM-1), expresión proinflamatoria del factor de transcripción (degradación citoplásmica de I κ B α , translocación nuclear p65), daño histológico (H & E), inflamación mitocondrial (microscopía electrónica) y daño nuclear y reparación del ADN (activación de PARP y estrés nitrosativo según lo observado por poli(ADP-ribosa) e inmunorreactividad tisular de 3-nitrotirosina (3-NT)).

Con el fin de modelar mejor la población de pacientes con mayor riesgo de CIN, la dosis óptima de R-107 se evalúa con el mismo enfoque y diseño experimental que antes, pero en ratas Sprague-Dawley previamente diabéticas 2 semanas antes mediante inyección de estreptozotocina (STZ; 60 mg/kg IV). Un grupo de control de ratas con diabetes inducida por STZ recibe el control del vehículo. Si la eficacia de R-107 en el grupo diabético es menor que en ratas sanas, se evalúan grupos adicionales a dosis más altas de R-107 con el fin de establecer la respuesta óptima en este modelo clínicamente relevante de diabetes y CIN. Finalmente, se investiga si se puede obtener un beneficio adicional en el entorno diabético combinando la administración de R-107 con reanimación con volumen agresivo, en base al consenso clínico actual aparente de que el aumento de la hidratación mejora la CIN. Las ratas diabéticas en el grupo de hidratación elevada reciben 10 ml/kg de bolos de solución salina normal (NS) coincidiendo con la administración de R-107. Un grupo de control recibe IV NS solo.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

Ejemplo 16. R-107 es efectivo en un modelo murino de exposición a Cl₂

En este estudio, se prueba el efecto de R-107 en el tratamiento de CILI. Los ratones Balb/c se exponen en una cámara de vidrio cilíndrico que se lava continuamente durante 60 minutos a una velocidad de 2 litros/minuto con gas humidificado obtenido de un cilindro calibrado que contiene aire y 400 ppm de Cl₂. Después del final de la exposición de 30 minutos, la cámara se abre y los ratones se retiran y se colocan inmediatamente en jaulas en el aire de la habitación. Dos y seis horas después de la conclusión de la exposición a Cl₂, los ratones se administran por vía intraperitoneal (IP) con varias dosis de R-107. A las 24 horas después de la exposición al aire que contiene Cl₂, se crea una incisión en la línea media desde el cuello hasta el pubis para acceder al tórax y las cavidades abdominales. Se obtienen muestras de sangre de la vena cava inferior justo antes del sacrificio, el bloqueo del corazón y el pulmón se extirpa rápidamente, y la circulación pulmonar se enjuaga a través de la arteria pulmonar principal con 20 ml de solución salina normal. Los pulmones se separan de los tejidos del mediastino y se toman para los ensayos bioquímicos y el examen histológico (tinción H & E). Los siguientes criterios morfológicos se utilizan para la puntuación: grado 0, pulmón normal; grado 1, edema o infiltración mínima de paredes alveolares o bronquiolares; grado 3, edema moderado e infiltración de células inflamatorias sin daño evidente a la arquitectura pulmonar; y grado 4, infiltración intensa de células inflamatorias con daño obvio a la arquitectura pulmonar. Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

En un estudio particular, el efecto de R-107 en el tratamiento de CILI se probó de acuerdo con el protocolo anterior. Se dividieron los ratones macho Balb/c en los siguientes 5 grupos: (i) simulado (n = 5); (ii) vehículo, HPCD (n = 5); (iii) vehículo, PEG-400 (n = 5); (iv) R-100 formulado en HPCD, 80 mg/kg/dosis, total de 160 mg/kg/día, IP (n = 10); y (v) R-107 formulado en PEG-400, 100 mg/kg/dosis, total de 200 mg/kg/día, IP (n = 10). Las Figs. 1A-1F muestran fotomicrografías representativas que demuestran secciones pulmonares teñidas con H & E tomadas de ratones operados con Sham (1A, 1B), animales tratados con Cl₂ + HPCD (1C), animales tratados con Cl₂ + solución salina (1D), animales tratados con Cl₂ + R-100 (1E) y animales tratados con Cl₂ + R-107 (1F). La Fig. 2 muestra que R-107 así como su 1-pirrolidiniloxi correspondiente, R-100, cuando se administran 2 y 6 horas después de una exposición de 60 minutos al aire que contiene Cl₂, atenuaron significativamente CILI en ratones 24 horas después de la exposición como se ejemplifica en la mejora de los puntajes de histología.

En otro estudio llevado a cabo de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, los ratones Balb/c macho se dividieron en los siguientes 5 grupos: (i) Simulado (n = 2); (ii) vehículo, aceite de oliva (n = 4); (iii) R-107 formulado en aceite de oliva, 10 mg/kg/dosis, total 20 mg/kg/día, IP (n = 4); (iv) R-107 formulado en aceite, 30 mg/kg/dosis, total de 60 mg/kg/día, IP (n = 4); y (v) R-107 formulado en aceite, 80 mg/kg/dosis, total 160 mg/kg/día, IP (n = 4). El fármaco se administró 2 y 6 horas después de una exposición de 60 minutos a Cl₂ (400 ppm) que contenía aire, y a

las 24 horas, los ratones se sacrificaron y se examinó la histología pulmonar. La Tabla 11 muestra que R-107 atenúa de forma sensible CILI en ratones 24 horas después de la exposición como se ejemplifica por los puntajes de histología mejorados.

5 Tabla 11: R-107 atenúa la dosis-respuesta CILI en ratones 24 horas después de la exposición como se ejemplifica por los puntajes de histología mejorados

N° ratón	Puntaje de histología				
	80 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg	vehículo	simulado
1	2,2	2,8	3,0	3,8	0
2	1,5	2,2	3,0	4,8	0
3	2,0	2,4	3,5	3,4	
4	1,8	3,2	3,2	4,7	
Media	1,88	2,64	3,18	4,17	0,00
SD	0,2986	0,4488	0,2375	0,6611	0
SE	0,1493	0,2244	0,1187	0,3306	0

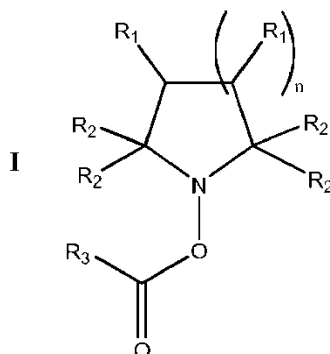
Ejemplo 17. R-107 es efectivo en un modelo de rata de disfunción eréctil

Con el fin de probar la eficacia de R-107 en la disfunción eréctil (DE), se lleva a cabo un estudio prospectivo, controlado con placebo, aleatorizado, simple ciego de ED en ratas Sprague-Dawley anestesiadas (n = 10 por grupo).
 10 Un grupo de lesión simulada se compara con el tratamiento con R-107 (80 mg/kg/día BID IV) iniciado 10 minutos antes de la lesión por aplastamiento de los nervios cavernosos del pene y continuado durante 1 semana. Después de 1 semana, las ratas se someten a una evaluación neurogénica mediada in vivo de la respuesta eréctil. Al finalizar la evaluación fisiológica, las ratas se sacrifican y se extirpan los tejidos para realizar análisis bioquímicos, morfológicos e inflamatorios. La lesión por aplastamiento se produce de la siguiente manera: después de la
 15 inyección IP de pentobarbital sódico (50 mg/kg) para la anestesia, se rasura el abdomen y se prepara con una solución a base de yodo y se realiza una incisión abdominal en la línea media inferior. La glándula prostática está expuesta y se identifican y aíslan los nervios cavernosos que se desplazan posterolateralmente. En el grupo simulado no hay más manipulación quirúrgica. En los grupos restantes, la lesión por aplastamiento se crea utilizando una pinza hemostática durante 3 minutos. El abdomen se cierra en 2 capas en todas las ratas. 1 semana después de la intervención quirúrgica, todas las ratas se someten a un estudio de respuesta a la erección neurogénica in vivo.
 20 Las ratas se anestesiaron con pentobarbital (50 mg/kg IP) y se colocaron en una mesa quirúrgica regulada térmicamente. La tráquea se canula utilizando tubos de polietileno PE-240 para mantener una vía aérea permeable y los animales respiran aire ambiente enriquecido con 95% O₂/5% de CO₂. Una arteria carótida se canula con tubos PE-50 para medir continuamente la presión sanguínea sistémica (MAP) usando un transductor Statham conectado a un sistema de adquisición de datos y conectado a una computadora. Una aguja de calibre 25 llena de heparina (250 U/ml) y conectada a un tubo PE-50 se inserta en la crura derecha y se conecta a un transductor de presión para permitir la medición continua de la presión intracavernosa (ICP). El nervio cavernoso (NC) se identifica posterolateral a la próstata en un lado y se coloca un estimulador eléctrico con un gancho bipolar de acero inoxidable alrededor del CN. El CN se estimula con un estimulador de pulso cuadrado (Grass Instruments, Quincy, Massachusetts). La estimulación CN (SNC) a una frecuencia de 15 Hz y el ancho de pulso de 30 segundos se realiza en cada rata. El SNC a 2,5, 5 y 7,5 V se usa en el protocolo actual para lograr respuestas eréctiles consistentes significativas. La duración de la estimulación es de 1 minuto con un período de descanso de 3-5 minutos entre los CNS subsiguientes. La respuesta eréctil total o ICP total se determina por el área bajo la curva en mm Hg por segundo desde el comienzo del SNC hasta que la PIC regrese a la presión basal o de preestimulación. La relación ICP/MAP en la
 35 respuesta eréctil máxima se determina para controlar las variaciones en MAP.

Se pueden realizar estudios similares con compuestos de fórmula general I distintos de R-107.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



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

5 en donde

R_1 se selecciona cada uno independientemente entre H, -OH, -COR₄, -COOR₄, -OCOOR₄, -OCON(R₄)₂, -alquileo (C₁-C₁₆)-COOR₄, -CN, -NO₂, -SH, -SR₄, -alquilo (C₁-C₁₆), -O-alquilo (C₁-C₁₆), -N(R₄)₂, -CON(R₄)₂, -SO₂R₄, -SO₂NHR₄, -S(=O)R₄, o un grupo donador de óxido nítrico de fórmula -X₁-X₂-X₃, en donde X₁ está ausente o se selecciona de -O-, -S- o -NH-; X₂ está ausente o es alquileo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂; y X₃ es -NO o -ONO₂, con la condición de que al menos un grupo R₁ sea un grupo donador de óxido nítrico;

R_2 se selecciona cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₁₆), alqueno (C₂-C₁₆) o alquino (C₂-C₁₆);

R_3 se selecciona de alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -COR₅, -COOR₅, -alquileo (C₁-C₈)-COOR₅, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), -N(R₅)₂, -CON(R₅)₂, -SO₂R₅, -SO₂NHR₅, o -S(=O)R₅;

R_4 se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros, cada uno de los cuales distinto de H puede estar opcionalmente sustituido con -OH, -COR₅, -COOR₅, -OCOOR₅, -OCON(R₅)₂, -alquileo (C₁-C₈)-COOR₅, -CN, -NO₂, -SH, -SR₅, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), -N(R₅)₂, -CON(R₅)₂, -SO₂R₅, -SO₂NHR₅ o -S(=O)R₅;

R_5 se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₄) o heterociclilo de 4 a 12 miembros; y

n es un número entero de 1 a 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

(i) R_1 cada uno independientemente es H, -COOR₄, -CON(R₄)₂, o un grupo donador de óxido nítrico; y R_4 es H; o

(ii) R_2 cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₈); o

(iii) R_3 es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈)-OH, alquilo (C₁-C₈)-N(R₅)₂ o alquilo (C₁-C₈)-COOR₅, en donde R_5 es cada uno independientemente alquilo (C₁-C₈) o H; o

(iv) en dicho grupo donador de óxido nítrico, X₁ está ausente o es -O-; X₂ está ausente o es alquileo (C₁-C₂₀); X₃ es -NO o -ONO₂; y dicho alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_2 son idénticos.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 cada uno independientemente es H, -COOR₄, -CON(R₄)₂, o un grupo donador de óxido nítrico; cada R_2 es independientemente alquilo (C₁-C₈); R_3 es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈)-OH, alquilo (C₁-C₈)-N(R₅)₂ o alquilo (C₁-C₈)-COOR₅; R_4 es H; R_5 cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₈) o H; y en dicho grupo donador de óxido nítrico, X₁ está ausente o es -O-; X₂ está ausente o es alquileo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido con uno o más grupos -ONO₂; y X₃ es -NO o -ONO₂.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que (i) n es 1; y uno o dos de los átomos de carbono en las posiciones 3 ó 4 del anillo de pirrolidina están unidos a un grupo donador de óxido nítrico; (ii) n es 2; y uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina están unidos a un grupo donador de óxido nítrico; o (iii) n es 3; y uno o más de los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de

azepano están unidos a un grupo donador de óxido nítrico.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho compuesto comprende más de un grupo donador de óxido nítrico idéntico o diferente.

5 7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que cada uno de dichos grupos donadores de óxido nítrico es independientemente de la fórmula -alquilen (C₁-C₆)-ONO₂, o -O-alquilen (C₁-C₆)-ONO₂, en donde dicho alquilen es opcionalmente sustituido por uno o más grupos -ONO₂; o es -ONO₂.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde n es 1; R₂ cada uno es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; y

10 (i) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es H (en este documento se identifican como los compuestos **1a₁**, **1a₂** y **1a₃**, respectivamente);

(ii) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es H (en este documento se identifican como los compuestos **1b₁**, **1b₂** y **1b₃**, respectivamente);

15 (iii) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂ (en este documento identificados como los compuestos **2a₁**, **2a₂** y **2a₃**, respectivamente);

(iv) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂ (en este documento se identifican como los compuestos **2b₁**, **2b₂** y **2b₃**, respectivamente);

20 (v) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es -CONH₂ (en este documento identificados como los compuestos **16a₁**, **16a₂** y **16a₃**, respectivamente); o

25 (vi) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina es -CONH₂ (en este documento identificados como los compuestos **16b₁**, **16b₂** y **16b₃**, respectivamente).

9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde n es 2; R₂ cada uno es metilo; R₃ es metilo, etilo o isopropilo; y

(i) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **3a₁**, **3a₂** y **3a₃**, respectivamente);

30 (ii) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **3b₁**, **3b₂** y **3b₃**, respectivamente);

35 (iii) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **4a₁**, **4a₂** y **4a₃**, respectivamente);

(iv) R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **4b₁**, **4b₂** y **4b₃**, respectivamente)

40 (v) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **5a₁**, **5a₂** y **5a₃**, respectivamente),

(vi) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **5b₁**, **5b₂** y **5b₃**, respectivamente)

45 (vii) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **6a₁**, **6a₂** y **6a₃**, respectivamente)

50 (viii) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es H (en este documento identificados como los compuestos **6b₁**, **6b₂** y **6b₃**, respectivamente);

- (ix) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$ (en este documento identificados como los compuestos **7a₁**, **7a₂** y **7a₃**, respectivamente);
- 5 (x) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$ (compuestos identificados en este documento como **7b₁**, **7b₂** y **7b₃**, respectivamente);
- 10 (xi) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es $-COOH$; y R_1 unido a los átomos de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H (en este documento se identifican como los compuestos **17a₁**, **17a₂** y **17a₃**, respectivamente);
- (xii) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es $-COOH$; y R_1 unido a los átomos de carbono en la posición 5 del anillo de piperidina es H (en este documento se identifican como los compuestos **17b₁**, **17b₂** y **17b₃**, respectivamente); o
- 15 (xiii) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina es el grupo donador de óxido nítrico $-O-CH_2-CH(ONO_2)CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina es H (en este documento se identifican como los compuestos **18₁**, **18₂** y **18₃**, respectivamente).
10. El compuesto de la reivindicación 7, en donde n es 3; cada R_2 es metilo; R_3 es metilo, etilo o isopropilo; y
- 20 (i) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 a 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **8a₁**, **8a₂** y **8a₃**, respectivamente);
- (ii) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 a 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **8b₁**, **8b₂** y **8b₃**, respectivamente);
- 25 (iii) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en la posición 3, 5 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **9a₁**, **9a₂** y **9a₃**, respectivamente);
- (iv) R_1 unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en la posición 3, 5 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **9b₁**, **9b₂** y **9b₃**, respectivamente)
- 30 (v) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 5 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **10a₁**, **10a₂** y **10a₃**, respectivamente);
- 35 (vi) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 4 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 5 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **10b₁**, **10b₂** y **10b₃**, respectivamente);
- (vii) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **11a₁**, **11a₂** y **11a₃**, respectivamente);
- 40 (viii) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **11b₁**, **11b₂** y **11b₃**, respectivamente);
- 45 (ix) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de azepano es H (en este documento identificados como los compuestos **12a₁**, **12a₂** y **12a₃**, respectivamente);
- 50 (x) cada uno de R_1 está unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-ONO_2$; y cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **12b₁**, **12b₂** y **12b₃**, respectivamente);
- (xi) cada uno de R_1 unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico $-CH_2-ONO_2$; y R_1 unido al átomo de carbono en la posición 6 del anillo de azepano es H

(en este documento se identifican como los compuestos **13a₁**, **13a₂** y **13a₃**, respectivamente);

(xii) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 5 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 6 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **13b₁**, **13b₂** y **13b₃**, respectivamente);

5 (xiii) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3, 4 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de azepano es H (en este documento identificados como los compuestos **14a₁**, **14a₂** y **14a₃**, respectivamente);

10 (xiv) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3, 4 y 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂; y R₁ unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo de azepano es H (en este documento se identifican como los compuestos **14b₁**, **14b₂** y **14b₃**, respectivamente);

(xv) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -CH₂-ONO₂ (en este documento identificados como los compuestos **15a₁**, **15a₂** y **15a₃**, respectivamente); o

15 (xvi) cada uno de R₁ unido a los átomos de carbono en las posiciones 3 a 6 del anillo de azepano es el grupo donador de óxido nítrico -ONO₂ (en este documento se identificaron como los compuestos **15b₁**, **15b₂** y **15b₃**, respectivamente).

20 11. El compuesto de la reivindicación 8, seleccionado de acetato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, propionato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo, o isobutirato de 2,2,5,5-tetrametil-3-(nitrooximetil)pirrolidin-1-ilo (en la presente invención identificados como los compuestos **1a₁**, **1a₂** y **1a₃**, respectivamente), o un enantiómero, diastereómero, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, diastereómero, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, para uso en administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intrapleural, intratraqueal, subcutánea, tópica, inhalada u oral.

30 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial, en donde dicha enfermedad, trastorno o condición asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial es una lesión por isquemia-reperfusión retinal; neuropatía óptica isquémica anterior aguda; oclusión de la arteria central de la retina; enfermedades hemolíticas, incluyendo esferocitosis, deficiencia de G6PD, enfermedad de células falciformes, talasemias y hemoglobinuria paroxística nocturna; diabetes mellitus, incluidas las heridas diabéticas y la retinopatía diabética, nefropatía y enfermedad cardiovascular; enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica, angina de pecho, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica e infarto, lesión por isquemia-reperfusión de extremidad aguda y crónica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), aterosclerosis, hipertensión arterial periférica, arritmias cardíacas, hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar asociada con enfermedad hemolítica, hipertensión pulmonar primaria del recién nacido, hipertensión pulmonar secundaria a hernia diafragmática congénita y aspiración de meconio; hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita; hipertensión pulmonar secundaria a regurgitación mitral, defecto séptico atrial o ventricular; nefropatía inducida por contraste; asma; traumatismo; choque hipovolémico, neurogénico o séptico; disfunción eréctil idiopática; disfunción eréctil secundaria a prostatectomía conservadora de nervio radical; lesión pulmonar por inhalación inducida por tóxico; lesión pulmonar por inhalación de cloro; neurotoxicidad; trastornos neurodegenerativos y neurológicos que incluyen las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastornos convulsivos (convulsiones), SIDA-demencia y trastornos que implican procesos de aprendizaje y memoria; glaucoma e hipertensión intraocular; trastornos de las secreciones gástricas, relajación y peristalsis del tracto intestinal (incluidos los esfínteres); nefropatías inducidas por fármacos y enfermedades; contracciones uterinas patológicas (prematuras) y fisiológicas; deterioro de la defensa celular; enfermedades inducidas por la disfunción endotelial; resistencia a la insulina en la diabetes; hipertensión inducida por el embarazo; enfermedades cerebrovasculares; trastornos de agregación; o disfunción sexual femenina, incluida la sequedad vaginal.

55 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, diastereómero, racemato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, el tratamiento o el control de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial, en el que dicha enfermedad, trastorno o afección asociada con el estrés oxidativo o la disfunción endotelial es lesión por isquemia-reperfusión retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior aguda; oclusión de la arteria central de la retina; enfermedades hemolíticas, incluyendo esferocitosis, deficiencia de G6PD, enfermedad de células falciformes, talasemias y hemoglobinuria paroxística nocturna; diabetes mellitus, incluidas las heridas diabéticas y la retinopatía diabética, nefropatía y enfermedad cardiovascular; enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía

5 isquémica, angina de pecho, lesión por isquemia-reperusión miocárdica e infarto, lesión por isquemia-reperusión de
extremidad aguda y crónica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), aterosclerosis, hipertensión arterial periférica,
arritmias cardíacas, hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar idiopática,
hipertensión pulmonar asociada con enfermedad hemolítica, hipertensión pulmonar primaria del recién nacido,
10 hipertensión pulmonar secundaria a hernia diafragmática congénita y aspiración de meconio; hipertensión pulmonar
secundaria a cardiopatía congénita; hipertensión pulmonar secundaria a regurgitación mitral, defecto séptico atrial o
ventricular; nefropatía inducida por contraste; asma; traumatismo; choque hipovolémico, neurogénico o séptico;
disfunción eréctil idiopática; disfunción eréctil secundaria a prostatectomía conservadora de nervio radical; lesión
pulmonar por inhalación inducida por tóxico; lesión pulmonar por inhalación de cloro; neurotoxicidad; trastornos
15 neurodegenerativos y neurológicos que incluyen las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, esclerosis lateral
amiotrófica, esclerosis múltiple, trastornos convulsivos (convulsiones), SIDA-demencia y trastornos que implican
procesos de aprendizaje y memoria; glaucoma e hipertensión intraocular; trastornos de las secreciones gástricas,
relajación y peristalsis del tracto intestinal (incluidos los esfínteres); nefropatías inducidas por fármacos y
enfermedades; contracciones uterinas patológicas (prematuras) y fisiológicas; deterioro de la defensa celular;
20 enfermedades inducidas por la disfunción endotelial; resistencia a la insulina en la diabetes; hipertensión inducida
por el embarazo; enfermedades cerebrovasculares; trastornos de agregación; o disfunción sexual femenina, incluida
la sequedad vaginal.

Fig. 1A

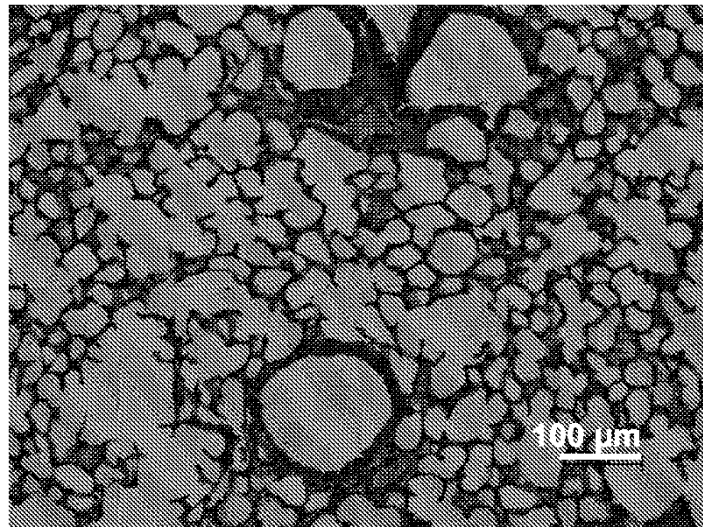


Fig. 1B

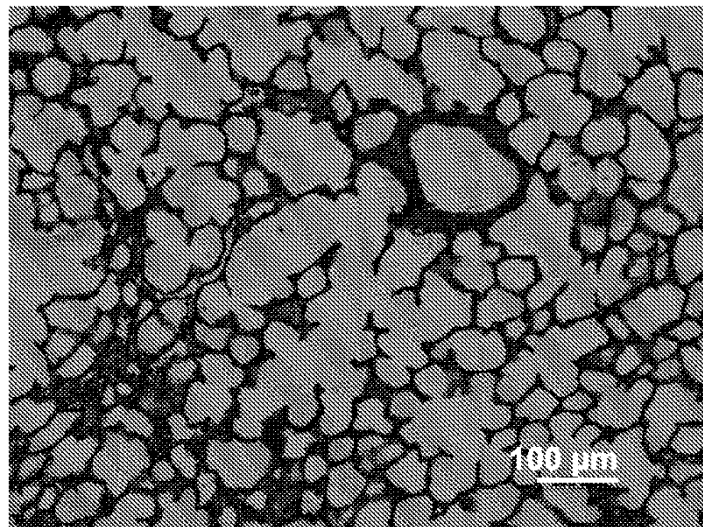


Fig. 1C

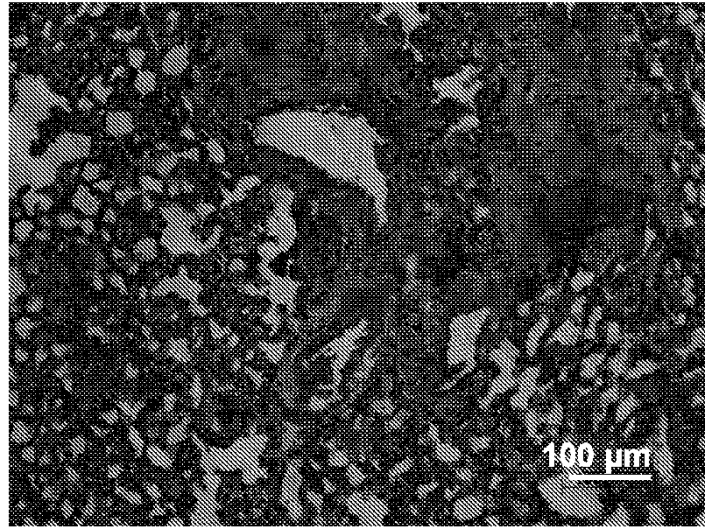


Fig. 1D

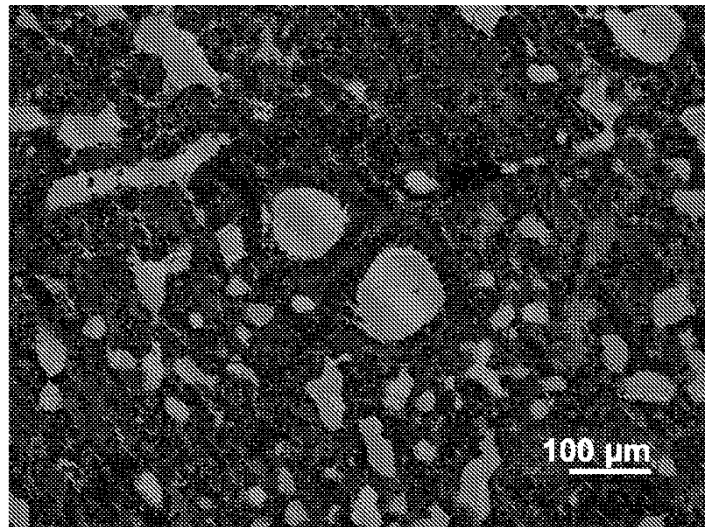


Fig. 1E

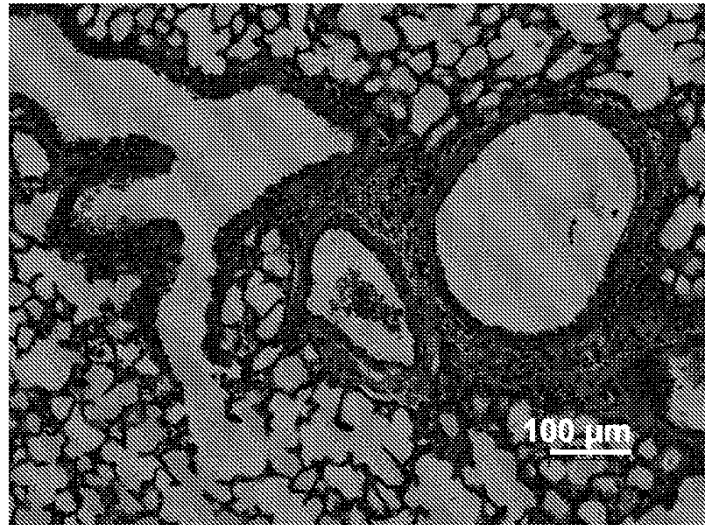


Fig. 1F

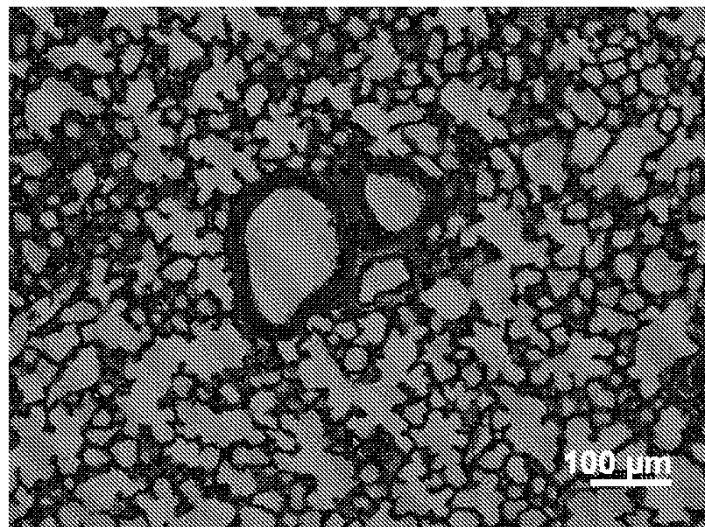


Fig. 2

